

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: 978-87-7014-506-0

Centrale budskaber

1. Læsevejledning

2. Indledning

3. Definition af sværhedsgrad af sygdom


4. Risikogrupper


5. Forebyggende behandling

5.1 Remdesivir

5.1.1 Remdesivir til voksne

5.1.1.1 Remdesivir til voksne med mild eller moderat covid-19

 Svag anbefaling mod

 Remdesivir til voksne med mild eller moderat covid-19

Anvend ikke rutinemæssigt remdesivir til voksne med mild eller moderat covid-19

Remark:
Anbefalingen gælder personer fra 16 år og opefter.


Behandling med remdesivir kan overvejes til udvalgte højrisikopatienter med mild/moderat covid-19, herunder organtransplanterede patienter, patienter med aktiv malign hæmatologisk sygdom, og patienter i anden betydelig medicinsk immunosuppression.


Det anbefales i givet fald at anvende remdesivir 200 mg x 1 intravenøst (IV) første døgn, efterfulgt af 100 mg IV dag 2 og 3 til en samlet behandlingsvarighed på 3 dage.

Kontraindikationer til behandling med remdesivir:

- Kritisk covid-19
- Estimeret glomerulær filtrationsrate (eGFR) < 30 ml/minut
- Intermitterende eller kontinuerlig hæmodialyse/hæmofiltration
- ALAT/ASAT > 5 x øvre normalgrænse
- Allergi overfor remdesivir

5.1.2 Remdesivir til gravide





5.1.2.1 Remdesivir til gravide med mild eller moderat covid-19

Svag anbefaling mod



Anvend ikke rutinemæssigt remdesivir til gravide med mild eller moderat covid-19

Remark:

Behandling med remdesivir til gravide med mild/moderat covid-19 er sjældent indiceret, og kun efter tværfaglig konference mellem obstetrikere og medicinere, da erfaringen med anvendelse af remdesivir til gravide er begrænset.

Det anbefales i givet fald at anvende remdesivir 200 mg x 1 intravenøst (IV) første døgn, efterfulgt af 100 mg IV dag 2 og 3 til en samlet behandlingsvarighed på 3 dage.

Kontraindikationer til behandling med remdesivir:

- Kritisk covid-19 (se anbefaling for gravide med kritisk covid-19)
- Estimeret glomerulær filtrationsrate (eGFR) < 30 ml/minut
- Intermitterende eller kontinuerlig hæmodialyse/hæmofiltration
- ALAT/ASAT > 5 x øvre normalgrænse
- Allergi overfor remdesivir

5.1.3 Remdesivir til ammende

Ny



5.1.3.1 Remdesivir til ammende med mild eller moderat covid-19

Svag anbefaling mod



Anvend ikke rutinemæssigt remdesivir til ammende med mild eller moderat covid-19

Remark:

Behandling med remdesivir til ammende med mild/moderat covid-19 er sjældent indiceret, og kun efter tværfaglig konference mellem obstetrikere og medicinere, da erfaringen med anvendelse af remdesivir til ammende er begrænset.

Det anbefales i givet fald at anvende remdesivir 200 mg x 1 intravenøst (IV) første døgn, efterfulgt af 100 mg IV dag 2 og 3 til en samlet behandlingsvarighed på 3 dage.

Kontraindikationer til behandling med remdesivir:

- Kritisk covid-19 (se anbefaling for ammende med kritisk covid-19)
- Estimeret glomerulær filtrationsrate (eGFR) < 30 ml/minut
- Intermitterende eller kontinuerlig hæmodialyse/hæmofiltration
- ALAT/ASAT > 5 x øvre normalgrænse
- Allergi overfor remdesivir

5.1.4 Remdesivir til børn og unge

Ny



5.1.4.1 Remdesivir til børn og unge med mild eller moderat covid-19

Svag anbefaling mod



Anvend ikke rutinemæssigt remdesivir til børn og unge med mild og moderat covid-19

Remark:

Behandling med remdesivir til børn og unge med mild/moderat covid-19 sjældent er indiceret, og kun efter tværfaglig konference med en infektionspædiater med ekspertise i behandlingen af børn med covid-19.

Det anbefales i givet fald at anvende remdesivir 200 mg x 1 intravenøst (IV) det første døgn, efterfulgt af 100 mg IV dag 2 og 3 til en samlet behandlingsvarighed på 3 dage til børn og unge ≥ 12 år (≥ 40 kg).

Kontraindikationer til behandling med remdesivir:

- Kritisk covid-19 (se anbefaling for børn/unge med kritisk covid-19)
- Estimeret glomerulær filtrationsrate (eGFR) < 30 ml/minut
- Intermitterende eller kontinuerlig hæmodialyse/hæmofiltration
- ALAT/ASAT > 5 x øvre normalgrænse
- Allergi overfor remdesivir

5.2 Sotrovimab

Ny



5.2.1 Sotrovimab til voksne med mild eller moderat covid-19

Svag anbefaling mod



Anvend ikke rutinemæssigt sotrovimab til voksne med mild eller moderat covid-19

Remark:

Anbefalingen gælder personer fra 16 år.

Virkningen af sotrovimab hos vaccinerede personer og hos personer med de eksisterende virusvarianter er ukendt, og målt in-vitro er effekten væsentlig reduceret.

Sotrovimab bør som udgangspunkt kun anvendes hvis andre forebyggende behandlinger til personer med mild/moderat covid-19 ikke er tilgængelige eller egnede.

5.2.2 Sotrovimab til gravide med mild eller moderat covid-19

Svag anbefaling mod



Anvend ikke rutinemæssigt sotrovimab til gravide med mild eller moderat covid-19

Remark:

Virkningen af sotrovimab hos vaccinerede personer og hos personer med de eksisterende virusvarianter er ukendt, og målt in-vitro er effekten væsentlig reduceret.

Sotrovimab bør som udgangspunkt kun anvendes hvis andre forebyggende behandlinger til personer med mild/moderat covid-19 ikke er tilgængelige eller egnede.

5.2.3 Sotrovimab til ammende med mild eller moderat covid-19

Svag anbefaling mod



Anvend ikke rutinemæssigt sotrovimab til ammende med mild eller moderat covid-19

Remark:

Virkningen af sotrovimab hos vaccinerede personer og hos personer med de eksisterende virusvarianter er ukendt, og målt in-vitro er effekten væsentlig reduceret.

Sotrovimab bør som udgangspunkt kun anvendes hvis andre forebyggende behandlinger til personer med mild/moderat covid-19 ikke er tilgængelige eller egnede.

5.2.4 Sotrovimab til børn og unge under 16 år med mild eller moderat covid-19

Svag anbefaling mod



Anvend ikke rutinemæssigt sotrovimab til børn/unge med mild eller moderat covid-19

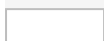
Remark:

Anbefalingen gælder for børn og unge under 16 år.

Virkingen af sotrovimab hos vaccinerede personer og hos personer med de eksisterende virusvarianter er ukendt, og målt in-vitro er effekten væsentlig reduceret.

Sotrovimab bør som udgangspunkt kun anvendes hvis andre forebyggende behandlinger til personer med mild/moderat covid-19 ikke er tilgængelige eller egnede.

5.3 Tixagevimab plus cilgavimab (Evusheld)



Ny



5.3.1 Tixagevimab plus cilgavimab (Evusheld) til voksne med mild eller moderat covid-19

Svag anbefaling mod



Anvend ikke rutinemæssigt tixagevimab plus cilgavimab til voksne med mild eller moderat covid-19

Remark:

Anbefalingen gælder personer fra 16 år.

Virkingen af tixagevimab plus cilgavimab hos vaccinerede personer og hos personer med de eksisterende virusvarianter er ukendt, og målt in-vitro er effekten væsentlig reduceret.

Tixagevimab plus cilgavimab bør som udgangspunkt kun anvendes hvis andre forebyggende behandlinger til voksne med mild/moderat covid-19 ikke er tilgængelige eller egnede. Dog kan behandling med tixagevimab plus cilgavimab overvejes til udvalgte personer med en symptomvarighed på under 5 dage og en høj risiko for hospitalsindlæggelse, jvf. risikotabel på kapitel 4.

Det anbefales i givet fald at anvende tixagevimab plus cilgavimab 300/300 mg x 1 intramuskulært (IM) som engangsdosis.

5.3.2 Tixagevimab plus cilgavimab (Evusheld) til gravide med mild eller moderat covid-19

Svag anbefaling mod



Anvend ikke rutinemæssigt tixagevimab plus cilgavimab til gravide med mild eller moderat covid-19

Remark:

Behandling med tixagevimab plus cilgavimab til gravide med mild/moderat covid-19 er sjældent indiceret, og kun efter tværfaglig konference mellem obstetrikere og medicinere, da erfaringen med anvendelse af tixagevimab plus cilgavimab til gravide er begrænset.

Virkingen af tixagevimab plus cilgavimab hos vaccinerede personer og hos personer med de eksisterende virusvarianter er ukendt, og målt in-vitro er effekten væsentlig reduceret.

Tixagevimab plus cilgavimab bør som udgangspunkt kun anvendes hvis andre forebyggende behandlinger til personer med mild/moderat covid-19 ikke er tilgængelige eller egnede.

Det anbefales i givet fald at anvende tixagevimab plus cilgavimab 300/300 mg x 1 intramuskulært (IM) som engangsdosis.

5.3.3 Tixagevimab plus cilgavimab (Evusheld) til ammende med mild eller moderat covid-19

Svag anbefaling mod



Anvend ikke rutinemæssigt tixagevimab plus cilgavimab til ammende med mild eller moderat covid-19

Remark:

Behandling med tixagevimab plus cilgavimab til ammende med mild/moderat covid-19 er sjældent indiceret, og kun efter tværfaglig konference mellem obstetrikere og medicinere, da erfaringen med anvendelse af tixagevimab plus cilgavimab til ammende er begrænset.

Virkingen af tixagevimab plus cilgavimab hos vaccinerede personer og hos personer med de eksisterende virusvarianter er ukendt, og målt in-vitro er effekten væsentlig reduceret.

Tixagevimab plus cilgavimab bør som udgangspunkt kun anvendes hvis andre forebyggende behandlinger til personer med mild/moderat covid-19 ikke er tilgængelige eller egnede.

Det anbefales i givet fald at anvende tixagevimab plus cilgavimab 300/300 mg x 1 intramuskulært (IM) som engangsdosis.

5.3.4 Tixagevimab plus cilgavimab (Evusheld) til børn og unge under 16 år med mild eller moderat covid-19

Svag anbefaling mod



Anvend ikke rutinemæssigt tixagevimab plus cilgavimab til børn og unge med mild eller moderat covid-19

Remark:

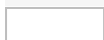
Anbefalingen gælder for børn og unge under 16 år.

Behandling med tixagevimab plus cilgavimab til børn og unge med mild/moderat covid-19 er sjældent indiceret, og kun efter tværfaglig konference med en infektionspædiater med ekspertise i behandlingen af børn med covid-19, da anvendelse af tixagevimab plus cilgavimab til børn og unge med covid-19 begrænset.

Virkningen af tixagevimab plus cilgavimab hos vaccinerede personer og hos personer med de eksisterende virusvarianter er ukendt, og målt in-vitro er effekten væsentlig reduceret.

Tixagevimab plus cilgavimab bør som udgangspunkt kun anvendes hvis andre forebyggende behandlinger til personer med mild/moderat covid-19 ikke er tilgængelige eller egnede.

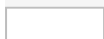
5.4 Casirivimab plus imdevimab (Ronapreve)



Ny



5.4.1 Casirivimab plus imdevimab (Ronapreve) til voksne med mild eller moderat covid-19



Ny



5.4.1.1 Casirivimab plus imdevimab (Ronapreve) til voksne med mild eller moderat covid 19

Svag anbefaling mod

Ny



Anvend ikke rutinemæssigt casirivimab plus imdevimab til voksne med mild eller moderat covid 19

Remark:

Anbefalingen gælder personer fra 16 år.

Virkningen af casirivimab plus imdevimab hos personer med de eksisterende virusvarianter er ukendt, og målt in-vitro er effekten væsentligt reduceret.

Casirivimab plus imdevimab bør som udgangspunkt kun anvendes hvis andre forebyggende behandlinger til personer med mild/moderat covid-19 ikke er tilgængelige eller egnede.

5.4.2 Casirivimab plus imdevimab (Ronapreve) til gravide med mild eller moderat covid-19



Ny



5.4.2.1 Casirivimab plus imdevimab (Ronapreve) til gravide med mild eller moderat covid-19

Svag anbefaling mod **Ny**



Anvend ikke rutinemæssigt casirivimab plus imdevimab til gravide med mild eller moderat covid 19

Remark:

Virkningen af casirivimab plus imdevimab hos personer med de eksisterende virusvarianter er ukendt, og målt in-vitro er effekten væsentligt reduceret.

Casirivimab plus imdevimab bør som udgangspunkt kun anvendes hvis andre forebyggende behandlinger til personer med mild/moderat covid-19 ikke er tilgængelige eller egnede.

5.4.3 Casirivimab plus imdevimab (Ronapreve) til ammende med mild eller moderat covid-19

Ny



5.4.3.1 Casirivimab plus imdevimab (Ronapreve) til ammende med mild eller moderat covid-19

Svag anbefaling mod **Ny**



Anvend ikke rutinemæssigt casirivimab plus imdevimab til ammende med mild eller moderat covid 19

Remark:

Virkningen af casirivimab plus imdevimab hos personer med de eksisterende virusvarianter er ukendt, og målt in-vitro er effekten væsentligt reduceret.

Casirivimab plus imdevimab bør som udgangspunkt kun anvendes hvis andre forebyggende behandlinger til personer med mild/moderat covid-19 ikke er tilgængelige eller egnede.

5.4.4 Casirivimab plus imdevimab (Ronapreve) børn og unge med mild eller moderat covid-19

Ny



5.4.5 Casirivimab plus imdevimab (Ronapreve) til børn og unge med mild eller moderat covid-19

Svag anbefaling mod **Ny**



Anvend ikke rutinemæssigt casirivimab plus imdevimab til børn og unge med mild eller moderat covid 19

Remark:

Virkningen af casirivimab plus imdevimab hos personer med de eksisterende virusvarianter er ukendt, og målt in-vitro er effekten væsentligt reduceret.

Casirivimab plus imdevimab bør som udgangspunkt kun anvendes hvis andre forebyggende behandlinger til personer med mild/moderat covid-19 ikke er tilgængelige eller egnede.

5.5 Bebtelovimab til voksne med mild eller moderat covid-19

Svag anbefaling mod 



Anvend ikke rutinemæssigt bebtelovimab til voksne med mild eller moderat covid 19

Remark:

Anbefalingen gælder personer fra 16 år.

Virkningen af bebtelovimab er usikker og utilstrækkeligt undersøgt, hvorfor bebtelovimab som udgangspunkt kun bør anvendes hvis andre forebyggende behandlinger til personer med mild/moderat covid-19 ikke er tilgængelige eller egnede.

6. Implementering

7. Monitorering

8. Opdatering og videre forskning

9. Beskrivelse af anvendt metode

10. Fokuserede spørgsmål

11. Arbejds- og referencegruppe

12. Begreber og forkortelser

13. Anbefalinger under udarbejdelse

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 [93]. 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 [93].

Arbejdsgruppen bag denne NKA har formuleret og prioriteret deres egne PICO-spørgsmål, der er vurderet 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.

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 estimaterne.

Evidensprofiler og sammenfatning af evidens er adapteret fra den australske retningslinje og præsenteres som det eneste på engelsk i denne retningslinje.

Den australske retningslinje er udarbejdet efter GRADE-metoden og har herved brugt den samme metode som Sundhedsstyrelsen anvender ved udarbejdelse af nationale kliniske anbefalinger. Behandlingsformerne som er præsenteret i retningslinjen er prioriteret af arbejdsgruppen og ikke alle behandlingsformer fra den Australske retningslinje er medtaget i denne NKA. Arbejdsgruppen vil løbende diskutere om nye behandlingsformer skal inkluderes. 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, og det har vist sig, at de forskellige varianter er forbundet med forskellig grad af smitsomhed, sygelighed og dødelighed. Denne udvikling går meget stærkt, og det er derfor et særligt vilkår der indeværende anbefaling, at den delvist baserer sig på data, der er genereret mens de dominerende varianter var nogle andre og befolkningssimmuniteten en anden. Der er taget forbehold herfor i vurderingen af evidensen.

Viden om immunitet, vaccinationsstatus, og virusvarianter danner baggrund for anbefalingerne, således at alle anbefalinger er relevante og gældende for de til enhver tid aktuelle patienter. Hvis et eller flere forhold ændrer sig, vil anbefalingerne blive opdateret.

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 [93]. 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
Øvre luftvejsinfektion uden behov for iltbehandling	Nedre luftvejsinfektion uden behov for iltbehandling	Nedre luftvejsinfektion med behov for iltbehandling	Organsvigt med behov for intensiv terapi
<p>Et individ uden symptomer tydende på moderat eller svær sygdom:</p> <ul style="list-style-type: none"> Ingen eller milde symptomer (feber, hoste, halssmerter, hovedpine, muskelsmerter, kvalme, opkastning, diarre, tab af lugte og smagssans) Ingen respiratoriske symptomer Ingen kliniske eller billeddiagnostiske holdepunkter for nedre luftvejsinfektion 	<p>Stabil patient med kliniske eller billeddiagnostiske tegn på nedre luftvejsinfektion</p> <ul style="list-style-type: none"> Perifer iltmætning på mindst 94% (1) uden ilttilskud i hvile Fald i iltmætning eller åndenød ved let fysisk aktivitet 	<p>Patient med forværring af moderat sygdom</p> <p>ELLER</p> <p>mindst et af følgende kriterier:</p> <ul style="list-style-type: none"> Respirationsfrekvens > 30/min Iltmætning < 94% (1) (med eller uden ilttilskud) Udbredte infiltrater billeddiagnostisk 	<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"> Svært respiratorisk svigt/ARDS Forværring i tilstanden under behandling med non-invasiv ventilation (NIV) eller high-flow nasal iltterapi (HFNO) Behov for invasiv mekanisk ventilation (respiratorbehandling) <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>

Hydrering og bevidsthedsniveau	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
Respiratorisk status	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
Saturation og ilttilskud⁽¹⁾	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))

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

4. Risikogrupper

Nedenstående tabel viser 30-dages risikoen for indlæggelse. Tallene baserer sig primært på de offentligt tilgængelige fokusrapporter fra SSI, udarbejdet af Niels Obel (<https://covid19.ssi.dk/analyser-og-prognoser/fokusrapporter>).

30 dages risiko for indlæggelse efter smitte med SARS-CoV-2, omikron BA2 variant

	Fuldt vaccineret*			IKKE fuldt vaccineret*		
	Kategori 1	Kategori 2	Kategori 3	Kategori 1	Kategori 2	Kategori 3
Alder (år)	<ul style="list-style-type: none"> Ingen Komorbiditet Gravide 	<ul style="list-style-type: none"> Komorbiditet** Socialt udsatte 	<ul style="list-style-type: none"> Hæmatologiske patienter *** Organtransplanterede patienter over 65 år Anden svær immunsuppression efter individuel vurdering Gravide i høj risiko **** 	<ul style="list-style-type: none"> Ingen Komorbiditet 	<ul style="list-style-type: none"> Komorbiditet** Socialt udsatte Gravide 	<ul style="list-style-type: none"> Hæmatologiske patienter *** Organtransplanterede patienter over 65 år Anden svær immunsuppression efter individuel vurdering Gravide i høj risiko ****
<18	Green	Green	Orange	Green	Green	Red
18 - 49	Green	Yellow	Red	Green	Yellow	Red
50 - 64	Green	Yellow	Red	Green	Orange	Red
65 - 79	Green	Yellow	Red	Yellow	Orange	Red
>=80	Yellow	Yellow	Red	Yellow	Orange	Red

Lav risiko for indlæggelse (<1%)

Moderat risiko for indlæggelse (1-5%)

Mellemhøj risiko for indlæggelse (5-10%)

Høj risiko for indlæggelse (> 10%)

* med fuldt vaccineret menes, at man har modtaget de til enhver tid gældende rekommanderede tilbud om vaccine iht SSTs retningslinjer, eller at man har været dokumenteret smittet inden for det sidste halve år. Ikke fuldt vaccineret er alle andre.

** Komorbiditet iht Charlson Comorbidity Index (CCI) iht nedenstående tabel, som også viser overlap mellem komorbiditet iht CCI og iht Sundhedsstyrelsens faglige notat vedrørende behandling af COVID-19 med orale antiviralia (https://www.sst.dk/-/media/Udgivelser/2021/Corona/Tabletbehandling/Fagligt-notat-vedr_-behandling-af-covid-19-med-orale-antiviralia_110222.ashx?sc_lang=da&hash=6C8A4CCE88A48AECC40465E830A4ACAA).

	CCI	Sundhedsstyrelsen
Hjerte	<ul style="list-style-type: none"> Hjerteinsufficiens tidligere myokardieinfarkt 	<ul style="list-style-type: none"> Alvorlig hjertesygdom
Kar	<ul style="list-style-type: none"> Perifær arteriel sygdom 	
Neurologi	<ul style="list-style-type: none"> Demens Cerebrovaskulær sygdom Hemiplegi 	<ul style="list-style-type: none"> Neurologisk sygdom med betydende funktionsnedsættelse
Psykiatri		<ul style="list-style-type: none"> Svær psykisk sygdom, særligt svær skizofreni
Lunge	<ul style="list-style-type: none"> Kronisk lungesygdom 	<ul style="list-style-type: none"> Svær lungesygdom
Reumatologi	<ul style="list-style-type: none"> Bindevævssygdom 	

Gastroenterologi	<ul style="list-style-type: none"> • Mavesår • Kronisk leversygdom 	<ul style="list-style-type: none"> • Alvorlig kronisk leversygdom eller korttarmssyndrom
Endokrinologi	<ul style="list-style-type: none"> • Diabetes 	<ul style="list-style-type: none"> • Dårligt reguleret diabetes • BMI over 35 • BMI over 30 og samtidig kronisk sygdom
Nefrologi	<ul style="list-style-type: none"> • Moderat til svær nyresygdom 	<ul style="list-style-type: none"> • Kronisk nyresvigt (dog bør der udvises forsigtighed ved svær nyre-insufficiens)
Systemisk/ immunsuppression	<ul style="list-style-type: none"> • Cancer • Leukæmi og lymfom 	<ul style="list-style-type: none"> • Udbredt (metastatisk) kræft eller nylig eller aktiv cancer • Tilstande med nedsat immunforsvar grundet sygdom eller immunhæmmende behandling⁸
Infektøst	<ul style="list-style-type: none"> • AIDS 	
Andet		<ul style="list-style-type: none"> • Downs syndrom • Social udsatte, inklusiv personer med et misbrug, hjemløse og psykisk syge med multisygdom

***: Autolog/allogen haematopoietisk stamcelletransplantation, malignt lymfom i aktiv behandling, kronisk lymfatisk leukæmi i aktiv behandling, myelomatose i aktiv behandling, myelodysplastisk syndrom og akut leukæmi i behandling med induktionskemoterapi, malign B-celle sygdom og anti-CD20-antistofbehandling indenfor 12 mdr, myelofibrose i behandling med JAK-hæmmer, uvaccinerede med B-celle defekt, hvor vaccination ikke er muligt. Er adapteret fra Dansk Selskab for Infektionsmedicin's COVID guidelines: <https://www.infmed.dk/covid>.

****: <https://www.dsog.dk/covid19>

5. Forebyggende behandling

5.1 Remdesivir

Remdesivir er blevet anvendt både profylaktisk og terapeutisk til patienter med covid-19, og effekterne heraf er blevet undersøgt i en række 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 forskelligt afhængig af populationen, er der separate evidensprofiler for henholdsvis voksne, gravide, ammende samt børn og unge. For hver delpopulation gives anbefalinger for henholdsvis patienter med kritisk covid-19 (behov for respiratorbehandling), patienter med alvorlig covid-19 (behov for ilt), og for patienter med mild/moderat covid-19 (ej indlagt på hospital).

5.1.1 Remdesivir til voksne

5.1.1.1 Remdesivir til voksne med mild eller moderat covid-19

Remdesivir til voksne med mild eller moderat covid-19

Svag anbefaling mod

Anvend ikke rutinemæssigt remdesivir til voksne med mild eller moderat covid-19

Anbefalingen gælder personer fra 16 år og opefter.

Behandling med remdesivir kan overvejes til udvalgte højrisikopatienter med mild/moderat covid-19, herunder organtransplanterede patienter, patienter med aktiv malign hæmatologisk sygdom, og patienter i anden betydelig medicinsk immunosuppression.

Det anbefales i givet fald at anvende remdesivir 200 mg x 1 intravenøst (IV) første døgn, efterfulgt af 100 mg IV dag 2 og 3 til en samlet behandlingsvarighed på 3 dage.

Kontraindikationer til behandling med remdesivir:

- Kritisk covid-19
- Estimeret glomerulær filtrationsrate (eGFR) < 30 ml/minut
- Intermitterende eller kontinuerlig hæmodialyse/hæmofiltration
- ALAT/ASAT > 5 x øvre normalgrænse
- Allergi overfor remdesivir

Nøgleinformationer

Gavnlige og skadelige virkninger

Lille netto gevinst eller små forskelle mellem alternativerne

Kritiske outcomes (voksne med mild/moderat covid-19)

Det er usikkert om remdesivir øger eller nedsætter risikoen for at dø inden for 28 dage.

Vigtige outcomes (voksne med mild/moderat covid-19)

Remdesivir nedsætter sandsynligvis antallet af patienter der indlægges (46 færre per 1000).

Remdesivir nedsætter sandsynligvis antallet af patienter med alvorlige hændelser i nogen grad (49 færre per 1000).

Remdesivir nedsætter sandsynligvis ikke antallet af patienter med uønsket hændelse i nogen grad (42 færre per 1000).

Remdesivir påvirker muligvis ikke antallet af patienter der stopper behandlingen grundet bivirkninger (11 færre per 1000).

Neutraliserende effekt - in vitro

Målt in vitro er der muligvis en mindre reduktion i den antivirale effekt af remdesivir for omnicron (B 1.1.529), BA.5 varianten. Den kliniske betydning af dette er ukendt.

Kvaliteten af evidensen

Lav

Kvaliteten af evidensen for det kritiske outcome er samlet set meget lav, idet der er meget lav tiltro til det.

Tiltroen til det kritiske outcome død af alle årsager er meget lav. Der er nedgraderet tre gange på grund af meget yderst upræcist effektestimater (meget bredt konfidensinterval).

Patientpræferencer

Betydelig variation er forventet eller usikker

Der forventes at være varierende patientpræferencer, da nogle patienter vil foretrække behandling på baggrund af den eksisterende dokumentation, mens andre vil afstå på baggrund af den begrænsede tilgængelige dokumentation, og da den undersøgte population var uvaccineret.

Behovet for ambulant indlæggelse i 3 dage med henblik på intravenøs (IV) behandling forventes yderligere at resultere i varierende patientpræferencer.

Ressourcer

Væsentlige problemer

Remdesivir er tilgængeligt for behandling i hospitalsregi, men kræver 3 dages ambulant indlæggelse med henblik på intravenøs (IV) administration. Ved høje smittetryk kan dette udfordre kapaciteten i sundhedsvæsenet.

Lighed i sundhed

Væsentlige problemer

Det er arbejdsgruppens vurdering, at behandlingen kan føre til ulighed i sundhed.

Socialt og økonomisk udsatte patienter uden adgang til en personbil kan være udfordret i forhold til transport til og fra hospitalet med henblik på behandling.

Patienter fra lavere socialklasser vil i mindre grad end patienter fra højere socialklasser henvende sig til sundhedsvæsenet med henblik på behandlingstilbud, og smitteopsporingen vil tilsvarende være mere udfordret blandt patienter fra lavere socialklasser.

Accept

Væsentlige problemer

De organisatoriske udfordringer der er forbundet med 3 dages ambulant indlæggelse med henblik på intravenøs (IV) administration, forventes at resultere i udfordringer med accepten af behandlingen blandt både patienter og behandlere.

Gennemførlighed

Væsentlige problemer

Der er organisatoriske udfordringer forbundet med 3 dages ambulant indlæggelse med henblik på intravenøs (IV) administration. Ved høje smittetryk kan dette udfordre kapaciteten i sundhedsvæsenet.

Der er ligeledes organisatoriske udfordringer forbundet med smitteopsporingen.

Rationale

Der blev i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at remdesivir sandsynligvis reducerer risikoen for indlæggelse på hospital hos voksne med mild/moderat covid-19, at der er betydelige ressourcemæssige og organisatoriske udfordringer forbundet med behandlingen, at indlæggelse på hospital ikke er et kritisk outcome, og at der er risiko for ulighed i sundhed.

Samtidig forventes patientpræferencer at variere.

Fokuseret Spørgsmål

Population: Adults over 16 years with mild covid-19
Intervention: Remdesivir
Sammenligning: Standard care

Sammenfatning

Evidence indicates that remdesivir probably reduces the incidence of hospitalisation in unvaccinated adults with mild COVID-19 who have one or more risk factors for disease progression.

What is the evidence informing this recommendation?

Evidence comes from a single trial that compared remdesivir with placebo in 562 unvaccinated adult outpatients with mild COVID-19 [644]. Participants were randomised within seven days of onset of symptoms and had one or more risk factors for disease progression.

Study characteristics

Mean age of participants was 50 years and 48% were women. Approximately one third of patients were aged 60 years or over. Participants received three intravenous doses of remdesivir on consecutive days; 200 mg on day 1, followed by 100 mg on days 2 and 3. Pregnant and breastfeeding women were ineligible for inclusion; however children aged 12 years and over were eligible for inclusion.

What are the main results?

Remdesivir probably reduces the incidence of hospitalisation (RR 0.28, CI 95% 0.11 to 0.75; 562 patients in 1 study) and probably has little impact on adverse events or serious adverse events. We are unsure if remdesivir impacts discontinuation due to adverse events, or all-cause mortality (no patients died).

Our confidence in the results

Certainty of the evidence is moderate for hospitalisation, serious adverse events and adverse events due to serious imprecision (reliance on a single study) and low for discontinuation due to adverse events due to very serious imprecision (reliance on a single study and few events). Certainty of the evidence is very low for all-cause mortality.

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

Additional information

As of 18 February 2022, the Therapeutic Goods Administration has yet to approve remdesivir for use in patients who have mild COVID-19 and who are not hospitalised.

Pregnant and breastfeeding women

No pregnant or breastfeeding women were included in the studies.

Children and adolescents

Eight children \geq 12 years were included in the studies.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenlignin g Standard care	Intervention Remdesivir	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
All-cause mortality Within 28 days of commencing treatment 9 Kritisk	Baseret på data fra 562 patienter i 1 studier. (Randomiserede studier)			Meget lav På grund af yderst alvorlig upræcist effekttestimat ¹	Ingen patienter døde. Det er usikkert om remdesivir øger eller nedsætter risikoen for at dø
Hospitalisation Within 28 days of commencing treatment 6 Vigtig	Relative risiko 0.28 (CI 95% 0.11 – 0.75) Baseret på data fra 562 patienter i 1 studier. (Randomiserede studier)	64 per 1.000 Forskel:	18 per 1.000 46 færre per 1.000 (CI 95% 57 færre – 16 færre)	Moderat På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ²	Remdesivir nedsætter sandsynligvis antallet af patienter der indlægges
Serious adverse events End of follow-up 6 Vigtig	Relative risiko 0.27 (CI 95% 0.1 – 0.7) Baseret på data fra 562 patienter i 1 studier.	67 per 1.000 Forskel:	18 per 1.000 49 færre per 1.000 (CI 95% 60 færre – 20 færre)	Moderat På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ³	Remdesivir nedsætter sandsynligvis antallet af patienter med alvorlige hændelser i noget grad
Adverse events End of follow-up 6 Vigtig	Relative risiko 0.91 (CI 95% 0.76 – 1.1) Baseret på data fra 562 patienter i 1 studier.	463 per 1.000 Forskel:	421 per 1.000 42 færre per 1.000 (CI 95% 111 færre – 46 flere)	Moderat På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ⁴	Remdesivir nedsætter sandsynligvis ikke antallet af patienter med uønsket hændelse i nogen grad
Discontinuation due to an adverse event End of follow-up 6 Vigtig	Relative risiko 0.41 (CI 95% 0.08 – 2.07)	18 per 1.000 Forskel:	7 per 1.000 11 færre per 1.000 (CI 95% 17 færre – 19 flere)	Lav På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat ⁵	Remdesivir påvirker muligvis ikke antallet af patienter der stopper behandlingen grundet bivirkninger
Antivirale effekt - in vitro Omnicon (B.1.1529), BA.5 varianten	Baseret på data fra patienter i 2 studier.	Forsøg i cellekulturer (in vitro) viser at der muligvis er en mindre reducering i den antivirale effekt af remdesivir for omnicron (B 1.1.529), BA.5 varianten. Det er uvist om denne reducere har		Lav På grund af meget alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig manglende overførbare ⁶	Målt in vitro er der muligvis en mindre reducering i den antivirale effekt af remdesivir for omnicron (B 1.1.529), BA.5 varianten

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenlignin g Standard care	Intervention Remdesivir	Tiltro til estimerterne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
		nogen betydning for den kliniske effekt. Kilder: https://covdb.stanford.edu/susceptibility-data/table-mab-susc/ samt https://opendata.ncats.nih.gov/variant/activity (Tilgået d. 28.09.22)			

1. **Upræcist effektestimat: ~extreme_serious.** Only data from one study, no events, Low number of patients.
2. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Only data from one study.
3. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Only data from one study.
4. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Only data from one study, Wide confidence intervals.
5. **Upræcist effektestimat: meget alvorligt.** Only data from one study, Wide confidence intervals, Low number of patients, due to few events.
6. **Risiko for bias: meget alvorligt.** Risiko for bias i in vitro studierne er vurderet ud fra OHAT værktøjet. Evalueringen viser en utilstrækkelig rapportering af data. . **Manglende overførbarhed: alvorligt.**

Vedhæftede Billeder

5.1.2 Remdesivir til gravide

Ny

5.1.2.1 Remdesivir til gravide med mild eller moderat covid-19

Svag anbefaling mod

Anvend ikke rutinemæssigt remdesivir til gravide med mild eller moderat covid-19

Behandling med remdesivir til gravide med mild/moderat covid-19 er sjældent indiceret, og kun efter tværfaglig konference mellem obstetrikere og medicinere, da erfaringen med anvendelse af remdesivir til gravide er begrænset.

Det anbefales i givet fald at anvende remdesivir 200 mg x 1 intravenøst (IV) første døgn, efterfulgt af 100 mg IV dag 2 og 3 til en samlet behandlingsvarighed på 3 dage.

Kontraindikationer til behandling med remdesivir:

- Kritisk covid-19 (se anbefaling for gravide med kritisk covid-19)
- Estimeret glomerulær filtrationsrate (eGFR) < 30 ml/minut
- Intermitterende eller kontinuerlig hæmodialyse/hæmofiltration
- ALAT/ASAT > 5 x øvre normalgrænse
- Allergi overfor remdesivir

Nøgleinformationer

Gavnlige og skadelige virkninger

Lille netto gevinst eller små forskelle mellem alternativerne

Der foreligger ingen data fra kliniske forsøg om behandling med remdesivir til gravide med covid-19.

Evidensgrundlaget for voksne forventes i nogen grad at kunne overføres til gravide med mild/moderat covid-19.

Kritiske outcomes (gravide med mild/moderat covid-19)

Det er usikkert om remdesivir øger eller nedsætter risikoen for at dø inden for 28 dage

Vigtige outcomes (gravide med mild/moderat covid-19)

Remdesivir nedsætter muligvis antallet af patienter der indlægges (46 færre per 1000)

Remdesivir nedsætter muligvis antallet af patienter med uønsket hændelser i nogen grad (42 færre per 1000)

Remdesivir nedsætter muligvis antallet af patienter med alvorlige hændelser i nogen grad (49 færre per 1000)

Det er usikkert om remdesivir øger eller nedsætter antallet af patienter der stopper behandlingen grundet bivirkninger (11 færre per 1000)

Neutraliserende effekt - in vitro

Målt in vitro er der muligvis en mindre reduktion i den antivirale effekt af remdesivir for omnicron (B 1.1.529), BA.5 varianten. Den kliniske betydning af dette er ukendt.

Kvaliteten af evidensen

Meget lav

Kvaliteten af evidensen for det kritiske outcome er samlet set meget lav, idet der er meget lav tiltro til det.

Tiltroen til det kritiske outcome *død af alle årsager* er meget lav. Der er nedgraderet to gange på grund af meget alvorligt upræcist effektestimat (meget bredt konfidensinterval), og én gang på grund af indirekte population.

Patientpræferencer

Betydelig variation er forventet eller usikker

Der forventes at være varierende patientpræferencer, da nogle patienter vil foretrække behandling på baggrund af den eksisterende dokumentation, mens andre vil afstå på baggrund af den begrænsede tilgængelige dokumentation, og da den undersøgte population var uvaccineret og ikke indeholdt gravide.

Derudover vil hensynet til forstret have stor betydning for mange gravide.

Behovet for ambulant indlæggelse i 3 dage med henblik på intravenøs (IV) behandling forventes yderligere at resultere i varierende patientpræferencer.

Ressourcer

Væsentlige problemer

Remdesivir er tilgængeligt for behandling i hospitalsregi, men kræver 3 dages ambulant indlæggelse med henblik på intravenøs (IV) administration. Ved høje smittetryk kan dette udfordre kapaciteten i sundhedsvæsnet.

Lighed i sundhed

Væsentlige problemer

Det vurderes, at behandlingen kan føre til ulighed i sundhed.

Socialt og økonomisk udsatte patienter uden adgang til en personbil kan være udfordret i forhold til transport til og fra hospitalet med henblik på behandling.

Patienter fra lavere socialklasser vil i mindre grad end patienter fra højere socialklasser henvende sig til sundhedsvæsnet med henblik på behandlingstilbud, og smitteopsporingen vil tilsvarende være mere udfordret blandt

patienter fra lavere socialklasser.

Accept

Væsentlige problemer

De organisatoriske udfordringer der er forbundet med 3 dages ambulant indlæggelse med henblik på intravenøs (IV) administration, forventes at resultere i udfordringer med accepten af behandlingen blandt både patienter og behandlere.

Gennemførlighed

Væsentlige problemer

Der er organisatoriske udfordringer forbundet med 3 dages ambulant indlæggelse med henblik på intravenøs (IV) administration. Ved høje smittetryk kan dette udfordre kapaciteten i sundhedsvæsenet.

Der er ligeledes organisatoriske udfordringer forbundet med smitteopsporingen.

Rationale

Der blev i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at remdesivir sandsynligvis reducerer risikoen for indlæggelse på hospital hos voksne med mild/moderat covid-19. Det forventes, at resultaterne fra voksne kan overføres til gravide med mild/moderat covid-19.

Der blev i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at der er betydelige ressourcemæssige og organisatoriske udfordringer forbundet med behandlingen, at indlæggelse på hospital ikke er et kritisk outcome, og at der er risiko for ulighed i sundhed.

Samtidig forventes patientpræferencer at variere.

Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Pregnant women over 16 years with mild covid-19 [adapted from general adult population]
Intervention: Remdesivir
Sammenligning: Standard care

Sammenfatning

Evidence indicates that remdesivir probably reduces the incidence of hospitalisation in unvaccinated adults with mild COVID-19 who have one or more risk factors for disease progression.

What is the evidence informing this recommendation?

Evidence comes from a single trial that compared remdesivir with placebo in 562 unvaccinated adult outpatients with mild COVID-19 [644]. Participants were randomised within seven days of onset of symptoms and had one or more risk factors for disease progression.

Study characteristics

Mean age of participants was 50 years and 48% were women. Approximately one third of patients were aged 60 years or over. Participants received three intravenous doses of remdesivir on consecutive days; 200 mg on day 1, followed by 100 mg on days 2 and 3. Pregnant and breastfeeding women were ineligible for inclusion; however children aged 12 years and over were eligible for inclusion.

What are the main results?

Remdesivir probably reduces the incidence of hospitalisation (RR 0.28, CI 95% 0.11 to 0.75; 562 patients in 1 study) and probably has little impact on adverse events or serious adverse events. We are unsure if remdesivir impacts discontinuation due to adverse events, or all-cause mortality (no patients died).

Our confidence in the results

Certainty of the evidence is moderate for hospitalisation, serious adverse events and adverse events due to

serious imprecision (reliance on a single study) and low for discontinuation due to adverse events due to very serious imprecision (reliance on a single study and few events). Certainty of the evidence is very low for all-cause mortality.

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

Additional information

As of 18 February 2022, the Therapeutic Goods Administration has yet to approve remdesivir for use in patients who have mild COVID-19 and who are not hospitalised.

Pregnant and breastfeeding women

No pregnant or breastfeeding women were included in the meta-analysis.

Children and adolescents

Eight children ≥ 12 years were included in the meta-analysis.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenlignin g Standard care	Intervention Remdesivir	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
All-cause mortality Within 28 days of commencing treatment 9 Kritisk	Baseret på data fra 562 patienter i 1 studier. (Randomiserede studier)			Meget lav På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ¹	Ingen patienter døde. Det er usikkert om remdesivir øger eller nedsætter risikoen for at dø
Hospitalisation Within 28 days of commencing treatment 6 Vigtig	Relative risiko 0.28 (CI 95% 0.11 – 0.75) Baseret på data fra 562 patienter i 1 studier. (Randomiserede studier)	64 per 1.000	18 per 1.000	Lav På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ²	Remdesivir nedsætter muligvis antallet af patienter der indlægges
Serious adverse events End of follow-up 6 Vigtig	Relative risiko 0.27 (CI 95% 0.1 – 0.7) Baseret på data fra 562 patienter i 1 studier.	67 per 1.000	18 per 1.000	Lav På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ³	Remdesivir nedsætter muligvis antallet af patienter med alvorlige hændelser i nogen grad
Adverse events End of follow-up 6 Vigtig	Relative risiko 0.91 (CI 95% 0.76 – 1.1) Baseret på data fra 562 patienter i 1 studier.	463 per 1.000	421 per 1.000	Lav På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende	Remdesivir nedsætter muligvis antallet af patienter med uønsket hændelser i nogen grad

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenlignin g Standard care	Intervention Remdesivir	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Discontinuation due to an adverse event End of follow-up 6 Vigtig	Relative risiko 0.41 (CI 95% 0.08 – 2.07)	18 per 1.000 Forskel:	(CI 95% 111 færre – 46 flere) 7 per 1.000 11 færre per 1.000 (CI 95% 17 færre – 19 flere)	overførbare ⁴ Meget lav På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbare ⁵	Det er usikkert om remdesivir øger eller nedsætter antallet af patienter der stopper behandlingen grundet bivirkninger
Antivirale effekt - in vitro Omicron (B.1.1.529), BA.5 varianten	Baseret på data fra patienter i 2 studier.	Forsøg i cellekulturer (in vitro) viser at der muligvis er en mindre reducering i den antivirale effekt af remdesivir for omicron (B 1.1.529), BA.5 varianten. Det er uvist om denne reducere har nogen betydning for den kliniske effekt. Kilder: https://covdb.stanford.edu/ susceptibility-data/table-mab-susc/ samt https://opendata.ncats.nih.gov/ variant/activity (Tilgået d. 28.09.22)		Lav På grund af meget alvorlig risiko for bias ⁶	Målt in vitro er der muligvis en mindre reducering i den antivirale effekt af remdesivir for omicron (B 1.1.529), BA.5 varianten

- Manglende overførbare: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: meget alvorligt.** Only data from one study, no events, Low number of patients.
- Manglende overførbare: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Only data from one study.
- Manglende overførbare: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Only data from one study.
- Manglende overførbare: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Only data from one study, Wide confidence intervals.
- Manglende overførbare: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: meget alvorligt.** Only data from one study, Wide confidence intervals, Low number of patients, due to few events.
- Risiko for bias: meget alvorligt.** Risiko for bias i in vitro studierne er vurderet ud fra OHAT værktøjet. Evalueringen viser en utilstrækkelig rapportering af data. .

Vedhæftede Billeder

5.1.3 Remdesivir til ammende

5.1.3.1 Remdesivir til ammende med mild eller moderat covid-19

Svag anbefaling mod

Anvend ikke rutinemæssigt remdesivir til ammende med mild eller moderat covid-19

Behandling med remdesivir til ammende med mild/moderat covid-19 er sjældent indiceret, og kun efter tværfaglig konference mellem obstetrikere og medicinere, da erfaringen med anvendelse af remdesivir til ammende er begrænset.

Det anbefales i givet fald at anvende remdesivir 200 mg x 1 intravenøst (IV) første døgn, efterfulgt af 100 mg IV dag 2 og 3 til en samlet behandlingsvarighed på 3 dage.

Kontraindikationer til behandling med remdesivir:

- Kritisk covid-19 (se anbefaling for ammende med kritisk covid-19)
- Estimeret glomerulær filtrationsrate (eGFR) < 30 ml/minut
- Intermitterende eller kontinuerlig hæmodialyse/hæmofiltration
- ALAT/ASAT > 5 x øvre normalgrænse
- Allergi overfor remdesivir

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelig virkning

Lille netto gevinst eller små forskelle mellem alternativerne

Der foreligger ingen data fra kliniske forsøg om behandling med remdesivir til ammende med covid-19.

Evidensgrundlaget for voksne forventes i nogen grad at kunne overføres til ammende med mild/moderat covid-19.

Kritiske outcomes (ammende med mild/moderat covid-19)

Det er usikkert om remdesivir øger eller nedsætter risikoen for at dø inden for 28 dage

Vigtige outcomes (ammende med mild/moderat covid-19)

Remdesivir nedsætter muligvis antallet af patienter der indlægges (46 færre per 1000)

Remdesivir nedsætter muligvis antallet af patienter med uønsket hændelser i nogen grad (42 færre per 1000)

Remdesivir nedsætter muligvis antallet af patienter med alvorlige hændelser i nogen grad (49 færre per 1000)

Det er usikkert om remdesivir øger eller nedsætter antallet af patienter der stopper behandlingen grundet bivirkninger (11 færre per 1000)

Neutraliserende effekt - in vitro

Målt in vitro er der muligvis en mindre reduktion i den antivirale effekt af remdesivir for omnicron (B.1.1.529), BA.5 varianten. Den kliniske betydning af dette er ukendt.

Kvaliteten af evidensen

Meget lav

Kvaliteten af evidensen for det kritiske outcome er samlet set meget lav, idet der er meget lav tiltro til det.

Tiltroen til det kritiske outcome *død af alle årsager* er meget lav. Der er nedgraderet to gange på grund af meget alvorligt upræcist effektestimat (meget bredt konfidensinterval), og én gang på grund af indirekte population.

Patientpræferencer

Betydelig variation er forventet eller usikker

Der forventes at være varierende patientpræferencer, da nogle patienter vil foretrække behandling på baggrund af den eksisterende dokumentation, mens andre vil afstå på baggrund af den begrænsede tilgængelige dokumentation, og da den undersøgte population var uvaccineret og ikke indeholder ammende kvinder med covid-19.

Derudover vil hensynet til spædbarnet have betydning for mange ammende.

Behovet for ambulat indlæggelse i 3 dage med henblik på intravenøs (IV) behandling forventes yderligere at resultere i varierende patientpræferencer.

Ressourcer

Væsentlige problemer

Remdesivir er tilgængeligt for behandling i hospitalsregi, men kræver 3 dages ambulant indlæggelse med henblik på intravenøs (IV) administration. Ved høje smittetryk kan dette udfordre kapaciteten i sundhedsvæsenet.

Lighed i sundhed

Væsentlige problemer

Det vurderes, at behandlingen kan føre til ulighed i sundhed.

Socialt og økonomisk udsatte patienter uden adgang til en personbil kan være udfordret i forhold til transport til og fra hospitalet med henblik på behandling.

Patienter fra lavere socialklasser vil i mindre grad end patienter fra højere socialklasser henvende sig til sundhedsvæsenet med henblik på behandlingstilbud, og smitteopsporingen vil tilsvarende være mere udfordret blandt patienter fra lavere socialklasser.

Accept

Væsentlige problemer

De organisatoriske udfordringer der er forbundet med 3 dages ambulant indlæggelse med henblik på intravenøs (IV) administration, forventes at resultere i udfordringer med accepten af behandlingen blandt både patienter og behandlere.

Gennemførlighed

Væsentlige problemer

Der er organisatoriske udfordringer forbundet med 3 dages ambulant indlæggelse med henblik på intravenøs (IV) administration. Ved høje smittetryk kan dette udfordre kapaciteten i sundhedsvæsenet.

Der er ligeledes organisatoriske udfordringer forbundet med smitteopsporingen.

Rationale

Der blev i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at remdesivir sandsynligvis reducerer risikoen for indlæggelse på hospital hos voksne med mild/moderat covid-19. Det forventes, at resultaterne fra voksne kan overføres til ammende med mild/moderat covid-19.

Der blev i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at der er betydelige ressourcemæssige og organisatoriske udfordringer forbundet med behandlingen, at indlæggelse på hospital ikke er et kritisk outcome, og at der er risiko for ulighed i sundhed.

Samtidig forventes patientpræferencer at variere.

Fokuseret Spørgsmål

Population: Breastfeeding women over 16 years with mild covid-19 [adapted from general adult population]

Intervention: Remdesivir
Sammenligning: Standard care

Sammenfatning

Evidence indicates that remdesivir probably reduces the incidence of hospitalisation in unvaccinated adults with mild COVID-19 who have one or more risk factors for disease progression.

What is the evidence informing this recommendation?

Evidence comes from a single trial that compared remdesivir with placebo in 562 unvaccinated adult outpatients with mild COVID-19 [644]. Participants were randomised within seven days of onset of symptoms and had one or more risk factors for disease progression.

Study characteristics

Mean age of participants was 50 years and 48% were women. Approximately one third of patients were aged 60 years or over. Participants received three intravenous doses of remdesivir on consecutive days; 200 mg on day 1, followed by 100 mg on days 2 and 3. Pregnant and breastfeeding women were ineligible for inclusion; however children aged 12 years and over were eligible for inclusion.

What are the main results?

Remdesivir probably reduces the incidence of hospitalisation (RR 0.28, CI 95% 0.11 to 0.75; 562 patients in 1 study) and probably has little impact on adverse events or serious adverse events. We are unsure if remdesivir impacts discontinuation due to adverse events, or all-cause mortality (no patients died).

Our confidence in the results

Certainty of the evidence is moderate for hospitalisation, serious adverse events and adverse events due to serious imprecision (reliance on a single study) and low for discontinuation due to adverse events due to very serious imprecision (reliance on a single study and few events). Certainty of the evidence is very low for all-cause mortality.

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

Additional information

As of 18 February 2022, the Therapeutic Goods Administration has yet to approve remdesivir for use in patients who have mild COVID-19 and who are not hospitalised.

Pregnant and breastfeeding women

No pregnant or breastfeeding women were included in the meta-analysis.

Children and adolescents

Eight children \geq 12 years were included in the meta-analysis.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenlignin g Standard care	Intervention Remdesivir	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
All-cause mortality Within 28 days of commencing treatment 9 Kritisk	Baseret på data fra 562 patienter i 1 studier. (Randomiserede studier)			Meget lav På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbare ¹	Ingen patienter døde. Det er usikkert om remdesivir øger eller nedsætter risikoen for at dø

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenligning & Standard care	Intervention Remdesivir	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Hospitalisation Within 28 days of commencing treatment 6 Vigtig	Relative risiko 0.28 (CI 95% 0.11 – 0.75) Baseret på data fra 562 patienter i 1 studier. (Randomiserede studier)	64 per 1.000 Forskel:	18 per 1.000 46 færre per 1.000 (CI 95% 57 færre – 16 færre)	Lav På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ²	Remdesivir nedsætter muligvis antallet af patienter der indlægges
Serious adverse events End of follow-up 6 Vigtig	Relative risiko 0.27 (CI 95% 0.1 – 0.7) Baseret på data fra 562 patienter i 1 studier.	67 per 1.000 Forskel:	18 per 1.000 49 færre per 1.000 (CI 95% 60 færre – 20 færre)	Lav På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ³	Remdesivir nedsætter muligvis antallet af patienter med alvorlige hændelser i nogen grad
Adverse events End of follow-up 6 Vigtig	Relative risiko 0.91 (CI 95% 0.76 – 1.1) Baseret på data fra 562 patienter i 1 studier.	463 per 1.000 Forskel:	421 per 1.000 42 færre per 1.000 (CI 95% 111 færre – 46 flere)	Lav På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ⁴	Remdesivir nedsætter muligvis antallet af patienter med uønsket hændelser i nogen grad
Discontinuation due to an adverse event End of follow-up 6 Vigtig	Relative risiko 0.41 (CI 95% 0.08 – 2.07)	18 per 1.000 Forskel:	7 per 1.000 11 færre per 1.000 (CI 95% 17 færre – 19 flere)	Meget lav På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ⁵	Det er usikkert om remdesivir øger eller nedsætter antallet af patienter der stopper behandlingen grundet bivirkninger
Antivirale effekt - in vitro Omicron (B.1.1529), BA.5 varianten	Baseret på data fra patienter i 2 studier.	Forsøg i cellekulturer (in vitro) viser at der muligvis er en mindre reducering i den antivirale effekt af remdesivir for omicron (B 1.1.529), BA.5 varianten. Det er uvist om denne reducering har nogen betydning for den kliniske effekt. Kilder: https://covdb.stanford.edu/ susceptibility-data/table-mab-susc/ samt https://opendata.ncats.nih.gov/ variant/activity (Tilgået d. 28.09.22)		Lav På grund af meget alvorlig risiko for bias ⁶	Målt in vitro er der muligvis en mindre reducering i den antivirale effekt af remdesivir for omicron (B 1.1.529), BA.5 varianten

1. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Up-precist effekttestimat: meget alvorligt.** Only data from one study, no events.

2. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Only data from one study.
3. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Only data from one study.
4. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Only data from one study, Wide confidence intervals.
5. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: meget alvorligt.** Only data from one study, Wide confidence intervals, Low number of patients, due to few events.
6. **Risiko for bias: meget alvorligt.** Risiko for bias i in vitro studierne er vurderet ud fra OHAT værktøjet. Evalueringen viser en utilstrækkelig rapportering af data. .

Vedhæftede Billeder

5.1.4 Remdesivir til børn og unge

Ny

5.1.4.1 Remdesivir til børn og unge med mild eller moderat covid-19

Svag anbefaling mod

Anvend ikke rutinemæssigt remdesivir til børn og unge med mild og moderat covid-19

Behandling med remdesivir til børn og unge med mild/moderat covid-19 sjældent er indiceret, og kun efter tværfaglig konference med med en infektionspædiater med ekspertise i behandlingen af børn med covid-19.

Det anbefales i givet fald at anvende remdesivir 200 mg x 1 intravenøst (IV) det første døgn, efterfulgt af 100 mg IV dag 2 og 3 til en samlet behandlingsvarighed på 3 dage til børn og unge ≥ 12 år (≥ 40 kg).

Kontraindikationer til behandling med remdesivir:

- Kritisk covid-19 (se anbefaling for børn/unge med kritisk covid-19)
- Estimeret glomerulær filtrationsrate (eGFR) < 30 ml/minut
- Intermitterende eller kontinuerlig hæmodialyse/hæmofiltration
- ALAT/ASAT > 5 x øvre normalgrænse
- Allergi overfor remdesivir

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelig virkning

Lille netto gevinst eller små forskelle mellem alternativerne

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

Evidensgrundlaget for voksne forventes i nogen grad at kunne overføres til børn og unge med mild/moderat covid-19.

Kritiske outcomes (børn og unge med mild/moderat covid-19)

Det er usikkert om remdesivir øger eller nedsætter risikoen for at dø inden for 28 dage

Vigtige outcomes (børn og unge med mild/moderat covid-19)

Remdesivir nedsætter muligvis antallet af patienter der indlægges (46 færre per 1000)

Remdesivir nedsætter muligvis antallet af patienter med uønsket hændelser i nogen grad (42 færre per 1000)

Remdesivir nedsætter muligvis antallet af patienter med alvorlige hændelser i nogen grad (49 færre per 1000)

Det er usikkert om remdesivir øger eller nedsætter antallet af patienter der stopper behandlingen grundet bivirkninger (11 færre per 1000)

Neutraliserende effekt - in vitro

Målt in vitro er der muligvis en mindre reduktion i den antivirale effekt af remdesivir for omicron (B 1.1.529), BA.5 varianten. Den kliniske betydning af dette er ukendt.

Kvaliteten af evidensen

Meget lav

Kvaliteten af evidensen for det kritiske outcome er samlet set meget lav, idet der er meget lav tiltro til det.

Tiltroen til det kritiske outcome *død af alle årsager* er meget lav. Der er nedgraderet to gange på grund af meget alvorligt upræcist effektestimater (meget bredt konfidensinterval), og én gang på grund af indirekte population.

Patientpræferencer

Vi forventer at få patienter vil vælge interventionen

Der forventes at være ensartede patientpræferencer med henblik på at undgå behandling med remdesivir på baggrund af den begrænsede tilgængelige dokumentation, da den undersøgte population var uvaccineret og kun indeholdt få børn/unge med covid-19, og da der er behov for ambulant indlæggelse i 3 dage med henblik på intravenøs (IV) behandling.

Ressourcer

Væsentlige problemer

Remdesivir er tilgængeligt for behandling i hospitalsregi, men kræver 3 dages ambulant indlæggelse med henblik på intravenøs (IV) administration. Ved høje smittetryk kan dette udfordre kapaciteten i sundhedsvæsenet.

Lighed i sundhed

Væsentlige problemer

Det vurderes, at behandlingen kan føre til ulighed i sundhed.

Socialt og økonomisk udsatte børn uden adgang til en personbil kan være udfordret i forhold til transport til og fra hospitalet med henblik på behandling.

Familier fra lavere socialklasser vil i mindre grad end familier fra højere socialklasser henvende sig til sundhedsvæsenet med henblik på behandlingstilbud, og smitteopsporingen vil tilsvarende være mere udfordret blandt familier fra lavere socialklasser.

Accept

Væsentlige problemer

De organisatoriske udfordringer der er forbundet med 3 dages ambulant indlæggelse med henblik på intravenøs (IV) administration, forventes at resultere i udfordringer med accepten af behandlingen blandt både patienter, pårørende

og behandlere.

Gennemførlighed

Væsentlige problemer

Der er organisatoriske udfordringer forbundet med 3 dages ambulant indlæggelse med henblik på intravenøs (IV) administration. Ved høje smittetryk kan dette udfordre kapaciteten i sundhedsvæsenet.

Der er ligeledes organisatoriske udfordringer forbundet med smitteopsporingen.

Rationale

Der blev i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at remdesivir sandsynligvis reducerer risikoen for indlæggelse på hospital hos voksne med mild/moderat covid-19. Det forventes, at resultaterne fra voksne kan overføres til børn/unge med mild/moderat covid-19.

Der blev i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at der er betydelige ressourcemæssige og organisatoriske udfordringer forbundet med behandlingen, at indlæggelse på hospital ikke er et kritisk outcome, og at der er risiko for ulighed i sundhed.

Patientpræferencerne forventes at være ensartede med henblik på at undgå behandlingen.

Fokuseret Spørgsmål

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

Sammenfatning

Evidence indicates that remdesivir probably reduces the incidence of hospitalisation in unvaccinated adults with mild COVID-19 who have one or more risk factors for disease progression.

What is the evidence informing this recommendation?

Evidence comes from a single trial that compared remdesivir with placebo in 562 unvaccinated adult outpatients with mild COVID-19 [644]. Participants were randomised within seven days of onset of symptoms and had one or more risk factors for disease progression.

Study characteristics

Mean age of participants was 50 years and 48% were women. Approximately one third of patients were aged 60 years or over. Participants received three intravenous doses of remdesivir on consecutive days; 200 mg on day 1, followed by 100 mg on days 2 and 3. Pregnant and breastfeeding women were ineligible for inclusion; however children aged 12 years and over were eligible for inclusion.

What are the main results?

Remdesivir probably reduces the incidence of hospitalisation (RR 0.28, CI 95% 0.11 to 0.75; 562 patients in 1 study) and probably has little impact on adverse events or serious adverse events. We are unsure if remdesivir impacts discontinuation due to adverse events, or all-cause mortality (no patients died).

Our confidence in the results

Certainty of the evidence is moderate for hospitalisation, serious adverse events and adverse events due to serious imprecision (reliance on a single study) and low for discontinuation due to adverse events due to very serious imprecision (reliance on a single study and few events). Certainty of the evidence is very low for all-cause mortality.

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

Additional information
 As of 18 February 2022, the Therapeutic Goods Administration has yet to approve remdesivir for use in patients who have mild COVID-19 and who are not hospitalised.

Pregnant and breastfeeding women
 No pregnant or breastfeeding women were included in the meta-analysis.

Children and adolescents
 Eight children \geq 12 years were included in the meta-analysis.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenligning & Standard care	Intervention Remdesivir	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
All-cause mortality Within 28 days of commencing treatment 9 Kritisk	Baseret på data fra 562 patienter i 1 studier. (Randomiserede studier)			Meget lav På grund af meget alvorlig upræcist effektestimater, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ¹	Ingen patienter døde. Det er usikkert om remdesivir øger eller nedsætter risikoen for at dø
Hospitalisation Within 28 days of commencing treatment 6 Vigtig	Relative risiko 0.28 (CI 95% 0.11 – 0.75) Baseret på data fra 562 patienter i 1 studier. (Randomiserede studier)	64 per 1.000	18 per 1.000	Lav På grund af alvorlig upræcist effektestimater, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ²	Remdesivir nedsætter muligvis antallet af patienter der indlægges
Serious adverse events End of follow-up 6 Vigtig	Relative risiko 0.27 (CI 95% 0.1 – 0.7) Baseret på data fra 562 patienter i 1 studier.	67 per 1.000	18 per 1.000	Lav På grund af alvorlig upræcist effektestimater, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ³	Remdesivir nedsætter muligvis antallet af patienter med alvorlige hændelser i nogen grad
Adverse events End of follow-up 6 Vigtig	Relative risiko 0.91 (CI 95% 0.76 – 1.1) Baseret på data fra 562 patienter i 1 studier.	463 per 1.000	421 per 1.000	Lav På grund af alvorlig upræcist effektestimater, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ⁴	Remdesivir nedsætter muligvis antallet af patienter med uønsket hændelser i nogen grad
Discontinuation due to an	Relative risiko 0.41 (CI 95% 0.08 – 2.07)	18	7	Meget lav På grund af	Det er usikkert om remdesivir øger eller

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenligning & Standard care	Intervention Remdesivir	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
adverse event End of follow-up 6 Vigtig		per 1.000 Forskel:	per 1.000 11 færre per 1.000 (CI 95% 17 færre – 19 flere)	meget alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbare ⁵	nedsætter antallet af patienter der stopper behandlingen grundet bivirkninger
Antivirale effekt - in vitro Omicron (B.1.1.529), BA.5 varianten	Baseret på data fra patienter i 2 studier.	Forsøg i cellekulturer (in vitro) viser at der muligvis er en mindre reducering i den antivirale effekt af remdesivir for omicron (B 1.1.529), BA.5 varianten. Det er uvist om denne reducere har nogen betydning for den kliniske effekt. Kilder: https://covdb.stanford.edu/ susceptibility-data/table-mab-susc/ samt https://opendata.ncats.nih.gov/ variant/activity (Tilgået d. 28.09.22)		Lav På grund af meget alvorlig risiko for bias ⁶	Målt in vitro er der muligvis en mindre reducering i den antivirale effekt af remdesivir for omicron (B 1.1.529), BA.5 varianten

1. **Manglende overførbare: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: meget alvorligt.** Only data from one study, no events.
2. **Manglende overførbare: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Only data from one study.
3. **Manglende overførbare: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Only data from one study.
4. **Manglende overførbare: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Only data from one study, Wide confidence intervals.
5. **Manglende overførbare: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: meget alvorligt.** Only data from one study, Wide confidence intervals, Low number of patients, due to few events.
6. **Risiko for bias: meget alvorligt.** Risiko for bias i in vitro studierne er vurderet ud fra OHAT værktøjet. Evalueringen viser en utilstrækkelig rapportering af data. .

Vedhæftede Billeder

5.2 Sotrovimab

Sotrovimab er blevet anvendt profylaktisk til patienter med mild og moderat covid-19, og effekterne heraf 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 forskelligt afhængig af populationen, er der separate evidensprofiler for henholdsvis voksne, gravide, ammende samt børn og unge.

5.2.1 Sotrovimab til voksne med mild eller moderat covid-19

Svag anbefaling mod

Anvend ikke rutinemæssigt sotrovimab til voksne med mild eller moderat covid-19

Anbefalingen gælder personer fra 16 år.

Virkningen af sotrovimab hos vaccinerede personer og hos personer med de eksisterende virusvarianter er ukendt, og målt in-vitro er effekten væsentlig reduceret.

Sotrovimab bør som udgangspunkt kun anvendes hvis andre forebyggende behandlinger til personer med mild/moderat covid-19 ikke er tilgængelige eller egnede.

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelige virkninger

Lille netto gevinst eller små forskelle mellem alternativerne

Kritiske outcomes (voksne med mild/moderat covid-19)

Sotrovimab nedsætter muligvis ikke risikoen for at dø i betydelig grad (3 færre per 1000).

Sotrovimab nedsætter sandsynligvis risikoen for at blive indlagt eller dø i nogen grad (46 færre per 1000).

Sotrovimab nedsætter muligvis antallet af patienter med behov for invasiv respiratorbehandling i nogen grad (7 færre per 1000).

Vigtige outcomes (voksne med mild/moderat covid-19)

Sotrovimab nedsætter sandsynligvis antallet af patienter der indlægges på hospitalet i betydelig grad (43 færre per 1000).

Sotrovimab påvirker sandsynligvis ikke antallet af patienter der har behov for non invasiv respiratorbehandling eller HFNO (18 færre per 1000).

Sotrovimab påvirker sandsynligvis ikke antallet af patienter der indlægges på intensiv afdeling (18 færre per 1000).

Sotrovimab nedsætter sandsynligvis antallet af patienter med alvorlige hændelser (40 færre per 1000).

Sotrovimab øger sandsynligvis ikke antallet af patienter med uønsket hændelser (16 færre per 1000).

Neutraliserende effekt - in vitro

Målt in vitro er den antivirale effekt af sotrovimab væsentligt reduceret for BA.5 varianten.

Kvaliteten af evidensen

Lav

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

Tiltroen til det kritiske outcome *død af alle årsager* er lav. Der er nedgraderet to gange på grund af meget alvorligt upræcist effektestimater (kun ét forsøg med få events).

Tiltroen til det kritiske outcome hospitalisering eller død er moderat. Der er nedgraderet én gang på grund af alvorligt upræcist effektestimater (kun ét forsøg).

Tiltroen til det kritiske outcome *invasiv respiratorbehandling* er lav. Der er nedgraderet to gange på grund af meget alvorligt upræcist effektestimater (kun ét forsøg med få events).

Patientpræferencer

Betydelig variation er forventet eller usikker

Arbejdsgruppen og brugerpanelet forventer varierende patientpræferencer, da nogle patienter (risikopatienter) vil foretrække behandling på baggrund af den eksisterende dokumentation, mens andre vil afstå på baggrund af den ukendte virkning hos vaccinerede personer og personer med nyere virusvarianter.

Ressourcer

Væsentlige problemer

Sotrovimab er tilgængeligt for behandling i hospitalsregi, men kræver ambulante indlæggelse med henblik på intravenøs (IV) administration. Ved høje smittetryk kan dette udfordre kapaciteten i sundhedsvæsenet.

Lighed i sundhed

Væsentlige problemer

Det er arbejdsgruppens vurdering, at behandlingen kan føre til ulighed i sundhed.

Socialt og økonomisk udsatte patienter uden adgang til en personbil kan være udfordret i forhold til transport til og fra hospitalet med henblik på behandling.

Patienter fra lavere socialklasser vil i mindre grad end patienter fra højere socialklasser henvende sig til sundhedsvæsenet med henblik på behandlingstilbud, og smitteopsporingen vil tilsvarende være mere udfordret blandt patienter fra lavere socialklasser.

Accept

Væsentlige problemer

De organisatoriske udfordringer der er forbundet med ambulante indlæggelse med henblik på intravenøs (IV) administration og den væsentligt reducerede effekt in-vitro, forventes at resultere i udfordringer med accepten af behandlingen blandt både patienter og behandlere.

Gennemførlighed

Væsentlige problemer

Der er organisatoriske udfordringer forbundet med ambulante indlæggelse med henblik på intravenøs (IV) administration. Ved høje smittetryk kan dette udfordre kapaciteten i sundhedsvæsenet.

Der er ligeledes organisatoriske udfordringer forbundet med smitteopsporingen.

Rationale

Der blev i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at sotrovimab sandsynligvis reducerer risikoen for indlæggelse på hospital hos voksne med mild/moderat covid-19.

Der er imidlertid ressourcemæssige og organisatoriske udfordringer forbundet med behandlingen, der er risiko for ulighed i sundhed, og virkningen af sotrovimab hos vaccinerede personer og hos personer med de eksisterende virusvarianter er ukendt, og målt in-vitro er effekten væsentlig reduceret.

Samtidig forventes patientpræferencer at variere.

Fokuseret Spørgsmål

Population:

Intervention: Sotrovimab

Sammenligning: Control

Sammenfatning

Evidence indicates that sotrovimab probably reduces incidence of hospitalisation in patients with mild COVID-19 illness who have one or more risk factors for disease progression, if received within 5 days of symptom onset.

What is the evidence informing this recommendation?

Evidence comes from one randomised trial (COMET-ICE) that compared sotrovimab with placebo in 1057 adult outpatients with mild-to-moderate COVID-19 [674].

Study characteristics

Median age of participants was 52 years and 54% were women. All eligible patients required one or more risk factors for disease progression, including diabetes (requiring medication), obesity, chronic kidney disease, congestive heart failure, chronic obstructive pulmonary disease, moderate to severe asthma or adults over 55 years of age. Pregnant women were ineligible, and only six patients were aged under 19 years.

What are the main results?

Sotrovimab probably decreases the incidence of hospitalisation (42 fewer per 1000; RR 0.24, CI 95% 0.11 to 0.55; 1057 patients in 1 study), the composite outcome of hospitalisation (for longer than 24 hours) or death (46 fewer per 1000; RR 0.20, CI 95% 0.08 to 0.48; 1057 patients in 1 study) and serious adverse events (40 fewer per 1000; RR 0.35, CI 95% 0.18 to 0.68; 1049 patients from 1 study). We are unsure if sotrovimab impacts death or the requirement for invasive mechanical ventilation.

Sotrovimab probably has little impact on intensive care unit (ICU) admission, the requirement of non-invasive ventilation or high-flow nasal oxygen (HFNO), or adverse events.

Our confidence in the results

Certainty of the evidence for the composite outcome of hospitalisation (for longer than 24 hours) or death, hospitalisation, ICU admission, requirement for non-invasive ventilation or HFNO, and serious adverse events is moderate due to serious imprecision (reliance on a single study). Certainty for all-cause mortality and the requirement for invasive mechanical ventilation is low due to very serious imprecision (reliance on a single study and few events).

For children and adolescents and pregnant and breastfeeding women, certainty has been downgraded further due to serious indirectness (absence or limited of inclusion of these populations in the included study).

Additional information

There is currently limited supply of sotrovimab available for use within Australia and this may affect the feasibility of widespread treatment in this population.

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	Sammenligning & Control	Intervention Sotrovimab	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
All-cause mortality Within 29 days of treatment	Relative risiko 0.2 (CI 95% 0.01 – 4.16) Baseret på data fra 1,057 patienter i 1 studier. ¹ (Randomiserede studier)	4 per 1.000 Forskel:	1 per 1.000 3 færre per 1.000 (CI 95% 4 færre	Lav På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat ²	Sotrovimab nedsætter muligvis ikke risikoen for at dø i betydelig grad

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenlignin g Control	Intervention Sotrovimab	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
			– 13 flere)		
9 Kritisk					
Hospitalisation or death [composite] Within 29 days of treatment	Relative risiko 0.2 (CI 95% 0.08 – 0.48) Baseret på data fra 1,057 patienter i 1 studier. ³ (Randomiserede studier)	57 per 1.000 Forskel:	11 per 1.000 46 færre per 1.000 (CI 95% 52 færre – 30 færre)	Moderat På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ⁴	Sotrovimab nedsætter sandsynligvis risikoen for at blive indlagt eller dø i nogen grad
9 Kritisk					
Invasive mechanical ventilation Within 29 days of treatment	Relative risiko 0.11 (CI 95% 0.01 – 2.06) Baseret på data fra 1,057 patienter i 1 studier. ⁵ (Randomiserede studier)	8 per 1.000 Forskel:	1 per 1.000 7 færre per 1.000 (CI 95% 8 færre – 8 flere)	Lav På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat ⁶	Sotrovimab nedsætter muligvis antallet af patienter med behov for invasiv respiratorbehandling i nogen grad
9 Kritisk					
Hospitalisation [any duration] Within 29 days of treatment	Relative risiko 0.21 (CI 95% 0.09 – 0.5) Baseret på data fra 1,057 patienter i 1 studier. ⁷ (Randomiserede studier)	55 per 1.000 Forskel:	12 per 1.000 43 færre per 1.000 (CI 95% 50 færre – 28 færre)	Moderat På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ⁸	Sotrovimab nedsætter sandsynligvis antallet af patienter der indlægges på hospitalet i betydelig grad
6 Vigtig					
Non-invasive ventilation / HFNO	Relative risiko 0.05 (CI 95% 0 – 0.81) Baseret på data fra 1,057 patienter i 1 studier. ⁹ (Randomiserede studier)	19 per 1.000 Forskel:	1 per 1.000 18 færre per 1.000 (CI 95% 19 færre – 4 færre)	Moderat På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ¹⁰	Sotrovimab påvirker sandsynligvis ikke antallet af patienter der har behov for non invasiv respiratorbehandling eller HFNO
6 Vigtig					
ICU admission Within 29 days of treatment	Relative risiko 0.05 (CI 95% 0 – 0.81) Baseret på data fra 1,057 patienter i 1 studier. ¹¹ (Randomiserede studier)	19 per 1.000 Forskel:	1 per 1.000 18 færre per 1.000 (CI 95% 19 færre – 4 færre)	Moderat På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ¹²	Sotrovimab påvirker sandsynligvis ikke antallet af patienter der indlægges på intensiv afdeling
6 Vigtig					
Serious adverse events Within 29 days of treatment	Relative risiko 0.34 (CI 95% 0.18 – 0.68) Baseret på data fra 1,057 patienter i 1 studier. ¹³ (Randomiserede studier)	60 per 1.000 Forskel:	20 per 1.000 40 færre per 1.000	Moderat På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ¹⁴	Sotrovimab nedsætter sandsynligvis antallet af patienter med alvorlige hændelser

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenlignin g Control	Intervention Sotrovimab	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
6 Vigtig			(CI 95% 49 færre – 19 færre)		
Adverse events Within 29 days of treatment	Relative risiko 0.93 (CI 95% 0.74 – 1.16) Baseret på data fra 1,057 patienter i 1 studier. ¹⁵ (Randomiserede studier)	233 per 1.000 Forskel:	217 per 1.000 16 færre per 1.000 (CI 95% 61 færre – 37 flere)	Moderat På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ¹⁶	Sotrovimab øger sandsynligvis ikke antallet af patienter med uønsket hændelser
6 Vigtig					
Neutraliserende effekt - in vitro Omicron (B.1.1529), BA.5 varianten	Baseret på data fra patienter i 7 studier.	Forsøg i cellekulturer (in vitro) viser at Sotrovimabs evne til at neutralisere omicron BA.5 subvarianten muligvis er væsentlig nedsat. Kilder: https://covdb.stanford.edu/ susceptibility-data/table-mab-susc/ samt https://opendata.ncats.nih.gov/ variant/activity (Tilgået d. 28.09.22)		Lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ¹⁷	Målt in vitro er der muligvis er en væsentlig reducering i effekten af Sotrovimab for BA.5 subvarianten

- Systematisk oversigtsartikel [99] med inkluderede studier: COMET-ICE final. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Upæcist effekttestimat: meget alvorligt.** Only data from one study, due to few events.
- Systematisk oversigtsartikel [99] med inkluderede studier: COMET-ICE final. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Upæcist effekttestimat: alvorligt.** Only data from one study.
- Systematisk oversigtsartikel [99] med inkluderede studier: COMET-ICE final. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Upæcist effekttestimat: meget alvorligt.** Only data from one study, due to few events.
- Systematisk oversigtsartikel [99] med inkluderede studier: Gupta 2021b final. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Upæcist effekttestimat: alvorligt.** Only data from one study.
- Systematisk oversigtsartikel [99] med inkluderede studier: COMET-ICE final. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Upæcist effekttestimat: alvorligt.** Only data from one study.
- Systematisk oversigtsartikel [99] med inkluderede studier: COMET-ICE final. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Upæcist effekttestimat: alvorligt.** Only data from one study.
- Systematisk oversigtsartikel [99] med inkluderede studier: COMET-ICE final. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Upæcist effekttestimat: alvorligt.** Only data from one study.
- Systematisk oversigtsartikel [99] med inkluderede studier: COMET-ICE final. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Upæcist effekttestimat: alvorligt.** Only data from one study.
- Risiko for bias: alvorligt. Manglende overførbarehed: alvorligt.**

Vedhæftede Billeder

Referencer

99. [Intervention] for [COVID-19].

5.2.2 Sotrovimab til gravide med mild eller moderat covid-19

Svag anbefaling mod

Anvend ikke rutinemæssigt sotrovimab til gravide med mild eller moderat covid-19

Virkingen af sotrovimab hos vaccinerede personer og hos personer med de eksisterende virusvarianter er ukendt, og målt in-vitro er effekten væsentlig reduceret.

Sotrovimab bør som udgangspunkt kun anvendes hvis andre forebyggende behandlinger til personer med mild/moderat covid-19 ikke er tilgængelige eller egnede.

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelig virkning

Lille netto gevinst eller små forskelle mellem alternativerne

Der foreligger ingen data fra kliniske forsøg om behandling med sotrovimab til gravide med covid-19.

Evidensgrundlaget for voksne forventes i nogen grad at kunne overføres til gravide med mild/moderat covid-19.

Kritiske outcomes (gravide med mild/moderat covid-19)

Det er usikkert om sotrovimab nedsætter risikoen for at dø (3 færre per 1000).

Sotrovimab nedsætter muligvis risikoen for at blive indlagt eller risikoen for at dø i nogen grad (46 færre per 1000).

Det er usikkert om sotrovimab nedsætter antallet af patienter med behov for invasiv respiratorbehandling (7 færre per 1000).

Vigtige outcomes (gravide med mild/moderat covid-19)

Sotrovimab nedsætter muligvis antallet af patienter der indlægges på hospitalet (43 færre per 1000).

Sotrovimab påvirker muligvis ikke antallet af patienter der har behov for non invasiv respiratorbehandling eller HFNO (18 færre per 1000).

Sotrovimab påvirker muligvis ikke antallet af patienter der indlægges på intensiv afdeling (18 færre per 1000).

Sotrovimab nedsætter muligvis antallet af patienter med alvorlige hændelser (40 færre per 1000).

Sotrovimab øger muligvis ikke antallet af patienter med uønsket hændelser (16 færre per 1000).

Neutraliserende effekt - in vitro

Målt in vitro er den antivirale effekt af sotrovimab væsentligt reduceret for BA.5 varianten.

Kvaliteten af evidensen

Meget lav

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

Tiltroen til det kritiske outcome *død af alle årsager* er meget lav. Der er nedgraderet to gange på grund af meget alvorligt upræcist effekttestimat (kun ét forsøg med få events) og én gang på grund af indirekte population.

Tiltroen til det kritiske outcome hospitalisering eller død er lav. Der er nedgraderet én gang på grund af alvorligt upræcist effekttestimat (kun ét forsøg) og én gang på grund af indirekte population.

Tiltroen til det kritiske outcome *invasiv respiratorbehandling* er meget lav. Der er nedgraderet to gange på grund af meget alvorligt upræcist effekttestimat (kun ét forsøg med få events) og én gang på grund af indirekte population.

Patientpræferencer

Betydelig variation er forventet eller usikker

Arbejdsgruppen og brugerpanelet forventer varierende patientpræferencer, da nogle patienter (risikopatienter) vil foretrække behandling på baggrund af den eksisterende dokumentation, mens andre vil afstå på baggrund af den ukendte virkning hos vaccinerede personer og personer med nyere virusvarianter, og da gravide ikke var inkluderet i undersøgelserne.

Derudover vil hensynet til forstret have stor betydning for mange gravide.

Behovet for ambulant indlæggelse med henblik på intravenøs (IV) behandling forventes yderligere at resultere i varierende patientpræferencer.

Ressourcer

Væsentlige problemer

Sotrovimab er tilgængeligt for behandling i hospitalsregi, men kræver ambulant indlæggelse med henblik på intravenøs (IV) administration. Ved høje smittetryk kan dette udfordre kapaciteten i sundhedsvæsnets.

Lighed i sundhed

Væsentlige problemer

Det vurderes, at behandlingen kan føre til ulighed i sundhed.

Socialt og økonomisk udsatte patienter uden adgang til en personbil kan være udfordret i forhold til transport til og fra hospitalet med henblik på behandling.

Patienter fra lavere socialklasser vil i mindre grad end patienter fra højere socialklasser henvende sig til sundhedsvæsnets med henblik på behandlingstilbud, og smitteopsporingen vil tilsvarende være mere udfordret blandt patienter fra lavere socialklasser.

Accept

Væsentlige problemer

De organisatoriske udfordringer der er forbundet med ambulant indlæggelse med henblik på intravenøs (IV) administration og den væsentligt reducerede effekt in-vitro, forventes at resultere i udfordringer med accepten af behandlingen blandt både patienter og behandlere.

Gennemførlighed

Væsentlige problemer

Der er organisatoriske udfordringer forbundet med ambulant indlæggelse med henblik på intravenøs (IV) administration. Ved høje smittetryk kan dette udfordre kapaciteten i sundhedsvæsnets.

Der er ligeledes organisatoriske udfordringer forbundet med smitteopsporingen.

Rationale

Der blev i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at sotrovimab sandsynligvis reducerer risikoen for indlæggelse på

hospital hos voksne med mild/moderat covid-19. Det forventes, at resultaterne fra voksne kan overføres til gravide med mild/moderat covid-19.

Der er imidlertid ressourcemæssige og organisatoriske udfordringer forbundet med behandlingen, der er risiko for ulighed i sundhed, og virkningen af sotrovimab hos vaccinerede personer og hos personer med de eksisterende virusvarianter er ukendt, og målt in-vitro er effekten væsentligt reduceret.

Samtidig forventes patientpræferencer at variere.

Fokuseret Spørgsmål

Population:

Intervention: Sotrovimab

Sammenligning: Control

Sammenfatning

Evidence indicates that sotrovimab probably reduces incidence of hospitalisation in patients with mild COVID-19 illness who have one or more risk factors for disease progression, if received within 5 days of symptom onset.

What is the evidence informing this recommendation?

Evidence comes from one randomised trial (COMET-ICE) that compared sotrovimab with placebo in 1057 adult outpatients with mild-to-moderate COVID-19 [674].

Study characteristics

Median age of participants was 52 years and 54% were women. All eligible patients required one or more risk factors for disease progression, including diabetes (requiring medication), obesity, chronic kidney disease, congestive heart failure, chronic obstructive pulmonary disease, moderate to severe asthma or adults over 55 years of age. Pregnant women were ineligible, and only six patients were aged under 19 years.

What are the main results?

Sotrovimab probably decreases the incidence of hospitalisation (42 fewer per 1000; RR 0.24, CI 95% 0.11 to 0.55; 1057 patients in 1 study), the composite outcome of hospitalisation (for longer than 24 hours) or death (46 fewer per 1000; RR 0.20, CI 95% 0.08 to 0.48; 1057 patients in 1 study) and serious adverse events (40 fewer per 1000; RR 0.35, CI 95% 0.18 to 0.68; 1049 patients from 1 study). We are unsure if sotrovimab impacts death or the requirement for invasive mechanical ventilation.

Sotrovimab probably has little impact on intensive care unit (ICU) admission, the requirement of non-invasive ventilation or high-flow nasal oxygen (HFNO), or adverse events.

Our confidence in the results

Certainty of the evidence for the composite outcome of hospitalisation (for longer than 24 hours) or death, hospitalisation, ICU admission, requirement for non-invasive ventilation or HFNO, and serious adverse events is moderate due to serious imprecision (reliance on a single study). Certainty for all-cause mortality and the requirement for invasive mechanical ventilation is low due to very serious imprecision (reliance on a single study and few events).

For children and adolescents and pregnant and breastfeeding women, certainty has been downgraded further due to serious indirectness (absence or limited inclusion of these populations in the included study).

Additional information

There is currently limited supply of sotrovimab available for use within Australia and this may affect the feasibility of widespread treatment in this population.

Pregnant and breastfeeding women

No pregnant or breastfeeding women were included in the meta-analysis.

Children and adolescents

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

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenlignin g Control	Intervention Sotrovimab	Tiltro til estimatene (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
All-cause mortality Within 29 days of treatment 9 Kritisk	Relative risiko 0.2 (CI 95% 0.01 – 4.16) Baseret på data fra 1,057 patienter i 1 studier. ¹ (Randomiserede studier)	4 per 1.000 Forskel:	1 per 1.000 3 færre per 1.000 (CI 95% 4 færre – 13 flere)	Meget lav På grund af meget alvorlig upræcist effektestimater, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ²	Det er usikkert om sotrovimab nedsætter risikoen for at dø (2 events)
Hospitalisation or death [composite] Within 29 days of treatment 9 Kritisk	Relative risiko 0.2 (CI 95% 0.08 – 0.48) Baseret på data fra 1,057 patienter i 1 studier. ³ (Randomiserede studier)	57 per 1.000 Forskel:	11 per 1.000 46 færre per 1.000 (CI 95% 52 færre – 30 færre)	Lav På grund af alvorlig upræcist effektestimater, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ⁴	Sotrovimab nedsætter muligvis risikoen for at blive indlagt eller risikoen for at dø i nogen grad
Invasive mechanical ventilation Within 29 days of treatment 9 Kritisk	Relative risiko 0.11 (CI 95% 0.01 – 2.06) Baseret på data fra 1,057 patienter i 1 studier. ⁵ (Randomiserede studier)	8 per 1.000 Forskel:	1 per 1.000 7 færre per 1.000 (CI 95% 8 færre – 8 flere)	Meget lav På grund af meget alvorlig upræcist effektestimater, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ⁶	Det er usikkert om sotrovimab nedsætter antallet af patienter med behov for invasiv respiratorbehandling
Hospitalisation [any duration] Within 29 days of treatment 6 Vigtig	Relative risiko 0.21 (CI 95% 0.09 – 0.5) Baseret på data fra 1,057 patienter i 1 studier. ⁷ (Randomiserede studier)	55 per 1.000 Forskel:	12 per 1.000 43 færre per 1.000 (CI 95% 50 færre – 28 færre)	Lav På grund af alvorlig upræcist effektestimater, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ⁸	Sotrovimab nedsætter muligvis antallet af patienter der indlægges på hospitalet
Non-invasive ventilation / HFNO 6 Vigtig	Relative risiko 0.05 (CI 95% 0 – 0.81) Baseret på data fra 1,057 patienter i 1 studier. ⁹ (Randomiserede studier)	19 per 1.000 Forskel:	1 per 1.000 18 færre per 1.000 (CI 95% 19 færre – 4 færre)	Lav På grund af alvorlig upræcist effektestimater, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ¹⁰	Sotrovimab påvirker muligvis ikke antallet af patienter der har behov for non invasiv respiratorbehandling eller HFNO
ICU admission Within 29 days of treatment 6 Vigtig	Relative risiko 0.05 (CI 95% 0 – 0.81) Baseret på data fra 1,057 patienter i 1 studier. ¹¹ (Randomiserede studier)	19 per 1.000 Forskel:	1 per 1.000 18 færre per 1.000 (CI 95% 19 færre – 4 færre)	Lav På grund af alvorlig upræcist effektestimater, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ¹²	Sotrovimab påvirker muligvis ikke antallet af patienter der indlægges på intensiv afdeling

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenlignin g Control	Intervention Sotrovimab	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
<p>Serious adverse events Within 29 days of treatment</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Relative risiko 0.34 (CI 95% 0.18 – 0.68) Baseret på data fra 1,057 patienter i 1 studier.¹³ (Randomiserede studier)</p>	<p>60 per 1.000</p> <p>Forskel:</p>	<p>20 per 1.000</p> <p>40 færre per 1.000 (CI 95% 49 færre – 19 færre)</p>	<p>Lav På grund af alvorlig upræcist effektestimater, På grund af alvorlig manglende overførbarehed¹⁴</p>	<p>Sotrovimab nedsætter muligvis antallet af patienter med alvorlige hændelser</p>
<p>Adverse events Within 29 days of treatment</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Relative risiko 0.93 (CI 95% 0.74 – 1.16) Baseret på data fra 1,057 patienter i 1 studier.¹⁵ (Randomiserede studier)</p>	<p>233 per 1.000</p> <p>Forskel:</p>	<p>217 per 1.000</p> <p>16 færre per 1.000 (CI 95% 61 færre – 37 flere)</p>	<p>Lav På grund af alvorlig upræcist effektestimater, På grund af alvorlig manglende overførbarehed¹⁶</p>	<p>Sotrovimab øger muligvis ikke antallet af patienter med uønsket hændelser</p>
<p>Neutraliserende effekt - in vitro Omicron (B.1.1529), BA.5 varianten</p>	<p>Baseret på data fra patienter i 7 studier.</p>	<p>Forsøg i cellekulturer (in vitro) viser at Sotrovimabs evne til at neutralisere omicron BA.5 subvarianten muligvis er væsentlig nedsat. Kilder: https://covdb.stanford.edu/susceptibility-data/table-mab-susc/ samt https://opendata.ncats.nih.gov/variant/activity (Tilgået d. 28.09.22)</p>		<p>Lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig manglende overførbarehed¹⁷</p>	<p>Målt in vitro er der muligvis en væsentlig reduktion i effekten af Sotrovimab for BA.5 subvarianten</p>

- Systematisk oversigtsartikel [99] med inkluderede studier: COMET-ICE final. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimater: meget alvorligt.** Only data from one study, due to few events.
- Systematisk oversigtsartikel [99] med inkluderede studier: COMET-ICE final. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimater: alvorligt.** Only data from one study.
- Systematisk oversigtsartikel [99] med inkluderede studier: COMET-ICE final. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimater: meget alvorligt.** Only data from one study, due to few events.
- Systematisk oversigtsartikel [99] med inkluderede studier: Gupta 2021b final. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimater: alvorligt.** Only data from one study.
- Systematisk oversigtsartikel [99] med inkluderede studier: COMET-ICE final. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimater: alvorligt.** Only data from one study.
- Systematisk oversigtsartikel [99] med inkluderede studier: COMET-ICE final. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
- Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimater: alvorligt.** Only data from one study.
- Systematisk oversigtsartikel [99] med inkluderede studier: COMET-ICE final. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

14. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Only data from one study.
15. Systematisk oversigtsartikel [99] med inkluderede studier: COMET-ICE final. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
16. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Only data from one study.
17. **Risiko for bias: alvorligt. Manglende overførbarehed: alvorligt.**

Vedhæftede Billeder

Referencer

99. [Intervention] for [COVID-19].

5.2.3 Sotrovimab til ammende med mild eller moderat covid-19

Svag anbefaling mod

Anvend ikke rutinemæssigt sotrovimab til ammende med mild eller moderat covid-19

Virkningen af sotrovimab hos vaccinerede personer og hos personer med de eksisterende virusvarianter er ukendt, og målt in-vitro er effekten væsentlig reduceret.

Sotrovimab bør som udgangspunkt kun anvendes hvis andre forebyggende behandlinger til personer med mild/moderat covid-19 ikke er tilgængelige eller egnede.

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelig virkning

Lille netto gevinst eller små forskelle mellem alternativerne

Der foreligger ingen data fra kliniske forsøg om behandling med sotrovimab til ammende med covid-19.

Evidensgrundlaget for voksne forventes i nogen grad at kunne overføres til ammende med mild/moderat covid-19.

Kritiske outcomes (ammende med mild/moderat covid-19)

Det er usikkert om sotrovimab nedsætter risikoen for at dø (3 færre per 1000).

Sotrovimab nedsætter muligvis risikoen for at blive indlagt eller risikoen for at dø i nogen grad (46 færre per 1000).

Det er usikkert om sotrovimab nedsætter antallet af patienter med behov for invasiv respiratorbehandling (7 færre per 1000).

Vigtige outcomes (ammende med mild/moderat covid-19)

Sotrovimab nedsætter muligvis antallet af patienter der indlægges på hospitalet (43 færre per 1000).

Sotrovimab påvirker muligvis ikke antallet af patienter der har behov for non invasiv respiratorbehandling eller HFNO (18 færre per 1000).

Sotrovimab påvirker muligvis ikke antallet af patienter der indlægges på intensiv afdeling (18 færre per 1000).

Sotrovimab nedsætter muligvis antallet af patienter med alvorlige hændelser (40 færre per 1000).

Sotrovimab øger muligvis ikke antallet af patienter med uønsket hændelser (16 færre per 1000).

Neutraliserende effekt - in vitro

Målt in vitro er den antivirale effekt af sotrovimab væsentligt reduceret for BA.5 varianten.

Kvaliteten af evidensen

Meget lav

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

Tiltroen til det kritiske outcome *død af alle årsager* er meget lav. Der er nedgraderet to gange på grund af meget alvorligt upræcist effektestimat (kun ét forsøg med få events) og én gang på grund af indirekte population .

Tiltroen til det kritiske outcome hospitalisering eller død er lav. Der er nedgraderet én gang på grund af alvorligt upræcist effektestimat (kun ét forsøg) og én gang på grund af indirekte population.

Tiltroen til det kritiske outcome *invasiv respiratorbehandling* er meget lav. Der er nedgraderet to gange på grund af meget alvorligt upræcist effektestimat (kun ét forsøg med få events) og én gang på grund af indirekte population.

Patientpræferencer

Betydelig variation er forventet eller usikker

Arbejdsgruppen og brugerpanelet forventer varierende patientpræferencer, da nogle patienter (risikopatienter) vil foretrække behandling på baggrund af den eksisterende dokumentation, mens andre vil afstå på baggrund af den ukendte virkning hos vaccinerede personer og personer med nyere virusvarianter, og da ammende ikke var inkluderet i undersøgelserne.

Derudover vil hensynet til spædbarnet have betydning for mange ammende.

Behovet for ambulans indlæggelse med henblik på intravenøs (IV) behandling forventes yderligere at resultere i varierende patientpræferencer.

Ressourcer

Væsentlige problemer

Sotrovimab er tilgængeligt for behandling i hospitalsregi, men kræver ambulans indlæggelse med henblik på intravenøs (IV) administration. Ved høje smittetryk kan dette udfordre kapaciteten i sundhedsvæsenet.

Lighed i sundhed

Væsentlige problemer

Det vurderes, at behandlingen kan føre til ulighed i sundhed.

Socialt og økonomisk udsatte patienter uden adgang til en personbil kan være udfordret i forhold til transport til og fra hospitalet med henblik på behandling.

Patienter fra lavere socialklasser vil i mindre grad end patienter fra højere socialklasser henvende sig til sundhedsvæsenet med henblik på behandlingstilbud, og smitteopsporingen vil tilsvarende være mere udfordret blandt patienter fra lavere socialklasser.

Accept

Væsentlige problemer

De organisatoriske udfordringer der er forbundet med ambulans indlæggelse med henblik på intravenøs (IV) administration og den væsentligt reducerede effekt in-vitro, forventes at resultere i udfordringer med accepten af behandlingen blandt både patienter og behandlere.

Gennemførlighed

Væsentlige problemer

Der er organisatoriske udfordringer forbundet med ambulant indlæggelse med henblik på intravenøs (IV) administration. Ved høje smittetryk kan dette udfordre kapaciteten i sundhedsvæsenet.

Der er ligeledes organisatoriske udfordringer forbundet med smitteopsporingen.

Rationale

Der blev i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at sotrovimab sandsynligvis reducerer risikoen for indlæggelse på hospital hos voksne med mild/moderat covid-19. Det forventes, at resultaterne fra voksne kan overføres til ammende med mild/moderat covid-19.

Der er imidlertid ressourcemæssige og organisatoriske udfordringer forbundet med behandlingen, der er risiko for ulighed i sundhed, og virkningen af sotrovimab hos vaccinerede personer og hos personer med de eksisterende virusvarianter er ukendt, og målt in-vitro er effekten væsentligt reduceret.

Samtidig forventes patientpræferencer at variere.

Fokuseret Spørgsmål

Population:

Intervention: Sotrovimab

Sammenligning: Control

Sammenfatning

Evidence indicates that sotrovimab probably reduces incidence of hospitalisation in patients with mild COVID-19 illness who have one or more risk factors for disease progression, if received within 5 days of symptom onset.

What is the evidence informing this recommendation?

Evidence comes from one randomised trial (COMET-ICE) that compared sotrovimab with placebo in 1057 adult outpatients with mild-to-moderate COVID-19 [674].

Study characteristics

Median age of participants was 52 years and 54% were women. All eligible patients required one or more risk factors for disease progression, including diabetes (requiring medication), obesity, chronic kidney disease, congestive heart failure, chronic obstructive pulmonary disease, moderate to severe asthma or adults over 55 years of age. Pregnant women were ineligible, and only six patients were aged under 19 years.

What are the main results?

Sotrovimab probably decreases the incidence of hospitalisation (42 fewer per 1000; RR 0.24, CI 95% 0.11 to 0.55; 1057 patients in 1 study), the composite outcome of hospitalisation (for longer than 24 hours) or death (46 fewer per 1000; RR 0.20, CI 95% 0.08 to 0.48; 1057 patients in 1 study) and serious adverse events (40 fewer per 1000; RR 0.35, CI 95% 0.18 to 0.68; 1049 patients from 1 study). We are unsure if sotrovimab impacts death or the requirement for invasive mechanical ventilation.

Sotrovimab probably has little impact on intensive care unit (ICU) admission, the requirement of non-invasive ventilation or high-flow nasal oxygen (HFNO), or adverse events.

Our confidence in the results

Certainty of the evidence for the composite outcome of hospitalisation (for longer than 24 hours) or death, hospitalisation, ICU admission, requirement for non-invasive ventilation or HFNO, and serious adverse events is moderate due to serious imprecision (reliance on a single study). Certainty for all-cause mortality and the requirement for invasive mechanical ventilation is low due to very serious imprecision (reliance on a single study and few events).

For children and adolescents and pregnant and breastfeeding women, certainty has been downgraded further due to serious indirectness (absence or limited inclusion of these populations in the included study).

Additional information

There is currently limited supply of sotrovimab available for use within Australia and this may affect the feasibility of widespread treatment in this population.

Pregnant and breastfeeding women

No pregnant or breastfeeding women were included in the meta-analysis.

Children and adolescents

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

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenlignin g Control	Intervention Sotrovimab	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
All-cause mortality Within 29 days of treatment 9 Kritisk	Relative risiko 0.2 (CI 95% 0.01 – 4.16) Baseret på data fra 1,057 patienter i 1 studier. ¹ (Randomiserede studier)	4 per 1.000 Forskel:	1 per 1.000 3 færre per 1.000 (CI 95% 4 færre – 13 flere)	Meget lav På grund af meget alvorlig upræcist effektestimater, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ²	Det er usikkert om sotrovimab nedsætter risikoen for at dø (2 events)
Hospitalisation or death [composite] Within 29 days of treatment 9 Kritisk	Relative risiko 0.2 (CI 95% 0.08 – 0.48) Baseret på data fra 1,057 patienter i 1 studier. ³ (Randomiserede studier)	57 per 1.000 Forskel:	11 per 1.000 46 færre per 1.000 (CI 95% 52 færre – 30 færre)	Lav På grund af alvorlig upræcist effektestimater, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ⁴	Sotrovimab nedsætter muligvis risikoen for at blive indlagt eller risikoen for at dø i nogen grad
Invasive mechanical ventilation Within 29 days of treatment 9 Kritisk	Relative risiko 0.11 (CI 95% 0.01 – 2.06) Baseret på data fra 1,057 patienter i 1 studier. ⁵ (Randomiserede studier)	8 per 1.000 Forskel:	1 per 1.000 7 færre per 1.000 (CI 95% 8 færre – 8 flere)	Meget lav På grund af meget alvorlig upræcist effektestimater, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ⁶	Det er usikkert om sotrovimab nedsætter antallet af patienter med behov for invasiv respiratorbehandling
Hospitalisation [any duration] Within 29 days of treatment 6 Vigtig	Relative risiko 0.21 (CI 95% 0.09 – 0.5) Baseret på data fra 1,057 patienter i 1 studier. ⁷ (Randomiserede studier)	55 per 1.000 Forskel:	12 per 1.000 43 færre per 1.000 (CI 95% 50 færre – 28 færre)	Lav På grund af alvorlig upræcist effektestimater, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ⁸	Sotrovimab nedsætter muligvis antallet af patienter der indlægges på hospitalet
Non-invasive ventilation / HFNO 6 Vigtig	Relative risiko 0.05 (CI 95% 0 – 0.81) Baseret på data fra 1,057 patienter i 1 studier. ⁹ (Randomiserede studier)	19 per 1.000 Forskel:	1 per 1.000 18 færre per 1.000 (CI 95% 19 færre – 4 færre)	Lav På grund af alvorlig upræcist effektestimater, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ¹⁰	Sotrovimab påvirker muligvis ikke antallet af patienter der har behov for non invasiv respiratorbehandling eller HFNO

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenlignin g Control	Intervention Sotrovimab	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
ICU admission Within 29 days of treatment 6 Vigtig	Relative risiko 0.05 (CI 95% 0 – 0.81) Baseret på data fra 1,057 patienter i 1 studier. ¹¹ (Randomiserede studier)	19 per 1.000 Forskel:	1 per 1.000 18 færre per 1.000 (CI 95% 19 færre – 4 færre)	Lav På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ¹²	Sotrovimab påvirker muligvis ikke antallet af patienter der indlægges på intensiv afdeling
Serious adverse events Within 29 days of treatment 6 Vigtig	Relative risiko 0.34 (CI 95% 0.18 – 0.68) Baseret på data fra 1,057 patienter i 1 studier. ¹³ (Randomiserede studier)	60 per 1.000 Forskel:	20 per 1.000 40 færre per 1.000 (CI 95% 49 færre – 19 færre)	Lav På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ¹⁴	Sotrovimab nedsætter muligvis antallet af patienter med alvorlige hændelser
Adverse events Within 29 days of treatment 6 Vigtig	Relative risiko 0.93 (CI 95% 0.74 – 1.16) Baseret på data fra 1,057 patienter i 1 studier. ¹⁵ (Randomiserede studier)	233 per 1.000 Forskel:	217 per 1.000 16 færre per 1.000 (CI 95% 61 færre – 37 flere)	Lav På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ¹⁶	Sotrovimab øger muligvis ikke antallet af patienter med uønsket hændelser
Neutraliserende effekt - in vitro Omicron (B.1.1529), BA.5 varianten	Baseret på data fra patienter i 7 studier.	Forsøg i cellekulturer (in vitro) viser at Sotrovimabs evne til at neutralisere omicron BA.5 subvarianten muligvis er væsentlig nedsat. Kilder: https://covdb.stanford.edu/ susceptibility-data/table-mab-susc/ samt https://opendata.ncats.nih.gov/ variant/activity (Tilgået d. 28.09.22)		Lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ¹⁷	Målt in vitro er der muligvis er en væsentlig reducering i effekten af Sotrovimab for BA.5 subvarianten

1. Systematisk oversigtsartikel [99] med inkluderede studier: COMET-ICE final. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
2. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: meget alvorligt.** Only data from one study, due to few events.
3. Systematisk oversigtsartikel [99] med inkluderede studier: COMET-ICE final. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
4. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Only data from one study.
5. Systematisk oversigtsartikel [99] med inkluderede studier: COMET-ICE final. **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.** Only data from one study, due to few events.
7. Systematisk oversigtsartikel [99] med inkluderede studier: Gupta 2021b final. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
8. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Only data from one study.
9. Systematisk oversigtsartikel [99] med inkluderede studier: COMET-ICE final. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

10. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimater: alvorligt.** Only data from one study.
11. Systematisk oversigtsartikel [99] med inkluderede studier: COMET-ICE final. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
12. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimater: alvorligt.** Only data from one study.
13. Systematisk oversigtsartikel [99] med inkluderede studier: COMET-ICE final. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
14. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimater: alvorligt.** Only data from one study.
15. Systematisk oversigtsartikel [99] med inkluderede studier: COMET-ICE final. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
16. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimater: alvorligt.** Only data from one study.
17. **Risiko for bias: alvorligt. Manglende overførbarehed: alvorligt.**

Vedhæftede Billeder

Referencer

99. [Intervention] for [COVID-19].

5.2.4 Sotrovimab til børn og unge under 16 år med mild eller moderat covid-19

Svag anbefaling mod

Anvend ikke rutinemæssigt sotrovimab til børn/unge med mild eller moderat covid-19

Anbefalingen gælder for børn og unge under 16 år.

Virkningen af sotrovimab hos vaccinerede personer og hos personer med de eksisterende virusvarianter er ukendt, og målt in-vitro er effekten væsentlig reduceret.

Sotrovimab bør som udgangspunkt kun anvendes hvis andre forebyggende behandlinger til personer med mild/moderat covid-19 ikke er tilgængelige eller egnede.

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelig virkning

Lille netto gevinst eller små forskelle mellem alternativerne

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

Evidensgrundlaget for voksne forventes i nogen grad at kunne overføres til børn og unge med mild/moderat covid-19.

Kritiske outcomes (børn og unge med mild/moderat covid-19)

Det er usikkert om sotrovimab nedsætter risikoen for at dø (3 færre per 1000).

Sotrovimab nedsætter muligvis risikoen for at blive indlagt eller risikoen for at dø i nogen grad (46 færre per 1000).

Det er usikkert om sotrovimab nedsætter antallet af patienter med behov for invasiv respiratorbehandling (7 færre per

1000).

Vigtige outcomes (børn og unge med mild/moderat covid-19)

Sotrovimab nedsætter muligvis antallet af patienter der indlægges på hospitalet (43 færre per 1000).

Sotrovimab påvirker muligvis ikke antallet af patienter der har behov for non invasiv respiratorbehandling eller HFNO (18 færre per 1000).

Sotrovimab påvirker muligvis ikke antallet af patienter der indlægges på intensiv afdeling (18 færre per 1000).

Sotrovimab nedsætter muligvis antallet af patienter med alvorlige hændelser (40 færre per 1000).

Sotrovimab øger muligvis ikke antallet af patienter med uønsket hændelser (16 færre per 1000).

Neutraliserende effekt - in vitro

Målt in vitro er den antivirale effekt af sotrovimab væsentligt reduceret for BA.5 varianten.

Kvaliteten af evidensen

Meget lav

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

Tiltroen til det kritiske outcome *død af alle årsager* er meget lav. Der er nedgraderet to gange på grund af meget alvorligt upræcist effektestimater (kun ét forsøg med få events) og én gang på grund af indirekte population.

Tiltroen til det kritiske outcome hospitalisering eller død er lav. Der er nedgraderet én gang på grund af alvorligt upræcist effektestimater (kun ét forsøg) og én gang på grund af indirekte population.

Tiltroen til det kritiske outcome *invasiv respiratorbehandling* er meget lav. Der er nedgraderet to gange på grund af meget alvorligt upræcist effektestimater (kun ét forsøg med få events) og én gang på grund af indirekte population.

Patientpræferencer

Betydelig variation er forventet eller usikker

Arbejdsgruppen og brugerpanelet forventer varierende patientpræferencer, da nogle patienter (risikopatienter) og pårørende vil foretrække behandling på baggrund af den eksisterende dokumentation, mens andre vil afstå på baggrund af den ukendte virkning hos vaccinerede personer og personer med nyere virusvarianter, og da børn og unge ikke var inkluderet i undersøgelserne.

Behovet for ambulant indlæggelse med henblik på intravenøs (IV) behandling forventes yderligere at resultere i varierende patientpræferencer.

Ressourcer

Væsentlige problemer

Sotrovimab er tilgængeligt for behandling i hospitalsregi, men kræver ambulant indlæggelse med henblik på intravenøs (IV) administration. Ved høje smittetryk kan dette udfordre kapaciteten i sundhedsvæsenet.

Lighed i sundhed

Væsentlige problemer

Det vurderes, at behandlingen kan føre til ulighed i sundhed.

Socialt og økonomisk udsatte børn uden adgang til en personbil kan være udfordret i forhold til transport til og fra hospitalet med henblik på behandling.

Familier fra lavere socialklasser vil i mindre grad end familier fra højere socialklasser henvende sig til sundhedsvæsenet med henblik på behandlingstilbud, og smitteopsporingen vil tilsvarende være mere udfordret blandt familier fra lavere

socialklasser.

Accept

Væsentlige problemer

De organisatoriske udfordringer der er forbundet med ambulant indlæggelse med henblik på intravenøs (IV) administration og den væsentligt reducerede effekt in-vitro, forventes at resultere i udfordringer med accepten af behandlingen blandt både patienter, pårørende og behandlere.

Gennemførlighed

Væsentlige problemer

Der er organisatoriske udfordringer forbundet med ambulant indlæggelse med henblik på intravenøs (IV) administration. Ved høje smittetryk kan dette udfordre kapaciteten i sundhedsvæsenet.

Der er ligeledes organisatoriske udfordringer forbundet med smitteopsporingen.

Rationale

Der blev i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at sotrovimab sandsynligvis reducerer risikoen for indlæggelse på hospital hos voksne med mild/moderat covid-19. Det forventes, at resultaterne fra voksne kan overføres til børn/unge med mild/moderat covid-19.

Der er imidlertid ressourcemæssige og organisatoriske udfordringer forbundet med behandlingen, der er risiko for ulighed i sundhed, og virkningen af sotrovimab hos vaccinerede personer og hos personer med de eksisterende virusvarianter er ukendt, og målt in-vitro er effekten væsentligt reduceret.

Samtidig forventes patientpræferencer at variere.

Fokuseret Spørgsmål

Population:

Intervention: Sotrovimab

Sammenligning: Control

Sammenfatning

Evidence indicates that sotrovimab probably reduces incidence of hospitalisation in patients with mild COVID-19 illness who have one or more risk factors for disease progression, if received within 5 days of symptom onset.

What is the evidence informing this recommendation?

Evidence comes from one randomised trial (COMET-ICE) that compared sotrovimab with placebo in 1057 adult outpatients with mild-to-moderate COVID-19 [674].

Study characteristics

Median age of participants was 52 years and 54% were women. All eligible patients required one or more risk factors for disease progression, including diabetes (requiring medication), obesity, chronic kidney disease, congestive heart failure, chronic obstructive pulmonary disease, moderate to severe asthma or adults over 55 years of age. Pregnant women were ineligible, and only six patients were aged under 19 years.

What are the main results?

Sotrovimab probably decreases the incidence of hospitalisation (42 fewer per 1000; RR 0.24, CI 95% 0.11 to 0.55; 1057 patients in 1 study), the composite outcome of hospitalisation (for longer than 24 hours) or death (46 fewer per 1000; RR 0.20, CI 95% 0.08 to 0.48; 1057 patients in 1 study) and serious adverse events (40 fewer per 1000; RR 0.35, CI 95% 0.18 to 0.68; 1049 patients from 1 study). We are unsure if sotrovimab impacts death or the requirement for invasive mechanical ventilation.

Sotrovimab probably has little impact on intensive care unit (ICU) admission, the requirement of non-invasive ventilation or high-flow nasal oxygen (HFNO), or adverse events.

Our confidence in the results

Certainty of the evidence for the composite outcome of hospitalisation (for longer than 24 hours) or death, hospitalisation, ICU admission, requirement for non-invasive ventilation or HFNO, and serious adverse events is moderate due to serious imprecision (reliance on a single study). Certainty for all-cause mortality and the requirement for invasive mechanical ventilation is low due to very serious imprecision (reliance on a single study and few events).

For children and adolescents and pregnant and breastfeeding women, certainty has been downgraded further due to serious indirectness (absence or limited of inclusion of these populations in the included study).

Additional information

There is currently limited supply of sotrovimab available for use within Australia and this may affect the feasibility of widespread treatment in this population.

Pregnant and breastfeeding women

No pregnant or breastfeeding women were included in the meta-analysis.

Children and adolescents

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

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenlignin g Control	Intervention Sotrovimab	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
All-cause mortality Within 29 days of treatment 9 Kritisk	Relative risiko 0.2 (CI 95% 0.01 – 4.16) Baseret på data fra 1,057 patienter i 1 studier. ¹ (Randomiserede studier)	4 per 1.000 Forskel:	1 per 1.000 3 færre per 1.000 (CI 95% 4 færre – 13 flere)	Meget lav På grund af meget alvorlig upræcist effektestimater, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ²	Det er usikkert om sotrovimab nedsætter risikoen for at dø (2 events)
Hospitalisation or death [composite] Within 29 days of treatment 9 Kritisk	Relative risiko 0.2 (CI 95% 0.08 – 0.48) Baseret på data fra 1,057 patienter i 1 studier. ³ (Randomiserede studier)	57 per 1.000 Forskel:	11 per 1.000 46 færre per 1.000 (CI 95% 52 færre – 30 færre)	Lav På grund af alvorlig upræcist effektestimater, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ⁴	Sotrovimab nedsætter muligvis risikoen for at blive indlagt eller risikoen for at dø i nogen grad
Invasive mechanical ventilation Within 29 days of treatment 9 Kritisk	Relative risiko 0.11 (CI 95% 0.01 – 2.06) Baseret på data fra 1,057 patienter i 1 studier. ⁵ (Randomiserede studier)	8 per 1.000 Forskel:	1 per 1.000 7 færre per 1.000 (CI 95% 8 færre – 8 flere)	Meget lav På grund af meget alvorlig upræcist effektestimater, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ⁶	Det er usikkert om sotrovimab nedsætter antallet af patienter med behov for invasiv respiratorbehandling
Hospitalisation [any duration] Within 29 days of	Relative risiko 0.21 (CI 95% 0.09 – 0.5) Baseret på data fra	55 per 1.000	12 per 1.000	Lav På grund af alvorlig upræcist	Sotrovimab nedsætter muligvis antallet af patienter der indlægges

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenlignin g Control	Intervention Sotrovimab	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
treatment 6 Vigtig	1,057 patienter i 1 studier. ⁷ (Randomiserede studier)	Forskel:	43 færre per 1.000 (CI 95% 50 færre – 28 færre)	effektestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ⁸	på hospitalet
Non-invasive ventilation / HFNO 6 Vigtig	Relative risiko 0.05 (CI 95% 0 – 0.81) Baseret på data fra 1,057 patienter i 1 studier. ⁹ (Randomiserede studier)	19 per 1.000 Forskel:	1 per 1.000 18 færre per 1.000 (CI 95% 19 færre – 4 færre)	Lav På grund af alvorlig upræcist effektestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ¹⁰	Sotrovimab påvirker muligvis ikke antallet af patienter der har behov for non invasiv respiratorbehandling eller HFNO
ICU admission Within 29 days of treatment 6 Vigtig	Relative risiko 0.05 (CI 95% 0 – 0.81) Baseret på data fra 1,057 patienter i 1 studier. ¹¹ (Randomiserede studier)	19 per 1.000 Forskel:	1 per 1.000 18 færre per 1.000 (CI 95% 19 færre – 4 færre)	Lav På grund af alvorlig upræcist effektestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ¹²	Sotrovimab påvirker muligvis ikke antallet af patienter der indlægges på intensiv afdeling
Serious adverse events Within 29 days of treatment 6 Vigtig	Relative risiko 0.34 (CI 95% 0.18 – 0.68) Baseret på data fra 1,057 patienter i 1 studier. ¹³ (Randomiserede studier)	60 per 1.000 Forskel:	20 per 1.000 40 færre per 1.000 (CI 95% 49 færre – 19 færre)	Lav På grund af alvorlig upræcist effektestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ¹⁴	Sotrovimab nedsætter muligvis antallet af patienter med alvorlige hændelser
Adverse events Within 29 days of treatment 6 Vigtig	Relative risiko 0.93 (CI 95% 0.74 – 1.16) Baseret på data fra 1,057 patienter i 1 studier. ¹⁵ (Randomiserede studier)	233 per 1.000 Forskel:	217 per 1.000 16 færre per 1.000 (CI 95% 61 færre – 37 flere)	Lav På grund af alvorlig upræcist effektestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ¹⁶	Sotrovimab øger muligvis ikke antallet af patienter med uønsket hændelser
Neutraliserende effekt - in vitro Omnicron (B.1.1529), BA.5 varianten	Baseret på data fra patienter i 7 studier.	Forsøg i cellekulturer (in vitro) viser at Sotrovimabs evne til at neutralisere omnicron BA.5 subvarianten muligvis er væsentlig nedsat. Kilder: https://covdb.stanford.edu/susceptibility-data/table-mab-susc/ samt https://opendata.ncats.nih.gov/variant/activity (Tilgået d. 28.09.22)		Lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ¹⁷	Målt in vitro er der muligvis en væsentlig reducere i effekten af Sotrovimab for BA.5 subvarianten

1. Systematisk oversigtsartikel [99] med inkluderede studier: COMET-ICE final. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

2. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: meget alvorligt.** Only data from one study, due to few events.

3. Systematisk oversigtsartikel [99] med inkluderede studier: COMET-ICE final. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
4. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Only data from one study.
5. Systematisk oversigtsartikel [99] med inkluderede studier: COMET-ICE final. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
6. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: meget alvorligt.** Only data from one study, due to few events.
7. Systematisk oversigtsartikel [99] med inkluderede studier: Gupta 2021b final. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
8. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Only data from one study.
9. Systematisk oversigtsartikel [99] med inkluderede studier: COMET-ICE final. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
10. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Only data from one study.
11. Systematisk oversigtsartikel [99] med inkluderede studier: COMET-ICE final. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
12. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Only data from one study.
13. Systematisk oversigtsartikel [99] med inkluderede studier: COMET-ICE final. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
14. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Only data from one study.
15. Systematisk oversigtsartikel [99] med inkluderede studier: COMET-ICE final. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
16. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Only data from one study.
17. **Risiko for bias: alvorligt. Manglende overførbarehed: alvorligt.**

Vedhæftede Billeder

Referencer

99. [Intervention] for [COVID-19].

5.3 Tixagevimab plus cilgavimab (Evusheld)

Tixagevimab plus cilgavimab er blevet anvendt profylaktisk til patienter med mild og moderat covid-19, og effekterne heraf 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 forskelligt afhængig af populationen, er der separate evidensprofiler for henholdsvis voksne, gravide, ammende samt børn og unge.

Ny

5.3.1 Tixagevimab plus cilgavimab (Evusheld) til voksne med mild eller moderat covid-19



Svag anbefaling mod

Anvend ikke rutinemæssigt tixagevimab plus cilgavimab til voksne med mild eller moderat covid-19

Anbefalingen gælder personer fra 16 år.

Virkningen af tixagevimab plus cilgavimab hos vaccinerede personer og hos personer med de eksisterende virusvarianter er ukendt, og målt in-vitro er effekten væsentlig reduceret.

Tixagevimab plus cilgavimab bør som udgangspunkt kun anvendes hvis andre forebyggende behandlinger til voksne med mild/moderat covid-19 ikke er tilgængelige eller egnede. Dog kan behandling med tixagevimab plus cilgavimab overvejes til udvalgte personer med en symptomvarighed på under 5 dage og en høj risiko for hospitalsindlæggelse, jvf. risikotabel på kapitel 4.

Det anbefales i givet fald at anvende tixagevimab plus cilgavimab 300/300 mg x 1 intramuskulært (IM) som engangsdosis.

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelige virkninger

Lille netto gevinst eller små forskelle mellem alternativerne

Kritiske outcomes (voksne med mild/moderat covid-19)

Tixagevimab plus cilgavimab nedsætter muligvis ikke risikoen for at dø i betydelig grad. Der forekom to dødsfald i gruppen der fik behandling med tixagevimab plus cilgavimab.

Tixagevimab plus cilgavimab nedsætter sandsynligvis risikoen for at udvikle alvorlig covid-19 eller risikoen for at dø indenfor 29 dage (45 færre per 1000).

Tixagevimab plus cilgavimab nedsætter sandsynligvis udvikling (≤ 5 dage symptomdebut) af alvorlig covid-19 eller risikoen for at dø væsentligt indenfor 29 dage (72 færre per 1.000).

Tixagevimab plus cilgavimab påvirker muligvis ikke risikoen for at udvikle alvorlig covid-19 eller risikoen for at dø i betydelig grad (> 5 dage symptomdebut) (4 flere per 1000).

Vigtige outcomes (voksne med mild/moderat covid-19)

Tixagevimab plus cilgavimab nedsætter sandsynligvis udvikling af alvorlig covid-19 væsentligt (50 færre per 1000).

Tixagevimab plus cilgavimab nedsætter sandsynligvis antallet af patienter med uønsket hændelser væsentligt (69 færre per 1.000).

Tixagevimab plus cilgavimab påvirker muligvis ikke antallet af patienter med respiratorisk svigt i betydelig grad (19 færre per 1000).

Tixagevimab plus cilgavimab påvirker sandsynligvis ikke risikoen for at blive indlagt i betydelig grad (25 færre per 1000).

Tixagevimab plus cilgavimab nedsætter sandsynligvis antallet af patienter med alvorlige hændelser væsentligt (47 færre per 1000).

Tixagevimab plus cilgavimab nedsætter muligvis ikke antallet af patienter med alvorlige hændelser (3 færre per 1000).

Neutraliserende effekt - in vitro

Målt in vitro er den antivirale effekt af tixagevimab plus cilgavimab væsentligt reduceret for BA.5 varianten.

Kvaliteten af evidensen

Lav

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

Tiltroen til det kritiske outcome *død af alle årsager* er lav. Der er nedgraderet to gange på grund af meget alvorligt upræcist effektestimat (kun ét forsøg med få events).

Tiltroen til det kritiske outcome *alvorlig covid-19 eller risikoen for at dø* er moderat. Der er nedgraderet én gang på grund af alvorligt upræcist effektestimat (kun ét forsøg).

Tiltroen til det kritiske outcome *alvorlig covid-19 eller risikoen for at dø (≤ 5 dage symptomdebut)* er moderat. Der er nedgraderet én gang på grund af alvorligt upræcist effektestimat (kun ét forsøg).

Tiltroen til det kritiske outcome *alvorlig covid-19 eller risikoen for at dø (>5 dage symptomdebut)* er lav. Der er nedgraderet to gange på grund af meget alvorligt upræcist effektestimat (kun ét forsøg med få events).

Patientpræferencer

Betydelig variation er forventet eller usikker

Arbejdsgruppen og brugerpanelet forventer varierende patientpræferencer, da nogle patienter (risikopatienter) vil foretrække behandling på baggrund af den eksisterende dokumentation, mens andre vil afstå på baggrund af den ukendte virkning hos vaccinerede personer og hos personer med nyere virusvarianter, og på grund af den væsentligt reducerede effekt in-vitro.

Ressourcer

Væsentlige problemer

Tixagevimab plus cilgavimab er tilgængeligt for behandling i hospitalsregi, men kræver ambulante indlæggelse med henblik på intramuskulær (IM) administration. Ved høje smittetryk kan dette udfordre kapaciteten i sundhedsvæsenet.

Der har været leveranceudfordringer.

Lighed i sundhed

Væsentlige problemer

Det er arbejdsgruppens vurdering, at behandlingen kan føre til ulighed i sundhed.

Socialt og økonomisk udsatte patienter uden adgang til en personbil kan være udfordret i forhold til transport til og fra hospitalet med henblik på behandling.

Patienter fra lavere socialklasser vil i mindre grad end patienter fra højere socialklasser henvende sig til sundhedsvæsenet med henblik på behandlingstilbud, og smitteopsporingen vil tilsvarende være mere udfordret blandt patienter fra lavere socialklasser.

Accept

Væsentlige problemer

De organisatoriske udfordringer der er forbundet med ambulante indlæggelse med henblik på intramuskulær (IM) administration og den væsentligt reducerede effekt in-vitro, forventes at resultere i udfordringer med accepten af behandlingen blandt både patienter og behandlere.

Gennemførlighed

Væsentlige problemer

Der er organisatoriske udfordringer forbundet med ambulante indlæggelse med henblik på intramuskulær (IM) administration. Ved høje smittetryk kan dette udfordre kapaciteten i sundhedsvæsenet.

Der er ligeledes organisatoriske udfordringer forbundet med smitteopsporingen.

Rationale

Der blev i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at tixagevimab plus cilgavimab sandsynligvis reducerer risikoen for indlæggelse på hospital hos voksne med mild/moderat covid-19.

Der er imidlertid ressourcemæssige og organisatoriske udfordringer forbundet med behandlingen, der er risiko for ulighed i

sundhed, og virkningen af tixagevimab plus cilgavimab hos vaccinerede personer og hos personer med de eksisterende virusvarianter er ukendt, og målt in-vitro er effekten væsentlig reduceret.

Samtidig forventes patientpræferencer at variere.

Fokuseret Spørgsmål

Population: Evusheld for COVID-19 prophylaxis
Intervention: Evusheld
Sammenligning: placebo - treatment

Sammenfatning

Evidence indicates that tixagevimab plus cilgavimab probably reduces the incidence of clinical deterioration in adults with mild COVID-19 who have one or more risk factors for disease progression, if used within 5 days onset of symptoms.

What is the evidence informing this recommendation?

Evidence comes from a single clinical study report that compared tixagevimab plus cilgavimab (Evusheld) with placebo in 903 adult outpatients with mild COVID-19. Participants were randomised within 7 days of onset of symptoms and had one or more risk factors for disease progression.

Study characteristics

Mean age of participants was 46 years and 50% were women. The majority of included participants were under 65 years of age (87%), and 3.5% were 75 years or older. Participants received a single dose of Evusheld, consisting of two simultaneous intramuscular injections (150mg tixagevimab and 150mg cilgavimab). Pregnant and breastfeeding women and children and adolescents were ineligible.

What are the main results?

Tixagevimab plus cilgavimab probably reduces progression to severe disease or death (RR 0.50, CI 95% 0.29, 0.86; 822 patients in 1 study), with the greatest benefit observed in those participants treated within 5 days of onset of symptoms (RR 0.33, CI 905% 0.15, 0.72; 447 patients in 1 study). Tixagevimab plus cilgavimab probably decreases incidence of adverse events (RR 0.81, CI 95% 0.67, 0.98; 903 patients in 1 study) and serious adverse events (RR 0.61, CI 95% 0.40, 0.92; 903 patients in 1 study). Tixagevimab plus cilgavimab probably has little impact on respiratory failure or hospitalisation, and we are unsure if it impacts all-cause mortality and discontinuation due to adverse events.

Our confidence in the results

Certainty of the evidence is moderate for the composite outcomes of progression to severe disease or death (total cohort and patients treated within 5 days onset of symptoms), progression to severe disease, hospitalisation, adverse events and serious adverse events, due to serious imprecision (reliance on a single study). Certainty was low for all-cause mortality, progression to severe disease or death (patients treated more than 5 days after onset of symptoms), respiratory failure and discontinuation due to adverse events due to very serious imprecision (reliance on a single study and limited events).

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

Additional information

The Therapeutic Goods Administration have granted provisional determination for Evusheld. As of 24 February 2022, Evusheld is not approved for use for the treatment of COVID-19.

Pregnant and breastfeeding women

No pregnant or breastfeeding women were included in the studies.

Children and adolescents

?? children were included in the studies.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenlignin g placebo - treatment	Intervention Evusheld	Tiltro til estimatene (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
All-cause mortality Within 29 days of treatment 9 Kritisk	Relative risiko 5.1 (CI 95% 0.25 – 105.86) Baseret på data fra 822 patienter i 1 studier. ¹ (Randomiserede studier)	0 per 1.000 Forskel:	0 per 1.000 0 færre per 1.000 (CI 95% 0 færre – 0 færre)	Lav På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat ²	Tixagevimab plus cilgavimab nedsætter muligvis ikke risikoen for at dø i betydelig grad
Severe COVID or death Within 29 days of treatment 9 Kritisk	Relative risiko 0.5 (CI 95% 0.29 – 0.86) Baseret på data fra 822 patienter i 1 studier. ³ (Randomiserede studier)	89 per 1.000 Forskel:	45 per 1.000 45 færre per 1.000 (CI 95% 63 færre – 12 færre)	Moderat På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ⁴	Tixagevimab plus cilgavimab nedsætter sandsynligvis risikoen for at udvikle alvorlig covid-19 eller risikoen for at dø
Severe COVID or death (≤ 5 days symptom onset, high risk) Within 29 days of treatment 9 Kritisk	Relative risiko 0.33 (CI 95% 0.15 – 0.72) Baseret på data fra 447 patienter i 1 studier. ⁵ (Randomiserede studier)	108 per 1.000 Forskel:	36 per 1.000 72 færre per 1.000 (CI 95% 92 færre – 30 færre)	Moderat På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ⁶	Tixagevimab plus cilgavimab nedsætter sandsynligvis udvikling af alvorlig covid-19 eller risikoen for at dø væsentligt (32 events)
Severe COVID or death (> 5 days symptom onset, high risk) Within 29 days of treatment 9 Kritisk	Relative risiko 1.06 (CI 95% 0.43 – 2.59) Baseret på data fra 288 patienter i 1 studier. ⁷ (Randomiserede studier)	61 per 1.000 Forskel:	65 per 1.000 4 flere per 1.000 (CI 95% 35 færre – 97 flere)	Lav På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat ⁸	Tixagevimab plus cilgavimab påvirker muligvis ikke risikoen for at udvikle alvorlig covid-19 eller risikoen for at dø i betydelig grad
Severe COVID Within 29 days of treatment 6 Vigtig	Relative risiko 0.44 (CI 95% 0.25 – 0.78) Baseret på data fra 822 patienter i 1 studier. ⁹ (Randomiserede studier)	89 per 1.000 Forskel:	39 per 1.000 50 færre per 1.000 (CI 95% 67 færre – 20 færre)	Moderat På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ¹⁰	Tixagevimab plus cilgavimab nedsætter sandsynligvis udvikling af alvorlig covid-19 væsentligt
Adverse events Within 29 days of treatment 6 Vigtig	Relative risiko 0.81 (CI 95% 0.67 – 0.98) Baseret på data fra 903 patienter i 1 studier. ¹¹ (Randomiserede studier)	361 per 1.000 Forskel:	292 per 1.000 69 færre per 1.000 (CI 95% 119	Moderat På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ¹²	Tixagevimab plus cilgavimab nedsætter sandsynligvis antallet af patienter med uønsket hændelser væsentligt

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenlignin g placebo - treatment	Intervention Evusheld	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
			færre – 7 færre)		
Respiratory failure Within 29 days of treatment 6 Vigtig	Relative risiko 0.28 (CI 95% 0.08 – 0.99) Baseret på data fra 817 patienter i 1 studier. ¹³ (Randomiserede studier)	27 per 1.000 Forskel:	8 per 1.000 19 færre per 1.000 (CI 95% 25 færre – 0 færre)	Lav På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat ¹⁴	Tixagevimab plus cilgavimab påvirker muligvis ikke antallet af patienter med repiratorisk svigt i betydelig grad (14 events)
Hospitalisation Within 29 days of treatment 6 Vigtig	Relative risiko 0.83 (CI 95% 0.6 – 1.16) Baseret på data fra 903 patienter i 1 studier. ¹⁵ (Randomiserede studier)	149 per 1.000 Forskel:	124 per 1.000 25 færre per 1.000 (CI 95% 60 færre – 24 flere)	Moderat På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ¹⁶	Tixagevimab plus cilgavimab påvirker sandsynligvis ikke risikoen for at blive indlagt i betydelig grad (123 events)
Serious adverse events Within 29 days of treatment 6 Vigtig	Relative risiko 0.61 (CI 95% 0.4 – 0.92) Baseret på data fra 903 patienter i 1 studier. ¹⁷ (Randomiserede studier)	120 per 1.000 Forskel:	73 per 1.000 47 færre per 1.000 (CI 95% 72 færre – 10 færre)	Moderat På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ¹⁸	Tixagevimab plus cilgavimab nedsætter sandsynligvis antallet af patienter med alvorlige hændelser væsentligt
Discontinuation due to adverse events 6 Vigtig	Relative risiko 0.2 (CI 95% 0.01 – 4.14) Baseret på data fra 910 patienter i 1 studier. ¹⁹ (Randomiserede studier)	4 per 1.000 Forskel:	1 per 1.000 3 færre per 1.000 (CI 95% 4 færre – 13 flere)	Lav På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat ²⁰	Tixagevimab plus cilgavimab nedsætter muligvis ikke antallet af patienter med alvorlige hændelser
Neutraliserende effekt - in vitro Omicron (B.1.1529), BA.5 varianten	Baseret på data fra patienter i 7 studier.	Forsøg i cellekulturer (in vitro) viser at Evushelds evne til at neutralisere omicron BA.5 subvarianten muligvis er væsentlig nedsat. Kilder: https://covdb.stanford.edu/ susceptibility-data/table-mab-susc/ samt https://opendata.ncats.nih.gov/ variant/activity (Tilgået d. 28.09.22)		Lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig manglende overførbarhed ²¹	Målt in vitro er der muligvis er en væsentlig reducering i effekten af Evusheld for omicron (B 1.1.529), BA.5 varianten

1. Systematisk oversigtsartikel [106] med inkluderende studier: Evusheld_TACKLE_CSR. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
2. **Upæcist effekttestimat: meget alvorligt.** Only data from one study, Low number of patients, Wide confidence intervals.
3. Systematisk oversigtsartikel [106] med inkluderende studier: Evusheld_TACKLE_CSR. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
4. **Upæcist effekttestimat: alvorligt.** Only data from one study.
5. Systematisk oversigtsartikel [106] med inkluderende studier: Evusheld_TACKLE_CSR. **Baselinerisiko/komparator:**

Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

6. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Only data from one study.

7. Systematisk oversigtsartikel [106] med inkluderede studier: Evusheld_TACKLE_CSR. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

8. **Upræcist effektestimat: meget alvorligt.** Only data from one study, Low number of patients.

9. Systematisk oversigtsartikel [106] med inkluderede studier: Evusheld_TACKLE_CSR. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

10. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Only data from one study.

11. Systematisk oversigtsartikel [106] med inkluderede studier: Evusheld_TACKLE_CSR. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

12. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Only data from one study.

13. Systematisk oversigtsartikel [106] med inkluderede studier: Evusheld_TACKLE_CSR. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

14. **Upræcist effektestimat: meget alvorligt.**

15. Systematisk oversigtsartikel [106] med inkluderede studier: Evusheld_TACKLE_CSR. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

16. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Only data from one study.

17. Systematisk oversigtsartikel [106] med inkluderede studier: Evusheld_TACKLE_CSR. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

18. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Only data from one study.

19. Systematisk oversigtsartikel [106] med inkluderede studier: Evusheld_TACKLE_CSR. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

20. **Upræcist effektestimat: meget alvorligt.** Low number of patients, Only data from one study.

21. **Risiko for bias: alvorligt. Manglende overførbarehed: alvorligt.**

Vedhæftede Billeder

Referencer

106. Evusheld for COVID-19 prophylaxis.

5.3.2 Tixagevimab plus cilgavimab (Evusheld) til gravide med mild eller moderat covid-19

Svag anbefaling mod

Anvend ikke rutinemæssigt tixagevimab plus cilgavimab til gravide med mild eller moderat covid-19

Behandling med tixagevimab plus cilgavimab til gravide med mild/moderat covid-19 er sjældent indiceret, og kun efter tværfaglig konference mellem obstetrikere og medicinere, da erfaringen med anvendelse af tixagevimab plus cilgavimab til gravide er begrænset.

Virkningen af tixagevimab plus cilgavimab hos vaccinerede personer og hos personer med de eksisterende virusvarianter er ukendt, og målt in-vitro er effekten væsentlig reduceret.

Tixagevimab plus cilgavimab bør som udgangspunkt kun anvendes hvis andre forebyggende behandlinger til personer med mild/moderat covid-19 ikke er tilgængelige eller egnede.

Det anbefales i givet fald at anvende tixagevimab plus cilgavimab 300/300 mg x 1 intramuskulært (IM) som engangsdosis.

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelige virkninger

Lille netto gevinst eller små forskelle mellem alternativerne

Der foreligger ingen data fra kliniske forsøg om behandling med tixagevimab plus cilgavimab til gravide med covid-19.

Evidensgrundlaget for voksne forventes i nogen grad at kunne overføres til gravide med mild/moderat covid-19.

Kritiske outcomes (gravide med mild/moderat covid-19)

Det er usikkert om tixagevimab plus cilgavimab nedsætter risikoen for at dø. Der forekom to dødsfald i gruppen der fik behandling med tixagevimab plus cilgavimab.

Tixagevimab plus cilgavimab nedsætter muligvis risikoen for at udvikle alvorlig covid-19 eller risikoen for at dø indenfor 29 dage (45 færre per 1000).

Tixagevimab plus cilgavimab nedsætter muligvis udvikling (≤ 5 dage symptomdebut) af alvorlig covid-19 eller risikoen for at dø væsentligt indenfor 29 dage (72 færre per 1.000).

Det er usikkert om tixagevimab plus cilgavimab påvirker risikoen for at udvikle alvorlig covid-19 eller risikoen for at dø (> 5 dage symptomdebut) (4 færre per 1000).

Vigtige outcomes (gravide med mild/moderat covid-19)

Tixagevimab plus cilgavimab nedsætter muligvis udvikling af alvorlig covid-19 (50 færre per 1000).

Tixagevimab plus cilgavimab nedsætter muligvis ikke antallet af patienter med uønsket hændelser (69 færre per 1.000).

Det er usikkert om tixagevimab plus cilgavimab nedsætter antallet af patienter med respiratorisk svigt i betydelig grad (19 færre per 1000).

Tixagevimab plus cilgavimab påvirker muligvis ikke risikoen for at blive indlagt (25 færre per 1000).

Tixagevimab plus cilgavimab nedsætter muligvis antallet af patienter med alvorlige hændelser (47 færre per 1000).

Det er usikkert om tixagevimab plus cilgavimab nedsætter antallet af patienter som stopper grundet uønsket hændelser (3 færre per 1000).

Neutraliserende effekt - in vitro

Målt in vitro er den antivirale effekt af tixagevimab plus cilgavimab væsentligt reduceret for BA.5 varianten.

Kvaliteten af evidensen

Meget lav

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

Tiltroen til det kritiske outcome *død af alle årsager* er meget lav. Der er nedgraderet to gange på grund af meget alvorligt upræcist effektestimat (kun ét forsøg med få events) og én gang på grund af indirekte population.

Tiltroen til det kritiske outcome *alvorlig covid-19 eller risikoen for at dø* er lav. Der er nedgraderet én gang på grund af alvorligt upræcist effektestimat (kun ét forsøg) og én gang på grund af indirekte population.

Tiltroen til det kritiske outcome *alvorlig covid-19 eller risikoen for at dø (≤ 5 dage symptomdebut)* er lav. Der er nedgraderet én gang på grund af alvorligt upræcist effektestimat (kun ét forsøg) og én gang på grund af indirekte population.

Tiltroen til det kritiske outcome *alvorlig covid-19 eller risikoen for at dø (> 5 dage symptomdebut)* er meget lav. Der er nedgraderet to gange på grund af meget alvorligt upræcist effektestimat (kun ét forsøg med få events) og én gang på grund af indirekte population.

Patientpræferencer

Betydelig variation er forventet eller usikker

Arbejdsgruppen og brugerpanelet forventer varierende patientpræferencer, da nogle patienter (risikopatienter) vil foretrække behandling på baggrund af den eksisterende dokumentation, mens andre vil afstå på baggrund af den

ukendte virkning hos vaccinerede personer og hos personer med nyere virusvarianter, og på grund af den væsentligt reducerede effekt in-vitro.

Ressourcer

Væsentlige problemer

Tixagevimab plus cilgavimab er tilgængeligt for behandling i hospitalsregi, men kræver ambulant indlæggelse med henblik på intramuskulær (IM) administration. Ved høje smittetryk kan dette udfordre kapaciteten i sundhedsvæsenet.

Der har været leveranceudfordringer.

Lighed i sundhed

Væsentlige problemer

Det er arbejdsgruppens vurdering, at behandlingen kan føre til ulighed i sundhed.

Socialt og økonomisk udsatte patienter uden adgang til en personbil kan være udfordret i forhold til transport til og fra hospitalet med henblik på behandling.

Patienter fra lavere socialklasser vil i mindre grad end patienter fra højere socialklasser henvende sig til sundhedsvæsenet med henblik på behandlingstilbud, og smitteopsporingen vil tilsvarende være mere udfordret blandt patienter fra lavere socialklasser.

Accept

Væsentlige problemer

De organisatoriske udfordringer der er forbundet med ambulant indlæggelse med henblik på intramuskulær (IM) administration og den væsentligt reducerede effekt in-vitro, forventes at resultere i udfordringer med accepten af behandlingen blandt både patienter og behandlere.

Gennemførlighed

Væsentlige problemer

Der er organisatoriske udfordringer forbundet med ambulant indlæggelse med henblik på intramuskulær (IM) administration. Ved høje smittetryk kan dette udfordre kapaciteten i sundhedsvæsenet.

Der er ligeledes organisatoriske udfordringer forbundet med smitteopsporingen.

Rationale

Der blev i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at tixagevimab plus cilgavimab sandsynligvis reducerer risikoen for indlæggelse på hospital hos voksne med mild/moderat covid-19. Det forventes, at resultaterne fra voksne kan overføres til gravide med mild/moderat covid-19.

Der er imidlertid ressourcemæssige og organisatoriske udfordringer forbundet med behandlingen, der er risiko for ulighed i sundhed, og virkningen af tixagevimab plus cilgavimab hos vaccinerede personer og hos personer med de eksisterende virusvarianter er ukendt, og målt in-vitro er effekten væsentlig reduceret.

Samtidig forventes patientpræferencer at variere.

Fokuseret Spørgsmål

- Population:** Evusheld for COVID-19 prophylaxis
Intervention: Evusheld
Sammenligning: placebo - treatment

Sammenfatning

Evidence indicates that tixagevimab plus cilgavimab probably reduces the incidence of clinical deterioration in adults with mild COVID-19 who have one or more risk factors for disease progression, if used within 5 days onset of symptoms.

What is the evidence informing this recommendation?

Evidence comes from a single clinical study report that compared tixagevimab plus cilgavimab (Evusheld) with placebo in 903 adult outpatients with mild COVID-19. Participants were randomised within 7 days of onset of symptoms and had one or more risk factors for disease progression.

Study characteristics

Mean age of participants was 46 years and 50% were women. The majority of included participants were under 65 years of age (87%), and 3.5% were 75 years or older. Participants received a single dose of Evusheld, consisting of two simultaneous intramuscular injections (150mg tixagevimab and 150mg cilgavimab). Pregnant and breastfeeding women and children and adolescents were ineligible.

What are the main results?

Tixagevimab plus cilgavimab probably reduces progression to severe disease or death (RR 0.50, CI 95% 0.29, 0.86; 822 patients in 1 study), with the greatest benefit observed in those participants treated within 5 days of onset of symptoms (RR 0.33, CI 905% 0.15, 0.72; 447 patients in 1 study). Tixagevimab plus cilgavimab probably decreases incidence of adverse events (RR 0.81, CI 95% 0.67, 0.98; 903 patients in 1 study) and serious adverse events (RR 0.61, CI 95% 0.40, 0.92; 903 patients in 1 study). Tixagevimab plus cilgavimab probably has little impact on respiratory failure or hospitalisation, and we are unsure if it impacts all-cause mortality and discontinuation due to adverse events.

Our confidence in the results

Certainty of the evidence is moderate for the composite outcomes of progression to severe disease or death (total cohort and patients treated within 5 days onset of symptoms), progression to severe disease, hospitalisation, adverse events and serious adverse events, due to serious imprecision (reliance on a single study). Certainty was low for all-cause mortality, progression to severe disease or death (patients treated more than 5 days after onset of symptoms), respiratory failure and discontinuation due to adverse events due to very serious imprecision (reliance on a single study and limited events).

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

Additional information

The Therapeutic Goods Administration have granted provisional determination for Evusheld. As of 24 February 2022, Evusheld is not approved for use for the treatment of COVID-19.

Pregnant and breastfeeding women

No pregnant or breastfeeding women were included in the study.

Children and adolescents

No children or adolescents were included in the study.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenligning placebo - treatment	Intervention Evusheld	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
All-cause mortality Within 29 days of treatment 9 Kritisk	Relative risiko 5.1 (CI 95% 0.25 – 105.86) Baseret på data fra 822 patienter i 1 studier. ¹ (Randomiserede studier)	0 per 1.000 Forskel:	0 per 1.000 0 færre per 1.000 (CI 95% 0 færre – 0 færre)	Meget lav På grund af meget alvorlig upræcist effektestimater, På grund af alvorlig manglende	Det er usikkert om tixagevimab plus cilgavimab nedsætter risikoen for at dø (2 events)

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenlignin g placebo - treatment	Intervention Evusheld	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Severe COVID or death Within 29 days of treatment 9 Kritisk	Relative risiko 0.5 (CI 95% 0.29 – 0.86) Baseret på data fra 822 patienter i 1 studier. ³ (Randomiserede studier)	89 per 1.000 Forskel:	45 per 1.000 45 færre per 1.000 (CI 95% 63 færre – 12 færre)	overførbarhed ² Lav På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarhed ⁴	Tixagevimab plus cilgavimab nedsætter muligvis risikoen for at udvikle alvorlig covid-19 eller risikoen for at dø
Severe COVID or death (≤ 5 days symptom onset, high risk) Within 29 days of treatment 9 Kritisk	Relative risiko 0.33 (CI 95% 0.15 – 0.72) Baseret på data fra 447 patienter i 1 studier. ⁵ (Randomiserede studier)	108 per 1.000 Forskel:	36 per 1.000 72 færre per 1.000 (CI 95% 92 færre – 30 færre)	Lav På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarhed ⁶	Tixagevimab plus cilgavimab nedsætter muligvis udvikling af alvorlig covid-19 eller risikoen for at dø (32 events)
Severe COVID or death (> 5 days symptom onset, high risk) Within 29 days of treatment 9 Kritisk	Relative risiko 1.06 (CI 95% 0.43 – 2.59) Baseret på data fra 288 patienter i 1 studier. ⁷ (Randomiserede studier)	61 per 1.000 Forskel:	65 per 1.000 4 flere per 1.000 (CI 95% 35 færre – 97 flere)	Meget lav På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarhed ⁸	Det er usikkert om txagevimab plus cilgavimab påvirker risikoen for at udvikle alvorlig COVID-19 eller risikoen for at dø (18 events)
Severe COVID Within 29 days of treatment 6 Vigtig	Relative risiko 0.44 (CI 95% 0.25 – 0.78) Baseret på data fra 822 patienter i 1 studier. ⁹ (Randomiserede studier)	89 per 1.000 Forskel:	39 per 1.000 50 færre per 1.000 (CI 95% 67 færre – 20 færre)	Lav På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarhed ¹⁰	Tixagevimab plus cilgavimab nedsætter muligvis udvikling af alvorlig covid-19
Adverse events Within 29 days of treatment 6 Vigtig	Relative risiko 0.81 (CI 95% 0.67 – 0.98) Baseret på data fra 903 patienter i 1 studier. ¹¹ (Randomiserede studier)	361 per 1.000 Forskel:	292 per 1.000 69 færre per 1.000 (CI 95% 119 færre – 7 færre)	Lav På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarhed ¹²	Tixagevimab plus cilgavimab nedsætter muligvis antallet af patienter med uønsket hændelser
Respiratory failure Within 29 days of treatment	Relative risiko 0.28 (CI 95% 0.08 – 0.99) Baseret på data fra 817 patienter i 1 studier. ¹³	27 per 1.000	8 per 1.000	Meget lav På grund af meget alvorlig upræcist	Det er usikkert om tixagevimab plus cilgavimab nedsætter antallet af patienter med

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenlignin g placebo - treatment	Intervention Evusheld	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
6 Vigtig	(Randomiserede studier)	Forskel:	19 færre per 1.000 (CI 95% 25 færre – 0 færre)	effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ¹⁴	repiratorisk svigt i betydelig grad (14 events)
Hospitalisation Within 29 days of treatment	Relative risiko 0.83 (CI 95% 0.6 – 1.16) Baseret på data fra 903 patienter i 1 studier. ¹⁵ (Randomiserede studier)	149 per 1.000	124 per 1.000	Lav På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ¹⁶	Tixagevimab plus cilgavimab påvirker muligvis ikke risikoen for at blive indlagt (123 events)
6 Vigtig		Forskel:	25 færre per 1.000 (CI 95% 60 færre – 24 flere)		
Serious adverse events Within 29 days of treatment	Relative risiko 0.61 (CI 95% 0.4 – 0.92) Baseret på data fra 903 patienter i 1 studier. ¹⁷ (Randomiserede studier)	120 per 1.000	73 per 1.000	Lav På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ¹⁸	Tixagevimab plus cilgavimab nedsætter muligvis antallet af patienter med alvorlige hændelser
6 Vigtig		Forskel:	47 færre per 1.000 (CI 95% 72 færre – 10 færre)		
Discontinuation due to adverse events	Relative risiko 0.2 (CI 95% 0.01 – 4.14) Baseret på data fra 910 patienter i 1 studier. ¹⁹ (Randomiserede studier)	4 per 1.000	1 per 1.000	Meget lav På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ²⁰	Det er usikkert om tixagevimab plus cilgavimab nedsætter antallet af patienter som stopper grundet uønsket hændelser.
6 Vigtig		Forskel:	3 færre per 1.000 (CI 95% 4 færre – 13 flere)		
Neutraliserende effekt - in vitro Omnicon (B.1.1529), BA.5 varianten	Baseret på data fra patienter i 7 studier.	Forsøg i cellekulturer (in vitro) viser at Evushelds evne til at neutralisere omnicron BA.5 subvarianten muligvis er væsentlig nedsat. Kilder: https://covdb.stanford.edu/susceptibility-data/table-mab-susc/ samt https://opendata.ncats.nih.gov/variant/activity (Tilgået d. 28.09.22)		Lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ²¹	Målt in vitro er der muligvis er en væsentlig reduktion i effekten af Evusheld for omnicron (B 1.1.529), BA.5 varianten

1. Systematisk oversigtsartikel [106] med inkluderende studier: Evusheld_TACKLE_CSR. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
2. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: meget alvorligt.** Only data from one study, Low number of patients.
3. Systematisk oversigtsartikel [106] med inkluderende studier: Evusheld_TACKLE_CSR. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
4. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Only data from one study.
5. Systematisk oversigtsartikel [106] med inkluderende studier: Evusheld_TACKLE_CSR. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
6. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Only data from one study.

7. Systematisk oversigtsartikel [106] med inkluderede studier: Evusheld_TACKLE_CSR. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
8. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: meget alvorligt.** Only data from one study, Low number of patients.
9. Systematisk oversigtsartikel [106] med inkluderede studier: Evusheld_TACKLE_CSR. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
10. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Only data from one study.
11. Systematisk oversigtsartikel [106] med inkluderede studier: Evusheld_TACKLE_CSR. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
12. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Only data from one study.
13. Systematisk oversigtsartikel [106] med inkluderede studier: Evusheld_TACKLE_CSR. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
14. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: meget alvorligt.**
15. Systematisk oversigtsartikel [106] med inkluderede studier: Evusheld_TACKLE_CSR. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
16. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Only data from one study.
17. Systematisk oversigtsartikel [106] med inkluderede studier: Evusheld_TACKLE_CSR. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
18. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Only data from one study.
19. Systematisk oversigtsartikel [106] med inkluderede studier: Evusheld_TACKLE_CSR. **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.** Low number of patients, Only data from one study.
21. **Risiko for bias: alvorligt. Manglende overførbarehed: alvorligt.**

Vedhæftede Billeder

Referencer

106. Evusheld for COVID-19 prophylaxis.

5.3.3 Tixagevimab plus cilgavimab (Evusheld) til ammende med mild eller moderat covid-19



Svag anbefaling mod

Anvend ikke rutinemæssigt tixagevimab plus cilgavimab til ammende med mild eller moderat covid-19

Behandling med tixagevimab plus cilgavimab til ammende med mild/moderat covid-19 er sjældent indiceret, og kun efter tværfaglig konference mellem obstetrikere og medicinere, da erfaringen med anvendelse af tixagevimab plus cilgavimab til ammende er begrænset.

Virkningen af tixagevimab plus cilgavimab hos vaccinerede personer og hos personer med de eksisterende virusvarianter er ukendt, og målt in-vitro er effekten væsentlig reduceret.

Tixagevimab plus cilgavimab bør som udgangspunkt kun anvendes hvis andre forebyggende behandlinger til personer med mild/moderat covid-19 ikke er tilgængelige eller egnede.

Det anbefales i givet fald at anvende tixagevimab plus cilgavimab 300/300 mg x 1 intramuskulært (IM) som engangsdosis.

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelige virkninger

Der foreligger ingen data fra kliniske forsøg om behandling med tixagevimab plus cilgavimab til ammende med covid-19.

Evidensgrundlaget for voksne forventes i nogen grad at kunne overføres til ammende med mild/moderat covid-19.

Kritiske outcomes (ammende med mild/moderat covid-19)

Det er usikkert om tixagevimab plus cilgavimab nedsætter risikoen for at dø. Der forekom to dødsfald i gruppen der fik behandling med tixagevimab plus cilgavimab.

Tixagevimab plus cilgavimab nedsætter muligvis risikoen for at udvikle alvorlig covid-19 eller risikoen for at dø indenfor 29 dage (45 færre per 1000).

Tixagevimab plus cilgavimab nedsætter muligvis udvikling (\leq 5 dage symptomdebut) af alvorlig covid-19 eller risikoen for at dø væsentligt indenfor 29 dage (72 færre per 1.000).

Det er usikkert om tixagevimab plus cilgavimab påvirker risikoen for at udvikle alvorlig covid-19 eller risikoen for at dø ($>$ 5 dage symptomdebut) (4 færre per 1000).

Vigtige outcomes (ammende med mild/moderat covid-19)

Tixagevimab plus cilgavimab nedsætter muligvis udvikling af alvorlig covid-19 (50 færre per 1000).

Tixagevimab plus cilgavimab nedsætter muligvis ikke antallet af patienter med uønsket hændelser (69 færre per 1.000).

Det er usikkert om tixagevimab plus cilgavimab nedsætter antallet af patienter med respiratorisk svigt i betydelig grad (19 færre per 1000).

Tixagevimab plus cilgavimab påvirker muligvis ikke risikoen for at blive indlagt (25 færre per 1000).

Tixagevimab plus cilgavimab nedsætter muligvis antallet af patienter med alvorlige hændelser (47 færre per 1000).

Det er usikkert om tixagevimab plus cilgavimab nedsætter antallet af patienter som stopper grundet uønsket hændelser (3 færre per 1000).

Neutraliserende effekt - in vitro

Målt in vitro er den antivirale effekt af tixagevimab plus cilgavimab væsentligt reduceret for BA.5 varianten.

Kvaliteten af evidensen

Meget lav

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

Tiltroen til det kritiske outcome *død af alle årsager* er meget lav. Der er nedgraderet to gange på grund af meget alvorligt upræcist effektestimat (kun ét forsøg med få events) og én gang på grund af indirekte population.

Tiltroen til det kritiske outcome *alvorlig covid-19 eller risikoen for at dø* er lav. Der er nedgraderet én gang på grund af alvorligt upræcist effektestimat (kun ét forsøg) og én gang på grund af indirekte population.

Tiltroen til det kritiske outcome *alvorlig covid-19 eller risikoen for at dø (≤ 5 dage symptomdebut)* er lav. Der er nedgraderet én gang på grund af alvorligt upræcist effektestimat (kun ét forsøg) og én gang på grund af indirekte population.

Tiltroen til det kritiske outcome *alvorlig covid-19 eller risikoen for at dø (> 5 dage symptomdebut)* er meget lav. Der er nedgraderet to gange på grund af meget alvorligt upræcist effektestimat (kun ét forsøg med få events) og én gang på grund af indirekte population.

Patientpræferencer

Betydelig variation er forventet eller usikker

Arbejdsgruppen og brugerpanelet forventer varierende patientpræferencer, da nogle patienter (risikopatienter) vil foretrække behandling på baggrund af den eksisterende dokumentation, mens andre vil afstå på baggrund af den ukendte virkning hos vaccinerede personer og hos personer med nyere virusvarianter, og på grund af den væsentligt reducerede effekt in-vitro.

Ressourcer

Væsentlige problemer

Tixagevimab plus cilgavimab er tilgængeligt for behandling i hospitalsregi, men kræver ambulante indlæggelse med henblik på intramuskulær (IM) administration. Ved høje smittetryk kan dette udfordre kapaciteten i sundhedsvæsenet.

Der har været leveranceudfordringer og kapacitetsproblemer.

Lighed i sundhed

Væsentlige problemer

Det er arbejdsgruppens vurdering, at behandlingen kan føre til ulighed i sundhed.

Socialt og økonomisk udsatte patienter uden adgang til en personbil kan være udfordret i forhold til transport til og fra hospitalet med henblik på behandling.

Patienter fra lavere socialklasser vil i mindre grad end patienter fra højere socialklasser henvende sig til sundhedsvæsenet med henblik på behandlingstilbud, og smitteopsporingen vil tilsvarende være mere udfordret blandt patienter fra lavere socialklasser.

Accept

Væsentlige problemer

De organisatoriske udfordringer der er forbundet med ambulante indlæggelse med henblik på intramuskulær (IM) administration og den væsentligt reducerede effekt in-vitro, forventes at resultere i udfordringer med accepten af behandlingen blandt både patienter og behandlere.

Gennemførlighed

Væsentlige problemer

Der er organisatoriske udfordringer forbundet med ambulante indlæggelse med henblik på intramuskulær (IM) administration. Ved høje smittetryk kan dette udfordre kapaciteten i sundhedsvæsenet.

Der er ligeledes organisatoriske udfordringer forbundet med smitteopsporingen.

Rationale

Der blev i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at tixagevimab plus cilgavimab sandsynligvis reducerer risikoen for indlæggelse på hospital hos voksne med mild/moderat covid-19. Det forventes, at resultaterne fra voksne kan overføres til ammende med mild/moderat covid-19.

Der er imidlertid ressourcemæssige og organisatoriske udfordringer forbundet med behandlingen, der er risiko for ulighed i sundhed, og virkningen af tixagevimab plus cilgavimab hos vaccinerede personer og hos personer med de eksisterende virusvarianter er ukendt, og målt in-vitro er effekten væsentlig reduceret.

Samtidig forventes patientpræferencer at variere.

Fokuseret Spørgsmål

Population:	Evusheld for COVID-19 prophylaxis
Intervention:	Evusheld
Sammenligning:	placebo - treatment

Sammenfatning

Evidence indicates that tixagevimab plus cilgavimab probably reduces the incidence of clinical deterioration in adults with mild COVID-19 who have one or more risk factors for disease progression, if used within 5 days onset of symptoms.

What is the evidence informing this recommendation?

Evidence comes from a single clinical study report that compared tixagevimab plus cilgavimab (Evusheld) with placebo in 903 adult outpatients with mild COVID-19. Participants were randomised within 7 days of onset of symptoms and had one or more risk factors for disease progression.

Study characteristics

Mean age of participants was 46 years and 50% were women. The majority of included participants were under 65 years of age (87%), and 3.5% were 75 years or older. Participants received a single dose of Evusheld, consisting of two simultaneous intramuscular injections (150mg tixagevimab and 150mg cilgavimab). Pregnant and breastfeeding women and children and adolescents were ineligible.

What are the main results?

Tixagevimab plus cilgavimab probably reduces progression to severe disease or death (RR 0.50, CI 95% 0.29, 0.86; 822 patients in 1 study), with the greatest benefit observed in those participants treated within 5 days of onset of symptoms (RR 0.33, CI 95% 0.15, 0.72; 447 patients in 1 study). Tixagevimab plus cilgavimab probably decreases incidence of adverse events (RR 0.81, CI 95% 0.67, 0.98; 903 patients in 1 study) and serious adverse events (RR 0.61, CI 95% 0.40, 0.92; 903 patients in 1 study). Tixagevimab plus cilgavimab probably has little impact on respiratory failure or hospitalisation, and we are unsure if it impacts all-cause mortality and discontinuation due to adverse events.

Our confidence in the results

Certainty of the evidence is moderate for the composite outcomes of progression to severe disease or death (total cohort and patients treated within 5 days onset of symptoms), progression to severe disease, hospitalisation, adverse events and serious adverse events, due to serious imprecision (reliance on a single study). Certainty was low for all-cause mortality, progression to severe disease or death (patients treated more than 5 days after onset of symptoms), respiratory failure and discontinuation due to adverse events due to very serious imprecision (reliance on a single study and limited events).

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

Additional information

The Therapeutic Goods Administration have granted provisional determination for Evusheld. As of 24 February 2022, Evusheld is not approved for use for the treatment of COVID-19.

Pregnant and breastfeeding women

No pregnant or breastfeeding women were included in the studies.

Children and adolescents

?? children were included in the studies.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenlignin g placebo - treatment	Intervention Evusheld	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
All-cause mortality Within 29 days of treatment 9 Kritisk	Relative risiko 5.1 (CI 95% 0.25 – 105.86) Baseret på data fra 822 patienter i 1 studier. ¹ (Randomiserede studier)	0 per 1.000 Forskel:	0 per 1.000 0 færre per 1.000 (CI 95% 0 færre – 0 færre)	Meget lav På grund af meget alvorlig upræcist effektestimater, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ²	Det er usikkert om tixagevimab plus cilgavimab nedsætter risikoen for at dø (2 events)
Severe COVID or death Within 29 days of treatment 9 Kritisk	Relative risiko 0.5 (CI 95% 0.29 – 0.86) Baseret på data fra 822 patienter i 1 studier. ³ (Randomiserede studier)	89 per 1.000 Forskel:	45 per 1.000 45 færre per 1.000 (CI 95% 63 færre – 12 færre)	Lav På grund af alvorlig upræcist effektestimater, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ⁴	Tixagevimab plus cilgavimab nedsætter muligvis risikoen for at udvikle alvorlig covid-19 eller risikoen for at dø
Severe COVID or death (≤ 5 days symptom onset, high risk) Within 29 days of treatment 9 Kritisk	Relative risiko 0.33 (CI 95% 0.15 – 0.72) Baseret på data fra 447 patienter i 1 studier. ⁵ (Randomiserede studier)	108 per 1.000 Forskel:	36 per 1.000 72 færre per 1.000 (CI 95% 92 færre – 30 færre)	Lav På grund af alvorlig upræcist effektestimater, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ⁶	Tixagevimab plus cilgavimab nedsætter muligvis udvikling af alvorlig covid-19 eller risikoen for at dø (32 events)
Severe COVID or death (> 5 days symptom onset, high risk) Within 29 days of treatment 9 Kritisk	Relative risiko 1.06 (CI 95% 0.43 – 2.59) Baseret på data fra 288 patienter i 1 studier. ⁷ (Randomiserede studier)	61 per 1.000 Forskel:	65 per 1.000 4 flere per 1.000 (CI 95% 35 færre – 97 flere)	Lav På grund af meget alvorlig upræcist effektestimater ⁸	Tixagevimab plus cilgavimab påvirker muligvis ikke risikoen for at udvikle alvorlig COVID-19 eller risikoen for at dø i betydelig grad
Severe COVID Within 29 days of treatment 6 Vigtig	Relative risiko 0.44 (CI 95% 0.25 – 0.78) Baseret på data fra 822 patienter i 1 studier. ⁹ (Randomiserede studier)	89 per 1.000 Forskel:	39 per 1.000 50 færre per 1.000 (CI 95% 67 færre – 20 færre)	Lav På grund af alvorlig upræcist effektestimater, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ¹⁰	Tixagevimab plus cilgavimab nedsætter muligvis udvikling af alvorlig covid-19
Adverse events Within 29 days of treatment 6 Vigtig	Relative risiko 0.81 (CI 95% 0.67 – 0.98) Baseret på data fra 903 patienter i 1 studier. ¹¹ (Randomiserede studier)	361 per 1.000 Forskel:	292 per 1.000 69 færre per 1.000	Lav På grund af alvorlig upræcist effektestimater, På grund af alvorlig manglende	Tixagevimab plus cilgavimab nedsætter antallet af patienter med uønsket hændelser

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenlignin g placebo - treatment	Intervention Evusheld	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
			(CI 95% 119 færre – 7 færre)	overførbare ¹²	
Respiratory failure Within 29 days of treatment 6 Vigtig	Relative risiko 0.28 (CI 95% 0.08 – 0.99) Baseret på data fra 817 patienter i 1 studier. ¹³ (Randomiserede studier)	27 per 1.000 Forskel:	8 per 1.000 19 færre per 1.000 (CI 95% 25 færre – 0 færre)	Meget lav På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbare ¹⁴	Det er usikkert om tixagevimab plus cilgavimabnedsætter antallet af patienter med respiratorisk svigt i betydelig grad (14 events)
Hospitalisation Within 29 days of treatment 6 Vigtig	Relative risiko 0.83 (CI 95% 0.6 – 1.16) Baseret på data fra 903 patienter i 1 studier. ¹⁵ (Randomiserede studier)	149 per 1.000 Forskel:	124 per 1.000 25 færre per 1.000 (CI 95% 60 færre – 24 flere)	Lav På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbare ¹⁶	Tixagevimab plus cilgavimab påvirker muligvis ikke risikoen for at blive indlagt (123 events)
Serious adverse events Within 29 days of treatment 6 Vigtig	Relative risiko 0.61 (CI 95% 0.4 – 0.92) Baseret på data fra 903 patienter i 1 studier. ¹⁷ (Randomiserede studier)	120 per 1.000 Forskel:	73 per 1.000 47 færre per 1.000 (CI 95% 72 færre – 10 færre)	Lav På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbare ¹⁸	Tixagevimab plus cilgavimab nedsætter muligvis antallet af patienter med alvorlige hændelser
Discontinuation due to adverse events 6 Vigtig	Relative risiko 0.2 (CI 95% 0.01 – 4.14) Baseret på data fra 910 patienter i 1 studier. ¹⁹ (Randomiserede studier)	4 per 1.000 Forskel:	1 per 1.000 3 færre per 1.000 (CI 95% 4 færre – 13 flere)	Meget lav På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbare ²⁰	Det er usikkert om tixagevimab plus cilgavimab nedsætter antallet af patienter som stopper grundet uønsket hændelser.
Neutraliserende effekt - in vitro Omicron (B.1.1529), BA.5 varianten	Baseret på data fra patienter i 7 studier.	Forsøg i cellekulturer (in vitro) viser at Evushelds evne til at neutralisere omicron BA.5 subvarianten muligvis er væsentlig nedsat. Kilder: https://covdb.stanford.edu/ susceptibility-data/table-mab-susc/ samt https://opendata.ncats.nih.gov/ variant/activity (Tilgået d. 28.09.22)		Lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig manglende overførbare ²¹	Målt in vitro er der muligvis en væsentlig reducering i effekten af Evusheld for omicron (B 1.1.529), BA.5 varianten

1. Systematisk oversigtsartikel [106] med inkluderende studier: Evusheld_TACKLE_CSR. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
2. **Manglende overførbare: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: meget alvorligt.** Only data from one study, Low number of patients.
3. Systematisk oversigtsartikel [106] med inkluderende studier: Evusheld_TACKLE_CSR. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

4. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Only data from one study.
5. Systematisk oversigtsartikel [106] med inkluderede studier: Evusheld_TACKLE_CSR. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
6. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Only data from one study.
7. Systematisk oversigtsartikel [106] med inkluderede studier: Evusheld_TACKLE_CSR. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
8. **Upræcist effekttestimat: meget alvorligt.** Only data from one study, Low number of patients.
9. Systematisk oversigtsartikel [106] med inkluderede studier: Evusheld_TACKLE_CSR. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
10. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Only data from one study.
11. Systematisk oversigtsartikel [106] med inkluderede studier: Evusheld_TACKLE_CSR. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
12. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Only data from one study.
13. Systematisk oversigtsartikel [106] med inkluderede studier: Evusheld_TACKLE_CSR. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
14. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: meget alvorligt.**
15. Systematisk oversigtsartikel [106] med inkluderede studier: Evusheld_TACKLE_CSR. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
16. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Only data from one study.
17. Systematisk oversigtsartikel [106] med inkluderede studier: Evusheld_TACKLE_CSR. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
18. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Only data from one study.
19. Systematisk oversigtsartikel [106] med inkluderede studier: Evusheld_TACKLE_CSR. **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.** Low number of patients, Only data from one study.
21. **Risiko for bias: alvorligt. Manglende overførbarehed: alvorligt.**

Vedhæftede Billeder

Referencer

106. Evusheld for COVID-19 prophylaxis.

5.3.4 Tixagevimab plus cilgavimab (Evusheld) til børn og unge under 16 år med mild eller moderat covid-19



Svag anbefaling mod

Anvend ikke rutinemæssigt tixagevimab plus cilgavimab til børn og unge med mild eller moderat covid-19

Anbefalingen gælder for børn og unge under 16 år.

Behandling med tixagevimab plus cilgavimab til børn og unge med mild/moderat covid-19 er sjældent indiceret, og kun efter tværfaglig konference med en infektionspædiater med ekspertise i behandlingen af børn med covid-19, da anvendelse af tixagevimab plus cilgavimab til børn og unge med covid-19 begrænset.

Virkingen af tixagevimab plus cilgavimab hos vaccinerede personer og hos personer med de eksisterende virusvarianter er ukendt, og målt in-vitro er effekten væsentlig reduceret.

Tixagevimab plus cilgavimab bør som udgangspunkt kun anvendes hvis andre forebyggende behandlinger til personer med mild/moderat covid-19 ikke er tilgængelige eller egnede.

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelige virkninger

Lille netto gevinst eller små forskelle mellem alternativerne

Der foreligger ingen data fra kliniske forsøg om behandling med tixagevimab plus cilgavimab til børn og unge med covid-19.

Evidensgrundlaget for voksne forventes i nogen grad at kunne overføres til børn og unge med mild/moderat covid-19.

Kritiske outcomes (børn og unge med mild/moderat covid-19)

Det er usikkert om tixagevimab plus cilgavimab nedsætter risikoen for at dø. Der forekom to dødsfald i gruppen der fik behandling med tixagevimab plus cilgavimab.

Tixagevimab plus cilgavimab nedsætter muligvis risikoen for at udvikle alvorlig covid-19 eller risikoen for at dø indenfor 29 dage (45 færre per 1000).

Tixagevimab plus cilgavimab nedsætter muligvis udvikling (\leq 5 dage symptomdebut) af alvorlig covid-19 eller risikoen for at dø væsentligt indenfor 29 dage (72 færre per 1.000).

Vigtige outcomes (børn og unge med mild/moderat covid-19)

Det er usikkert om tixagevimab plus cilgavimab påvirker risikoen for at udvikle alvorlig covid-19 eller risikoen for at dø (> 5 dage symptomdebut) (4 færre per 1000)

Tixagevimab plus cilgavimab nedsætter muligvis udvikling af alvorlig covid-19 (50 færre per 1000)

Tixagevimab plus cilgavimab nedsætter muligvis ikke antallet af patienter med uønsket hændelser (69 færre per 1.000)

Det er usikkert om tixagevimab plus cilgavimab nedsætter antallet af patienter med respiratorisk svigt i betydelig grad (19 færre per 1000)

Tixagevimab plus cilgavimab påvirker muligvis ikke risikoen for at blive indlagt (25 færre per 1000)

Tixagevimab plus cilgavimab nedsætter muligvis antallet af patienter med alvorlige hændelser (47 færre per 1000)

Det er usikkert om tixagevimab plus cilgavimab nedsætter antallet af patienter som stopper grundet uønsket hændelser (3 færre per 1000)

Neutraliserende effekt - in vitro

Målt in vitro er den antivirale effekt af tixagevimab plus cilgavimab væsentligt reduceret for BA.5 varianten.

Kvaliteten af evidensen

Meget lav

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

Tiltroen til det kritiske outcome *død af alle årsager* er meget lav. Der er nedgraderet to gange på grund af meget alvorligt upræcist effektestimat (kun ét forsøg med få events) og én gang på grund af indirekte population.

Tiltroen til det kritiske outcome *alvorlig covid-19 eller risikoen for at dø* er lav. Der er nedgraderet én gang på grund af alvorligt upræcist effektestimat (kun ét forsøg) og én gang på grund af indirekte population.

Tiltroen til det kritiske outcome *alvorlig covid-19 eller risikoen for at dø (≤ 5 dage symptomdebut)* er lav. Der er nedgraderet én gang på grund af alvorligt upræcist effektestimat (kun ét forsøg) og én gang på grund af indirekte population.

Tiltroen til det kritiske outcome *alvorlig covid-19 eller risikoen for at dø (> 5 dage symptomdebut)* er meget lav. Der er nedgraderet to gange på grund af meget alvorligt upræcist effektestimat (kun ét forsøg med få events) og én gang på grund af indirekte population.

Patientpræferencer

Betydelig variation er forventet eller usikker

Arbejdsgruppen og brugerpanelet forventer varierende patientpræferencer, da nogle patienter (risikopatienter) og pårørende vil foretrække behandling på baggrund af den eksisterende dokumentation, mens andre vil afstå på baggrund af den ukendte virkning hos vaccinerede personer og hos personer med nyere virusvarianter, og på grund af den væsentligt reducerede effekt in-vitro.

Ressourcer

Væsentlige problemer

Tixagevimab plus cilgavimab er tilgængeligt for behandling i hospitalsregi, men kræver ambulante indlæggelse med henblik på intramuskulær (IM) administration. Ved høje smittetryk kan dette udfordre kapaciteten i sundhedsvæsenet.

Der har været leveranceudfordringer.

Lighed i sundhed

Væsentlige problemer

Det er arbejdsgruppens vurdering, at behandlingen kan føre til ulighed i sundhed.

Socialt og økonomisk udsatte patienter uden adgang til en personbil kan være udfordret i forhold til transport til og fra hospitalet med henblik på behandling.

Patienter fra lavere socialklasser vil i mindre grad end patienter fra højere socialklasser henvende sig til sundhedsvæsenet med henblik på behandlingstilbud, og smitteopsporingen vil tilsvarende være mere udfordret blandt patienter fra lavere socialklasser.

Accept

Væsentlige problemer

De organisatoriske udfordringer der er forbundet med ambulante indlæggelse med henblik på intramuskulær (IM) administration og den væsentligt reducerede effekt in-vitro, forventes at resultere i udfordringer med accepten af behandlingen blandt både patienter, pårørende og behandlere.

Gennemførlighed

Væsentlige problemer

Der er organisatoriske udfordringer forbundet med ambulante indlæggelse med henblik på intramuskulær (IM) administration. Ved høje smittetryk kan dette udfordre kapaciteten i sundhedsvæsenet.

Der er ligeledes organisatoriske udfordringer forbundet med smitteopsporingen.

Rationale

Der blev i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at tixagevimab plus cilgavimab sandsynligvis reducerer risikoen for indlæggelse på hospital hos voksne med mild/moderat covid-19. Det forventes, at resultaterne fra voksne kan overføres til børn og unge med mild/moderat covid-19.

Der er imidlertid ressourcemæssige og organisatoriske udfordringer forbundet med behandlingen, der er risiko for ulighed i sundhed, og virkningen af tixagevimab plus cilgavimab hos vaccinerede personer og hos personer med de eksisterende virusvarianter er ukendt, og målt in-vitro er effekten væsentlig reduceret.

Samtidig forventes patientpræferencer at variere.

Fokuseret Spørgsmål

Population: Evusheld for COVID-19 prophylaxis
Intervention: Evusheld
Sammenligning: placebo - treatment

Sammenfatning

Evidence indicates that tixagevimab plus cilgavimab probably reduces the incidence of clinical deterioration in adults with mild COVID-19 who have one or more risk factors for disease progression, if used within 5 days onset of symptoms.

What is the evidence informing this recommendation?

Evidence comes from a single clinical study report that compared tixagevimab plus cilgavimab (Evusheld) with placebo in 903 adult outpatients with mild COVID-19. Participants were randomised within 7 days of onset of symptoms and had one or more risk factors for disease progression.

Study characteristics

Mean age of participants was 46 years and 50% were women. The majority of included participants were under 65 years of age (87%), and 3.5% were 75 years or older. Participants received a single dose of Evusheld, consisting of two simultaneous intramuscular injections (150mg tixagevimab and 150mg cilgavimab). Pregnant and breastfeeding women and children and adolescents were ineligible.

What are the main results?

Tixagevimab plus cilgavimab probably reduces progression to severe disease or death (RR 0.50, CI 95% 0.29, 0.86; 822 patients in 1 study), with the greatest benefit observed in those participants treated within 5 days of onset of symptoms (RR 0.33, CI 95% 0.15, 0.72; 447 patients in 1 study). Tixagevimab plus cilgavimab probably decreases incidence of adverse events (RR 0.81, CI 95% 0.67, 0.98; 903 patients in 1 study) and serious adverse events (RR 0.61, CI 95% 0.40, 0.92; 903 patients in 1 study). Tixagevimab plus cilgavimab probably has little impact on respiratory failure or hospitalisation, and we are unsure if it impacts all-cause mortality and discontinuation due to adverse events.

Our confidence in the results

Certainty of the evidence is moderate for the composite outcomes of progression to severe disease or death (total cohort and patients treated within 5 days onset of symptoms), progression to severe disease, hospitalisation, adverse events and serious adverse events, due to serious imprecision (reliance on a single study). Certainty was low for all-cause mortality, progression to severe disease or death (patients treated more than 5 days after onset of symptoms), respiratory failure and discontinuation due to adverse events due to very serious imprecision (reliance on a single study and limited events).

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

Additional information

The Therapeutic Goods Administration have granted provisional determination for Evusheld. As of 24 February 2022, Evusheld is not approved for use for the treatment of COVID-19.

Pregnant and breastfeeding women

No pregnant or breastfeeding women were included in the studies.

Children and adolescents

?? children were included in the studies.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenlignin g placebo - treatment	Intervention Evusheld	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
All-cause mortality Within 29 days of treatment 9 Kritisk	Relative risiko 5.1 (CI 95% 0.25 – 105.86) Baseret på data fra 822 patienter i 1 studier. ¹ (Randomiserede studier)	0 per 1.000 Forskel:	0 per 1.000 0 færre per 1.000 (CI 95% 0 færre – 0 færre)	Meget lav På grund af meget alvorlig upræcist effektestimater, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ²	Det er usikkert om tixagevimab plus nedsætter risikoen for at dø (2 events)
Severe COVID or death Within 29 days of treatment 9 Kritisk	Relative risiko 0.5 (CI 95% 0.29 – 0.86) Baseret på data fra 822 patienter i 1 studier. ³ (Randomiserede studier)	89 per 1.000 Forskel:	45 per 1.000 45 færre per 1.000 (CI 95% 63 færre – 12 færre)	Lav På grund af alvorlig upræcist effektestimater, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ⁴	Tixagevimab plus nedsætter muligvis risikoen for at udvikle alvorlig covid-19 eller risikoen for at dø
Severe COVID or death (≤ 5 days symptom onset, high risk) Within 29 days of treatment 9 Kritisk	Relative risiko 0.33 (CI 95% 0.15 – 0.72) Baseret på data fra 447 patienter i 1 studier. ⁵ (Randomiserede studier)	108 per 1.000 Forskel:	36 per 1.000 72 færre per 1.000 (CI 95% 92 færre – 30 færre)	Lav På grund af alvorlig upræcist effektestimater, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ⁶	Tixagevimab plus cilgavimab nedsætter muligvis udvikling af alvorlig covid-19 eller risikoen for at dø (32 events)
Severe COVID or death (> 5 days symptom onset, high risk) Within 29 days of treatment 9 Kritisk	Relative risiko 1.06 (CI 95% 0.43 – 2.59) Baseret på data fra 288 patienter i 1 studier. ⁷ (Randomiserede studier)	61 per 1.000 Forskel:	65 per 1.000 4 flere per 1.000 (CI 95% 35 færre – 97 flere)	Lav På grund af meget alvorlig upræcist effektestimater ⁸	Tixagevimab plus cilgavimab påvirker muligvis ikke risikoen for at udvikle alvorlig COVID-19 eller risikoen for at dø i betydelig grad
Severe COVID Within 29 days of treatment 6 Vigtig	Relative risiko 0.44 (CI 95% 0.25 – 0.78) Baseret på data fra 822 patienter i 1 studier. ⁹ (Randomiserede studier)	89 per 1.000 Forskel:	39 per 1.000 50 færre per 1.000 (CI 95% 67 færre – 20 færre)	Lav På grund af alvorlig upræcist effektestimater, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ¹⁰	Tixagevimab plus cilgavimab nedsætter muligvis udvikling af alvorlig covid-19
Adverse events Within 29 days of treatment 6 Vigtig	Relative risiko 0.81 (CI 95% 0.67 – 0.98) Baseret på data fra 903 patienter i 1 studier. ¹¹ (Randomiserede studier)	361 per 1.000 Forskel:	292 per 1.000 69 færre per 1.000	Lav På grund af alvorlig upræcist effektestimater, På grund af alvorlig manglende	Tixagevimab plus cilgavimab nedsætter muligvis antallet af patienter med uønsket hændelser

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenlignin g placebo - treatment	Intervention Evusheld	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
			(CI 95% 119 færre – 7 færre)	overførbare ¹²	
Respiratory failure Within 29 days of treatment 6 Vigtig	Relative risiko 0.28 (CI 95% 0.08 – 0.99) Baseret på data fra 817 patienter i 1 studier. ¹³ (Randomiserede studier)	27 per 1.000 Forskel:	8 per 1.000 19 færre per 1.000 (CI 95% 25 færre – 0 færre)	Meget lav På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbare ¹⁴	Det er usikkert om tixagevimab plus cilgavimab nedsætter antallet af patienter med respiratorisk svigt i betydelig grad (14 events)
Hospitalisation Within 29 days of treatment 6 Vigtig	Relative risiko 0.83 (CI 95% 0.6 – 1.16) Baseret på data fra 903 patienter i 1 studier. ¹⁵ (Randomiserede studier)	149 per 1.000 Forskel:	124 per 1.000 25 færre per 1.000 (CI 95% 60 færre – 24 flere)	Lav På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbare ¹⁶	Tixagevimab plus cilgavimab påvirker muligvis ikke risikoen for at blive indlagt (123 events)
Serious adverse events Within 29 days of treatment 6 Vigtig	Relative risiko 0.61 (CI 95% 0.4 – 0.92) Baseret på data fra 903 patienter i 1 studier. ¹⁷ (Randomiserede studier)	120 per 1.000 Forskel:	73 per 1.000 47 færre per 1.000 (CI 95% 72 færre – 10 færre)	Lav På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbare ¹⁸	Tixagevimab plus cilgavimab nedsætter muligvis antallet af patienter med alvorlige hændelser
Discontinuation due to adverse events 6 Vigtig	Relative risiko 0.2 (CI 95% 0.01 – 4.14) Baseret på data fra 910 patienter i 1 studier. ¹⁹ (Randomiserede studier)	4 per 1.000 Forskel:	1 per 1.000 3 færre per 1.000 (CI 95% 4 færre – 13 flere)	Meget lav På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbare ²⁰	Det er usikkert om tixagevimab plus cilgavimab nedsætter antallet af patienter som stopper grundet uønsket hændelser.
Neutraliserende effekt - in vitro Omicron (B.1.1529), BA.5 varianten	Baseret på data fra patienter i 7 studier.	Forsøg i cellekulturer (in vitro) viser at Evushelds evne til at neutralisere omicron BA.5 subvarianten muligvis er væsentlig nedsat. Kilder: https://covdb.stanford.edu/ susceptibility-data/table-mab-susc/ samt https://opendata.ncats.nih.gov/ variant/activity (Tilgået d. 28.09.22)		Lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig manglende overførbare ²¹	Målt in vitro er der muligvis en væsentlig reducering i effekten af Evusheld for omicron (B 1.1.529), BA.5 varianten

1. Systematisk oversigtsartikel [106] med inkluderende studier: Evusheld_TACKLE_CSR. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
2. **Manglende overførbare: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: meget alvorligt.** Only data from one study, Low number of patients.
3. Systematisk oversigtsartikel [106] med inkluderende studier: Evusheld_TACKLE_CSR. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

4. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimater: alvorligt.** Only data from one study.
5. Systematisk oversigtsartikel [106] med inkluderede studier: Evusheld_TACKLE_CSR. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
6. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimater: alvorligt.** Only data from one study.
7. Systematisk oversigtsartikel [106] med inkluderede studier: Evusheld_TACKLE_CSR. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
8. **Upræcist effektestimater: meget alvorligt.** Only data from one study, Low number of patients.
9. Systematisk oversigtsartikel [106] med inkluderede studier: Evusheld_TACKLE_CSR. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
10. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimater: alvorligt.** Only data from one study.
11. Systematisk oversigtsartikel [106] med inkluderede studier: Evusheld_TACKLE_CSR. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
12. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimater: alvorligt.** Only data from one study.
13. Systematisk oversigtsartikel [106] med inkluderede studier: Evusheld_TACKLE_CSR. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
14. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimater: meget alvorligt.**
15. Systematisk oversigtsartikel [106] med inkluderede studier: Evusheld_TACKLE_CSR. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
16. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimater: alvorligt.** Only data from one study.
17. Systematisk oversigtsartikel [106] med inkluderede studier: Evusheld_TACKLE_CSR. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
18. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimater: alvorligt.** Only data from one study.
19. Systematisk oversigtsartikel [106] med inkluderede studier: Evusheld_TACKLE_CSR. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
20. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimater: meget alvorligt.** Low number of patients, Only data from one study.
21. **Risiko for bias: alvorligt. Manglende overførbarehed: alvorligt.**

Vedhæftede Billeder

Referencer

106. Evusheld for COVID-19 prophylaxis.

5.4 Casirivimab plus imdevimab (Ronapreve)

Casirivimab plus imdevimab er blevet anvendt forebyggende til patienter med mild og moderat covid-19, og effekterne heraf 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 forskelligt afhængig af populationen, er der separate evidensprofiler for henholdsvis voksne, gravide, ammende samt børn og unge.

Ny

5.4.1 Casirivimab plus imdevimab (Ronapreve) til voksne med mild eller moderat covid-19

Ny

5.4.1.1 Casirivimab plus imdevimab (Ronapreve) til voksne med mild eller moderat covid 19

Svag anbefaling mod

Ny

Anvend ikke rutinemæssigt casirivimab plus imdevimab til voksne med mild eller moderat covid 19

Anbefalingen gælder personer fra 16 år.

Virkningen af casirivimab plus imdevimab hos personer med de eksisterende virusvarianter er ukendt, og målt in-vitro er effekten væsentligt reduceret.

Casirivimab plus imdevimab bør som udgangspunkt kun anvendes hvis andre forebyggende behandlinger til personer med mild/moderat covid-19 ikke er tilgængelige eller egnede.

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelige virkninger

Lille netto gevinst eller små forskelle mellem alternativerne

Kritiske outcomes (voksne med mild/moderat covid-19)

Casirivimab plus imdevimab nedsætter sandsynligvis antallet af patienter der indlægges på hospitalet i nogen grad (31 færre per 1000).

Casirivimab plus imdevimab påvirker sandsynligvis ikke antallet af patienter med behov for invasiv respiratorbehandling i betydelig grad (3 færre per 1000).

Casirivimab plus imdevimab nedsætter sandsynligvis ikke risikoen for at dø i betydelig grad (2 flere per 1000).

Vigtige outcomes (voksne med mild/moderat covid-19)

Casirivimab plus imdevimab nedsætter antallet af patienter der oplever alvorlige hændelser (24 færre per 1000) eller uønsket hændelser (34 færre per 1000).

Casirivimab plus imdevimab påvirker sandsynligvis ikke frafald grundet uønsket hændelser i betydelig grad (0 færre per 1000).

Casirivimab plus imdevimab nedsætter sandsynligvis antallet af personer der bliver indlagt på intensiv i nogen grad (9 færre per 1000).

Neutraliserende effekt - in vitro

Målt in vitro er den antivirale effekt af casirivimab plus imdevimab væsentligt reduceret for BA.5 varianten.

Kvaliteten af evidensen

Meget lav

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

Tiltroen til det kritiske outcome *hospitalisering* er moderat. Der er nedgraderet én gang på grund af alvorligt upræcist effektestimater (kun ét forsøg).

Tiltroen til det kritiske outcome *død alle årsager* er moderat. Der er nedgraderet én gang på grund af alvorligt upræcist effektestimater (kun ét forsøg).

Tiltroen til det kritiske outcome *invasiv respiratorbehandling* er moderat. Der er nedgraderet én gang på grund af alvorligt upræcist effektestimater (kun ét forsøg).

Patientpræferencer

Betydelig variation er forventet eller usikker

Arbejdsgruppen og brugerpanelet forventer varierende patientpræferencer, da nogle patienter (risikopatienter) vil foretrække behandling på baggrund af den eksisterende dokumentation, mens andre vil afstå på baggrund af den ukendte virkning hos personer med nyere virusvarianter og den væsentligt reducerede effekt in-vitro.

Ressourcer

Væsentlige problemer

Casirivimab plus imdevimab er tilgængeligt for behandling i hospitalsregi, men kræver ambulante indlæggelse med henblik på intravenøs (IV) administration. Ved høje smittetryk kan dette udfordre kapaciteten i sundhedsvæsenet.

Lighed i sundhed

Væsentlige problemer

Det er arbejdsgruppens vurdering, at behandlingen kan føre til ulighed i sundhed.

Socialt og økonomisk udsatte patienter uden adgang til en personbil kan være udfordret i forhold til transport til og fra hospitalet med henblik på behandling.

Patienter fra lavere socialklasser vil i mindre grad end patienter fra højere socialklasser henvende sig til sundhedsvæsenet med henblik på behandlingstilbud, og smitteopsporingen vil tilsvarende være mere udfordret blandt patienter fra lavere socialklasser.

Accept

Væsentlige problemer

De organisatoriske udfordringer der er forbundet med ambulante indlæggelse med henblik på intravenøs (IV) administration og den væsentligt reducerede effekt in-vitro, forventes at resultere i udfordringer med accepten af behandlingen blandt både patienter og behandlere.

Gennemførlighed

Væsentlige problemer

Der er organisatoriske udfordringer forbundet med ambulante indlæggelse med henblik på intravenøs (IV) administration. Ved høje smittetryk kan dette udfordre kapaciteten i sundhedsvæsenet.

Der er ligeledes organisatoriske udfordringer forbundet med smitteopsporingen.

Rationale

Der blev i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at casirivimab plus imdevimab sandsynligvis reducerer risikoen for indlæggelse på hospital hos voksne med mild/moderat covid-19.

Der er imidlertid ressourcemæssige og organisatoriske udfordringer forbundet med behandlingen, der er risiko for ulighed i sundhed, og virkningen af casirivimab plus imdevimab hos personer med de eksisterende virusvarianter er ukendt, og målt in-vitro er effekten væsentligt reduceret.

Samtidig forventes patientpræferencer at variere.

Fokuseret Spørgsmål

Population: Patients with mild to moderate COVID-19

Intervention: Casirivimab plus imdevimab

Sammenligning: Standard care

Sammenfatning

What is the evidence informing this recommendation?

Study characteristics

What are the main results?

Our confidence in the results

Skal beskrives

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

Additional information

Although the Therapeutic Goods Administration has provisionally approved the use of casirivimab plus imdevimab in patients with mild-to-moderate COVID-19 who have one or more risk factors for disease progression, as of 19 November 2021 it is not approved for use in hospitalised patients.

Pregnant and breastfeeding women

No pregnant or breastfeeding women were included in the studies.

Children and adolescents

No children were included in the studies.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenligning Standard care	Intervention Casirivimab plus imdevimab	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Hospitalisation 9 Kritisk	Relative risiko 0.3 (CI 95% 0.2 – 0.45) Baseret på data fra 4,057 patienter i 1 studier. ¹	44 per 1.000 Forskel:	13 per 1.000 31 færre per 1.000 (CI 95% 35 færre – 24 færre)	Moderat På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ²	Casirivimab plus imdevimab nedsætter sandsynligvis antallet af patienter der indlægges på hospitalet i nogen grad
Mechanical ventilation 9 Kritisk	Relative risiko 0.21 (CI 95% 0.04 – 1.06) Baseret på data fra 3,432 patienter i 1 studier. ³	4 per 1.000 Forskel:	1 per 1.000 3 færre per 1.000	Moderat På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ⁴	Casirivimab plus imdevimab påvirker sandsynligvis ikke antallet af patienter med behov for invasiv respiratorbehandling i

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenligning Standard care	Intervention Casirivimab plus imdevimab	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
			(CI 95% 4 færre – 0 færre)		betydelig grad
All-cause mortality Within 28 days of commencing treatment 9 Kritisk	Relative risiko 3.07 (CI 95% 0.87 – 10.85) Baseret på data fra 5,347 patienter i 2 studier. ⁵ (Randomiserede studier)	1 per 1.000 Forskel:	3 per 1.000 2 flere per 1.000 (CI 95% 0 færre – 10 flere)	Moderat På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ⁶	Casirivimab plus imdevimab nedsætter sandsynligvis ikke risikoen for at dø i betydelig grad
Serious adverse event 6 Vigtig	Relative risiko 0.34 (CI 95% 0.25 – 0.48) Baseret på data fra 6,622 patienter i 3 studier. ⁷ (Randomiserede studier)	37 per 1.000 Forskel:	13 per 1.000 24 færre per 1.000 (CI 95% 28 færre – 19 færre)	Høj	Casirivimab plus imdevimab nedsætter antallet af patienter med alvorlige hændelser i nogen grad
Adverse events 6 Vigtig	Relative risiko 0.74 (CI 95% 0.64 – 0.86) Baseret på data fra 5,842 patienter i 2 studier. ⁸ (Randomiserede studier)	132 per 1.000 Forskel:	98 per 1.000 34 færre per 1.000 (CI 95% 48 færre – 18 færre)	Høj	Casirivimab plus imdevimab nedsætter antallet af patienter med uønsket hændelser væsentligt
Discontinuation due to adverse event 6 Vigtig	Relative risiko 1.52 (CI 95% 0.06 – 37.19) Baseret på data fra 780 patienter i 1 studier. ⁹	0 per 1.000 Forskel:	0 per 1.000 0 færre per 1.000 (CI 95% 0 færre – 0 færre)	Moderat På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ¹⁰	Casirivimab plus imdevimab påvirker sandsynligvis ikke frafald grundet uønsket hændelser i betydelig grad
ICU admission 6 Vigtig	Relative risiko 0.32 (CI 95% 0.14 – 0.71) Baseret på data fra 3,432 patienter i 1 studier. ¹¹	13 per 1.000 Forskel:	4 per 1.000 9 færre per 1.000 (CI 95% 11 færre – 4 færre)	Moderat På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ¹²	Casirivimab plus imdevimab nedsætter sandsynligvis antallet af personer der bliver indlagt på intensiv i nogen grad
Neutraliserende effekt - in vitro Omnicon (B.1.1529), BA.5	Baseret på data fra patienter i 3 studier.	Forsøg i cellekulturer (in vitro) viser at Ronapreves evne til at neutralisere omnicron BA.5 subvarianten muligvis er væsentlig nedsat. Kilder:		Lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig	Målt in vitro er der muligvis er en væsentlig reducere i effekten af Ronapreve for omnicron (B 1.1.529), BA.5

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenlignin g Standard care	Intervention Casirivimab plus imdevimab	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
varianten		https://covdb.stanford.edu/susceptibility-data/table-mab-susc/ samt https://opendata.ncats.nih.gov/variant/activity (Tilgået d. 28.09.22)		manglende overførbare ¹³	varianten

1. Systematisk oversigtsartikel [109] med inkluderede studier: Weinreich 2021 p III. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
2. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Only data from one study.
3. Systematisk oversigtsartikel [109] med inkluderede studier: Weinreich 2021 p III. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
4. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Only data from one study.
5. Systematisk oversigtsartikel [109] med inkluderede studier: Weinreich 2021 p III, Weinreich 2021 p I-II. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
6. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.
7. Systematisk oversigtsartikel [109] med inkluderede studier: Weinreich 2021 p III, O'Brien 2021, Weinreich 2021 p I-II. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
8. Systematisk oversigtsartikel [109] med inkluderede studier: Weinreich 2021 p III, O'Brien 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
9. Systematisk oversigtsartikel [109] med inkluderede studier: Weinreich 2021 p I-II. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
10. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Only data from one study.
11. Systematisk oversigtsartikel [109] med inkluderede studier: Weinreich 2021 p III. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
12. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Only data from one study.
13. **Risiko for bias: alvorligt. Manglende overførbare: alvorligt.**

Vedhæftede Billeder

Referencer

109. [REGN-COV2] for [COVID-19].

5.4.2 Casirivimab plus imdevimab (Ronapreve) til gravide med mild eller moderat covid-19

Ny

5.4.2.1 Casirivimab plus imdevimab (Ronapreve) til gravide med mild eller moderat covid-19

Svag anbefaling mod

Ny

Anvend ikke rutinemæssigt casirivimab plus imdevimab til gravide med mild eller moderat covid 19

Virkingen af casirivimab plus imdevimab hos personer med de eksisterende virusvarianter er ukendt, og målt in-vitro er effekten væsentligt reduceret.

Casirivimab plus imdevimab bør som udgangspunkt kun anvendes hvis andre forebyggende behandlinger til personer med mild/moderat covid-19 ikke er tilgængelige eller egnede.

Nøgleinformationer

Gavnlige og skadelige virkninger

Lille netto gevinst eller små forskelle mellem alternativerne

Der foreligger ingen data fra kliniske forsøg om behandling med casirivimab plus imdevimab til gravide med covid-19.

Evidensgrundlaget for voksne forventes i nogen grad at kunne overføres til gravide med mild/moderat covid-19.

Kritiske outcomes (gravide med mild/moderat covid-19)

Casirivimab plus imdevimab nedsætter muligvis antallet af patienter der indlægges på hospitalet i nogen grad (31 færre per 1000).

Casirivimab plus imdevimab påvirker muligvis ikke antallet af patienter der dør i betydelig grad (2 flere per 1000).

Casirivimab plus imdevimab påvirker muligvis ikke antallet af patienter med behov for invasiv respiratorbehandling i betydelig grad (3 færre per 1000).

Vigtige outcomes (gravide med mild/moderat covid-19)

Casirivimab plus imdevimab nedsætter sandsynligvis antallet af patienter med alvorlige hændelser i nogen grad (24 færre per 1000).

Casirivimab plus imdevimab nedsætter sandsynligvis antallet af patienter der oplever alvorlige hændelser (24 færre per 1000) eller uønsket hændelser (34 færre per 1000).

Casirivimab plus imdevimab påvirker muligvis ikke antallet af personer som falder fra grundet uønsket hændelser i betydelig grad (0 færre per 1000).

Casirivimab plus imdevimab påvirker muligvis antallet af personer der indlægges på intensiv afdeling i nogen grad (9 færre per 1000).

Neutraliserende effekt - in vitro

Målt in vitro er den antivirale effekt af casirivimab plus imdevimab væsentligt reduceret for BA.5 varianten.

Kvaliteten af evidensen

Meget lav

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

Tiltroen til det kritiske outcome *hospitalisering* er moderat. Der er nedgraderet én gang på grund af alvorligt upræcist effekttestimat (kun ét forsøg) og én gang på grund af indirekte population.

Tiltroen til det kritiske outcome *død alle årsager* moderat. Der er nedgraderet én gang på grund af alvorligt upræcist effekttestimat (kun ét forsøg) og én gang på grund af indirekte population.

Tiltroen til det kritiske outcome *invasiv respiratorbehandling* er moderat. Der er nedgraderet én gang på grund af alvorligt upræcist effekttestimat (kun ét forsøg) og én gang på grund af indirekte population.

Patientpræferencer

Betydelig variation er forventet eller usikker

Arbejdsgruppen og brugerpanelet forventer varierende patientpræferencer, da nogle patienter (risikopatienter) vil foretrække behandling på baggrund af den eksisterende dokumentation, mens andre vil afstå på baggrund af den ukendte virkning hos personer med nyere virusvarianter og den væsentligt reducerede effekt in-vitro.

Ressourcer

Væsentlige problemer

Casirivimab plus imdevimab er tilgængeligt for behandling i hospitalsregi, men kræver ambulantly indlæggelse med henblik på intravenøs (IV) administration. Ved høje smittetryk kan dette udfordre kapaciteten i sundhedsvæsenet.

Lighed i sundhed

Væsentlige problemer

Det er arbejdsgruppens vurdering, at behandlingen kan føre til ulighed i sundhed.

Socialt og økonomisk udsatte patienter uden adgang til en personbil kan være udfordret i forhold til transport til og fra hospitalet med henblik på behandling.

Patienter fra lavere socialklasser vil i mindre grad end patienter fra højere socialklasser henvende sig til sundhedsvæsenet med henblik på behandlingstilbud, og smitteopsporingen vil tilsvarende være mere udfordret blandt patienter fra lavere socialklasser.

Accept

Væsentlige problemer

De organisatoriske udfordringer der er forbundet med ambulantly indlæggelse med henblik på intravenøs (IV) administration og den væsentligt reducerede effekt in-vitro, forventes at resultere i udfordringer med accepten af behandlingen blandt både patienter og behandlere.

Gennemførlighed

Væsentlige problemer

Der er organisatoriske udfordringer forbundet med ambulantly indlæggelse med henblik på intravenøs (IV) administration. Ved høje smittetryk kan dette udfordre kapaciteten i sundhedsvæsenet.

Der er ligeledes organisatoriske udfordringer forbundet med smitteopsporingen.

Rationale

Der blev i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at casirivimab plus imdevimab sandsynligvis reducerer risikoen for indlæggelse på hospital hos voksne med mild/moderat covid-19. Det forventes, at resultaterne fra voksne kan overføres til gravide med mild/moderat covid-19.

Der er imidlertid ressourcemæssige og organisatoriske udfordringer forbundet med behandlingen, der er risiko for ulighed i sundhed, og virkningen af casirivimab plus imdevimab hos personer med de eksisterende virusvarianter er ukendt, og målt in-vitro er effekten væsentlig reduceret.

Samtidig forventes patientpræferencer at variere.

Fokuseret Spørgsmål

Population:	Patients with mild to moderate COVID-19
Intervention:	Casirivimab plus imdevimab
Sammenligning:	Standard care

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenlignin g Standard care	Intervention Casirivimab plus imdevimab	Tiltro til estimaterne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Hospitalisation 9 Kritisk	Relative risiko 0.3 (CI 95% 0.2 – 0.45) Baseret på data fra 4,057 patienter i 1 studier. ¹	44 per 1.000 Forskel:	13 per 1.000 31 færre per 1.000 (CI 95% 35 færre – 24 færre)	Lav På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ²	Casirivimab plus imdevimab nedsætter muligvis antallet af patienter der indlægges på hospitalet i nogen grad
All-cause mortality Within 28 days of commencing treatment 9 Kritisk	Relative risiko 3.07 (CI 95% 0.87 – 10.85) Baseret på data fra 5,347 patienter i 2 studier. ³ (Randomiserede studier)	1 per 1.000 Forskel:	3 per 1.000 2 flere per 1.000 (CI 95% 0 færre – 10 flere)	Lav På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ⁴	Casirivimab plus imdevimab påvirker muligvis ikke antallet af patienter der dør i betydelig grad
Mechanical ventilation 9 Kritisk	Relative risiko 0.21 (CI 95% 0.04 – 1.06) Baseret på data fra 3,432 patienter i 1 studier. ⁵	4 per 1.000 Forskel:	1 per 1.000 3 færre per 1.000 (CI 95% 4 færre – 0 færre)	Lav På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ⁶	Casirivimab plus imdevimab påvirker muligvis ikke antallet af patienter med behov for invasiv respiratorbehandling i betydelig grad
Serious adverse event 6 Vigtig	Relative risiko 0.34 (CI 95% 0.25 – 0.48) Baseret på data fra 6,622 patienter i 3 studier. ⁷ (Randomiserede studier)	37 per 1.000 Forskel:	13 per 1.000 24 færre per 1.000 (CI 95% 28 færre – 19 færre)	Moderat På grund af alvorlig manglende overførbarehed ⁸	Casirivimab plus imdevimab nedsætter sandsynligvis antallet af patienter med alvorlige hændelser i nogen grad
Adverse events 6 Vigtig	Relative risiko 0.74 (CI 95% 0.64 – 0.86) Baseret på data fra 5,842 patienter i 2 studier. ⁹	132 per 1.000 Forskel:	98 per 1.000 34 færre per 1.000 (CI 95% 48 færre – 18 færre)	Moderat På grund af alvorlig manglende overførbarehed ¹⁰	Casirivimab plus imdevimab nedsætter sandsynligvis antallet af patienter med uønsket hændelser væsentligt
Discontinuation due to adverse event 6 Vigtig	Relative risiko 1.52 (CI 95% 0.06 – 37.19) Baseret på data fra 780 patienter i 1 studier. ¹¹	0 per 1.000 Forskel:	0 per 1.000 0 færre per 1.000 (CI 95% 0 færre – 0 færre)	Lav På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ¹²	Casirivimab plus imdevimab påvirker muligvis ikke antallet af personer som falder fra grundet uønsket hændelser i betydelig grad

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenligning & Standard care	Intervention Casirivimab plus imdevimab	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
ICU admission 6 Vigtig	Relative risiko 0.32 (CI 95% 0.14 – 0.71) Baseret på data fra 3,432 patienter i 1 studier. ¹³	13 per 1.000 Forskel:	4 per 1.000 9 færre per 1.000 (CI 95% 11 færre – 4 færre)	Lav På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ¹⁴	Casirivimab plus imdevimab påvirker muligvis antallet af personer der indlægges på intensiv afdeling i nogen grad
Neutraliserende effekt - in vitro Omicron (B.1.1529), BA.5 varianten	Baseret på data fra patienter i 3 studier.	Forsøg i cellekulturer (in vitro) viser at Ronapreves evne til at neutralisere omnicron BA.5 subvarianten muligvis er væsentlig nedsat. Kilder: https://covdb.stanford.edu/susceptibility-data/table-mab-susc/samt samt https://opendata.ncats.nih.gov/variant/activity (Tilgået d. 28.09.22)		Lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ¹⁵	Målt in vitro er der muligvis er en væsentlig reduktion i effekten af Ronapreve for omnicron (B 1.1.529), BA.5 varianten

1. Systematisk oversigtsartikel [109] med inkluderede studier: Weinreich 2021 p III. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
2. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Only data from one study.
3. Systematisk oversigtsartikel [109] med inkluderede studier: Weinreich 2021 p III, Weinreich 2021 p I-II. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
4. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.
5. Systematisk oversigtsartikel [109] med inkluderede studier: Weinreich 2021 p III. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
6. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Only data from one study.
7. Systematisk oversigtsartikel [109] med inkluderede studier: Weinreich 2021 p I-II, O'Brien 2021, Weinreich 2021 p III. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
8. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied.
9. Systematisk oversigtsartikel [109] med inkluderede studier: Weinreich 2021 p III, O'Brien 2021. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
10. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied.
11. Systematisk oversigtsartikel [109] med inkluderede studier: Weinreich 2021 p I-II. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
12. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Only data from one study.
13. Systematisk oversigtsartikel [109] med inkluderede studier: Weinreich 2021 p III. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
14. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Only data from one study.
15. **Risiko for bias: alvorligt. Manglende overførbarehed: alvorligt.**

Vedhæftede Billeder

Referencer

109. [REGN-COV2] for [COVID-19].

5.4.3 Casirivimab plus imdevimab (Ronapreve) til ammende med mild eller moderat covid-19

Ny

5.4.3.1 Casirivimab plus imdevimab (Ronapreve) til ammende med mild eller moderat covid-19

Svag anbefaling mod

Ny

Anvend ikke rutinemæssigt casirivimab plus imdevimab til ammende med mild eller moderat covid 19

Virkningen af casirivimab plus imdevimab hos personer med de eksisterende virusvarianter er ukendt, og målt in-vitro er effekten væsentligt reduceret.

Casirivimab plus imdevimab bør som udgangspunkt kun anvendes hvis andre forebyggende behandlinger til personer med mild/moderat covid-19 ikke er tilgængelige eller egnede.

Nøgleinformationer

Gavnlige og skadelige virkninger

Lille netto gevinst eller små forskelle mellem alternativerne

Der foreligger ingen data fra kliniske forsøg om behandling med casirivimab plus imdevimab til ammende med covid-19.

Evidensgrundlaget for voksne forventes i nogen grad at kunne overføres til ammende med mild/moderat covid-19.

Kritiske outcomes (ammende med mild/moderat covid-19)

Casirivimab plus imdevimab nedsætter muligvis antallet af patienter der indlægges på hospitalet i nogen grad (31 færre per 1000).

Casirivimab plus imdevimab påvirker muligvis ikke antallet af patienter der dør i betydelig grad (2 flere per 1000).

Casirivimab plus imdevimab påvirker muligvis ikke antallet af patienter med behov for invasiv respiratorbehandling i betydelig grad (3 færre per 1000).

Vigtige outcomes (ammende med mild/moderat covid-19)

Casirivimab plus imdevimab nedsætter sandsynligvis antallet af patienter med alvorlige hændelser i nogen grad (24 færre per 1000).

Casirivimab plus imdevimab nedsætter sandsynligvis antallet af patienter der oplever alvorlige hændelser (24 færre per 1000) eller uønsket hændelser (34 færre per 1000).

Casirivimab plus imdevimab påvirker muligvis ikke antallet af personer som falder fra grundet uønsket hændelser i betydelig grad (0 færre per 1000).

Casirivimab plus imdevimab påvirker muligvis antallet af personer der indlægges på intensiv afdeling i nogen grad (9 færre per 1000).

Neutraliserende effekt - in vitro

Målt in vitro er den antivirale effekt af casirivimab plus imdevimab væsentligt reduceret for BA.5 varianten.

Kvaliteten af evidensen

Meget lav

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

Tiltroen til det kritiske outcome *hospitalisering* er moderat. Der er nedgraderet én gang på grund af alvorligt upræcist effektestimater (kun ét forsøg) og én gang på grund af indirekte population.

Tiltroen til det kritiske outcome *død alle årsager* moderat. Der er nedgraderet én gang på grund af alvorligt upræcist effektestimater (kun ét forsøg) og én gang på grund af indirekte population.

Tiltroen til det kritiske outcome *invasiv respiratorbehandling* er moderat. Der er nedgraderet én gang på grund af alvorligt upræcist effektestimater (kun ét forsøg) og én gang på grund af indirekte population.

Patientpræferencer

Betydelig variation er forventet eller usikker

Arbejdsgruppen og brugerpanelet forventer varierende patientpræferencer, da nogle patienter (risikopatienter) vil foretrække behandling på baggrund af den eksisterende dokumentation, mens andre vil afstå på baggrund af den ukendte virkning hos personer med nyere virusvarianter og den væsentligt reducerede effekt in-vitro.

Ressourcer

Væsentlige problemer

Casirivimab plus imdevimab er tilgængeligt for behandling i hospitalsregi, men kræver ambulante indlæggelse med henblik på intravenøs (IV) administration. Ved høje smittetryk kan dette udfordre kapaciteten i sundhedsvæsenet.

Lighed i sundhed

Væsentlige problemer

Det er arbejdsgruppens vurdering, at behandlingen kan føre til ulighed i sundhed.

Socialt og økonomisk udsatte patienter uden adgang til en personbil kan være udfordret i forhold til transport til og fra hospitalet med henblik på behandling.

Patienter fra lavere socialklasser vil i mindre grad end patienter fra højere socialklasser henvende sig til sundhedsvæsenet med henblik på behandlingstilbud, og smitteopsporingen vil tilsvarende være mere udfordret blandt patienter fra lavere socialklasser.

Accept

Væsentlige problemer

De organisatoriske udfordringer der er forbundet med ambulante indlæggelse med henblik på intravenøs (IV) administration og den væsentligt reducerede effekt in-vitro, forventes at resultere i udfordringer med accepten af behandlingen blandt både patienter og behandlere.

Gennemførlighed

Væsentlige problemer

Der er organisatoriske udfordringer forbundet med ambulant indlæggelse med henblik på intravenøs (IV) administration. Ved høje smittetryk kan dette udfordre kapaciteten i sundhedsvæsenet.

Der er ligeledes organisatoriske udfordringer forbundet med smitteopsporingen.

Rationale

Der blev i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at casirivimab plus imdevimab sandsynligvis reducerer risikoen for indlæggelse på hospital hos voksne med mild/moderat covid-19. Det forventes, at resultaterne fra voksne kan overføres til ammende med mild/moderat covid-19.

Der er imidlertid ressourcemæssige og organisatoriske udfordringer forbundet med behandlingen, der er risiko for ulighed i sundhed, og virkningen af casirivimab plus imdevimab hos personer med de eksisterende virusvarianter er ukendt, og målt in-vitro er effekten væsentlig reduceret.

Samtidig forventes patientpræferencer at variere.

Fokuseret Spørgsmål

Population: Patients with mild to moderate COVID-19

Intervention: Casirivimab plus imdevimab

Sammenligning: Standard care

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenligning Standard care	Intervention Casirivimab plus imdevimab	Tiltro til estimaterne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Hospitalisation 9 Kritisk	Relative risiko 0.3 (CI 95% 0.2 – 0.45) Baseret på data fra 4,057 patienter i 1 studier. ¹	44 per 1.000 Forskel:	13 per 1.000 31 færre per 1.000 (CI 95% 35 færre – 24 færre)	Lav På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ²	Casirivimab plus imdevimab nedsætter muligvis antallet af patienter der indlægges på hospitalet i nogen grad
All-cause mortality Within 28 days of commencing treatment 9 Kritisk	Relative risiko 3.07 (CI 95% 0.87 – 10.85) Baseret på data fra 5,347 patienter i 2 studier. ³ (Randomiserede studier)	1 per 1.000 Forskel:	3 per 1.000 2 flere per 1.000 (CI 95% 0 færre – 10 flere)	Lav På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ⁴	Casirivimab plus imdevimab påvirker muligvis ikke antallet af patienter der dør i betydelig grad
Mechanical ventilation 9 Kritisk	Relative risiko 0.21 (CI 95% 0.04 – 1.06) Baseret på data fra 3,432 patienter i 1 studier. ⁵	4 per 1.000 Forskel:	1 per 1.000 3 færre per 1.000 (CI 95% 4 færre – 0 færre)	Lav På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ⁶	Casirivimab plus imdevimab påvirker muligvis ikke antallet af patienter med behov for invasiv respiratorbehandling i betydelig grad

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenlignin g Standard care	Intervention Casirivimab plus imdevimab	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
<p>Serious adverse event</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Relative risiko 0.34 (CI 95% 0.25 – 0.48) Baseret på data fra 6,622 patienter i 3 studier.⁷ (Randomiserede studier)</p>	<p>37 per 1.000</p> <p>Forskel:</p>	<p>13 per 1.000</p> <p>24 færre per 1.000 (CI 95% 28 færre – 19 færre)</p>	<p>Moderat På grund af alvorlig manglende overførbarehed⁸</p>	<p>Casirivimab plus imdevimab nedsætter sandsynligvis antallet af patienter med alvorlige hændelser i nogen grad</p>
<p>Adverse events</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Relative risiko 0.74 (CI 95% 0.64 – 0.86) Baseret på data fra 5,842 patienter i 2 studier.⁹</p>	<p>132 per 1.000</p> <p>Forskel:</p>	<p>98 per 1.000</p> <p>34 færre per 1.000 (CI 95% 48 færre – 18 færre)</p>	<p>Moderat På grund af alvorlig manglende overførbarehed¹⁰</p>	<p>Casirivimab plus imdevimab nedsætter sandsynligvis antallet af patienter med uønsket hændelser væsentligt</p>
<p>Discontinuation due to adverse event</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Relative risiko 1.52 (CI 95% 0.06 – 37.19) Baseret på data fra 780 patienter i 1 studier.¹¹</p>	<p>0 per 1.000</p> <p>Forskel:</p>	<p>0 per 1.000</p> <p>0 færre per 1.000 (CI 95% 0 færre – 0 færre)</p>	<p>Lav På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed¹²</p>	<p>Casirivimab plus imdevimab påvirker muligvis ikke antallet af personer som falder fra grundet uønsket hændelser i betydelig grad</p>
<p>ICU admission</p> <p>6 Vigtig</p>	<p>Relative risiko 0.32 (CI 95% 0.14 – 0.71) Baseret på data fra 3,432 patienter i 1 studier.¹³</p>	<p>13 per 1.000</p> <p>Forskel:</p>	<p>4 per 1.000</p> <p>9 færre per 1.000 (CI 95% 11 færre – 4 færre)</p>	<p>Lav På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed¹⁴</p>	<p>Casirivimab plus imdevimab påvirker muligvis antallet af personer der indlægges på intensiv afdeling i nogen grad</p>
<p>Neutraliserende effekt - in vitro Omicron (B.1.1529), BA.5 varianten</p>	<p>Baseret på data fra patienter i 3 studier.</p>	<p>Forsøg i cellekulturer (in vitro) viser at Ronapreves evne til at neutralisere omicron BA.5 subvarianten muligvis er væsentlig nedsat. Kilder: https://covdb.stanford.edu/susceptibility-data/table-mab-susc/ samt https://opendata.ncats.nih.gov/variant/activity (Tilgået d. 28.09.22)</p>		<p>Lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig manglende overførbarehed¹⁵</p>	<p>Målt in vitro er der muligvis en væsentlig reduktion i effekten af Ronapreve for omicron (B 1.1.529), BA.5 varianten</p>

1. Systematisk oversigtsartikel [109] med inkluderede studier: Weinreich 2021 p III. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
2. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Only data from one study.
3. Systematisk oversigtsartikel [109] med inkluderede studier: Weinreich 2021 p I-II, Weinreich 2021 p III. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.

4. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.
5. Systematisk oversigtsartikel [109] med inkluderede studier: Weinreich 2021 p III. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
6. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Only data from one study.
7. Systematisk oversigtsartikel [109] med inkluderede studier: Weinreich 2021 p I-II, O'Brien 2021, Weinreich 2021 p III. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
8. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied.
9. Systematisk oversigtsartikel [109] med inkluderede studier: O'Brien 2021, Weinreich 2021 p III. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
10. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied.
11. Systematisk oversigtsartikel [109] med inkluderede studier: Weinreich 2021 p I-II. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
12. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Only data from one study.
13. Systematisk oversigtsartikel [109] med inkluderede studier: Weinreich 2021 p III. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
14. **Manglende overførbarehed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effekttestimat: alvorligt.** Only data from one study.
15. **Risiko for bias: alvorligt. Manglende overførbarehed: alvorligt.**

Vedhæftede Billeder

Referencer

109. [REGN-COV2] for [COVID-19].

5.4.4 Casirivimab plus imdevimab (Ronapreve) børn og unge med mild eller moderat covid-19

Ny

5.4.5 Casirivimab plus imdevimab (Ronapreve) til børn og unge med mild eller moderat covid-19

Svag anbefaling mod

Ny

Anvend ikke rutinemæssigt casirivimab plus imdevimab til børn og unge med mild eller moderat covid 19

Virksomheden af casirivimab plus imdevimab hos personer med de eksisterende virusvarianter er ukendt, og målt in-vitro er effekten væsentligt reduceret.

Casirivimab plus imdevimab bør som udgangspunkt kun anvendes hvis andre forebyggende behandlinger til personer med mild/moderat covid-19 ikke er tilgængelige eller egnede.

Nøgleinformationer

Gavnlig og skadelig virkning

Lille netto gevinst eller små forskelle mellem alternativerne

Der foreligger ingen data fra kliniske forsøg om behandling med casirivimab plus imdevimab til børn og unge med covid-19.

Evidensgrundlaget for voksne forventes i nogen grad at kunne overføres til børn og unge med mild/moderat covid-19.

Casirivimab plus imdevimab nedsætter muligvis antallet af patienter der indlægges på hospitalet i nogen grad (31 færre per 1000).

Kritiske outcomes (børn og unge med mild/moderat covid-19)

Casirivimab plus imdevimab påvirker muligvis ikke antallet af patienter der dør i betydelig grad (2 flere per 1000).

Casirivimab plus imdevimab påvirker muligvis ikke antallet af patienter med behov for invasiv respiratorbehandling i betydelig grad (3 færre per 1000).

Vigtige outcomes (børn og unge med mild/moderat covid-19)

Casirivimab plus imdevimab nedsætter sandsynligvis antallet af patienter med alvorlige hændelser i nogen grad (24 færre per 1000).

Casirivimab plus imdevimab nedsætter sandsynligvis antallet af patienter der oplever alvorlige hændelser (24 færre per 1000) eller uønsket hændelser (34 færre per 1000).

Casirivimab plus imdevimab påvirker muligvis ikke antallet af personer som falder fra grundet uønsket hændelser i betydelig grad (0 færre per 1000).

Casirivimab plus imdevimab påvirker muligvis antallet af personer der indlægges på intensiv afdeling i nogen grad (9 færre per 1000).

Neutraliserende effekt - in vitro

Målt in vitro er den antivirale effekt af casirivimab plus imdevimab væsentligt reduceret for BA.5 varianten.

Kvaliteten af evidensen

Meget lav

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

Tiltroen til det kritiske outcome *hospitalisering* er moderat. Der er nedgraderet én gang på grund af alvorligt upræcist effekttestimat (kun ét forsøg) og én gang på grund af indirekte population.

Tiltroen til det kritiske outcome *død alle årsager* moderat. Der er nedgraderet én gang på grund af alvorligt upræcist effekttestimat (kun ét forsøg) og én gang på grund af indirekte population.

Tiltroen til det kritiske outcome *invasiv respiratorbehandling* er moderat. Der er nedgraderet én gang på grund af alvorligt upræcist effekttestimat (kun ét forsøg) og én gang på grund af indirekte population.

Patientpræferencer

Betydelig variation er forventet eller usikker

Arbejdsgruppen og brugerpanelet forventer varierende patientpræferencer, da nogle patienter (risikopatienter) vil foretrække behandling på baggrund af den eksisterende dokumentation, mens andre vil afstå på baggrund af den ukendte virkning hos personer med nyere virusvarianter og den væsentligt reducerede effekt in-vitro.

Ressourcer

Væsentlige problemer

Casirivimab plus imdevimab er tilgængeligt for behandling i hospitalsregi, men kræver ambulante indlæggelse med henblik på intravenøs (IV) administration. Ved høje smittetryk kan dette udfordre kapaciteten i sundhedsvæsenet.

Lighed i sundhed

Væsentlige problemer

Det er arbejdsgruppens vurdering, at behandlingen kan føre til ulighed i sundhed.

Socialt og økonomisk udsatte patienter uden adgang til en personbil kan være udfordret i forhold til transport til og fra hospitalet med henblik på behandling.

Patienter fra lavere socialklasser vil i mindre grad end patienter fra højere socialklasser henvende sig til sundhedsvæsenet med henblik på behandlingstilbud, og smitteopsporingen vil tilsvarende være mere udfordret blandt patienter fra lavere socialklasser.

Accept

Væsentlige problemer

De organisatoriske udfordringer der er forbundet med ambulante indlæggelse med henblik på intravenøs (IV) administration og den væsentligt reducerede effekt in-vitro, forventes at resultere i udfordringer med accepten af behandlingen blandt både patienter og behandlere.

Gennemførlighed

Væsentlige problemer

Der er organisatoriske udfordringer forbundet med ambulante indlæggelse med henblik på intravenøs (IV) administration. Ved høje smittetryk kan dette udfordre kapaciteten i sundhedsvæsenet.

Der er ligeledes organisatoriske udfordringer forbundet med smitteopsporingen.

Rationale

Der blev i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at casirivimab plus imdevimab sandsynligvis reducerer risikoen for indlæggelse på hospital hos voksne med mild/moderat covid-19. Det forventes, at resultaterne fra voksne kan overføres til børn og unge med mild/moderat covid-19.

Der er imidlertid ressourcemæssige og organisatoriske udfordringer forbundet med behandlingen, der er risiko for ulighed i sundhed, og virkningen af casirivimab plus imdevimab hos personer med de eksisterende virusvarianter er ukendt, og målt in-vitro er effekten væsentlig reduceret.

Samtidig forventes patientpræferencer at variere.

Fokuseret Spørgsmål

Population: Patients with mild to moderate COVID-19

Intervention: Casirivimab plus imdevimab

Sammenligning: Standard care

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenligning Standard care	Intervention Casirivimab plus imdevimab	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Hospitalisation 9 Kritisk	Relative risiko 0.3 (CI 95% 0.2 – 0.45) Baseret på data fra 4,057 patienter i 1 studier. ¹	44 per 1.000 Forskel:	13 per 1.000 31 færre per 1.000 (CI 95% 35 færre – 24 færre)	Lav På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ²	Casirivimab plus imdevimab nedsætter muligvis antallet af patienter der indlægges på hospitalet i nogen grad

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenlignin g Standard care	Intervention Casirivimab plus imdevimab	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
All-cause mortality Within 28 days of commencing treatment 9 Kritisk	Relative risiko 3.07 (CI 95% 0.87 – 10.85) Baseret på data fra 5,347 patienter i 2 studier. ³ (Randomiserede studier)	1 per 1.000 Forskel:	3 per 1.000 2 flere per 1.000 (CI 95% 0 færre – 10 flere)	Lav På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af alvorlig upræcist effekttestimat ⁴	Casirivimab plus imdevimab påvirker muligvis ikke antallet af patienter der dør i betydelig grad
Mechanical ventilation 9 Kritisk	Relative risiko 0.21 (CI 95% 0.04 – 1.06) Baseret på data fra 3,432 patienter i 1 studier. ⁵	4 per 1.000 Forskel:	1 per 1.000 3 færre per 1.000 (CI 95% 4 færre – 0 færre)	Lav På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ⁶	Casirivimab plus imdevimab påvirker muligvis ikke antallet af patienter med behov for invasiv respiratorbehandling i betydelig grad
Serious adverse event 6 Vigtig	Relative risiko 0.34 (CI 95% 0.25 – 0.48) Baseret på data fra 6,622 patienter i 3 studier. ⁷ (Randomiserede studier)	37 per 1.000 Forskel:	13 per 1.000 24 færre per 1.000 (CI 95% 28 færre – 19 færre)	Moderat På grund af alvorlig manglende overførbarehed ⁸	Casirivimab plus imdevimab nedsætter sandsynligvis antallet af patienter med alvorlige hændelser i nogen grad
Adverse events 6 Vigtig	Relative risiko 0.74 (CI 95% 0.64 – 0.86) Baseret på data fra 5,842 patienter i 2 studier. ⁹	132 per 1.000 Forskel:	98 per 1.000 34 færre per 1.000 (CI 95% 48 færre – 18 færre)	Moderat På grund af alvorlig manglende overførbarehed ¹⁰	Casirivimab plus imdevimab nedsætter sandsynligvis antallet af patienter med uønsket hændelser væsentligt
Discontinuation due to adverse event 6 Vigtig	Relative risiko 1.52 (CI 95% 0.06 – 37.19) Baseret på data fra 780 patienter i 1 studier. ¹¹	0 per 1.000 Forskel:	0 per 1.000 0 færre per 1.000 (CI 95% 0 færre – 0 færre)	Lav På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ¹²	Casirivimab plus imdevimab påvirker muligvis ikke antallet af personer som falder fra grundet uønsket hændelser i betydelig grad
ICU admission 6 Vigtig	Relative risiko 0.32 (CI 95% 0.14 – 0.71) Baseret på data fra 3,432 patienter i 1 studier. ¹³	13 per 1.000 Forskel:	4 per 1.000 9 færre per 1.000 (CI 95% 11 færre – 4 færre)	Lav På grund af alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarehed ¹⁴	Casirivimab plus imdevimab påvirker muligvis antallet af personer der indlægges på intensiv afdeling i nogen grad
Neutraliserende effekt - in vitro Omnicron	Baseret på data fra patienter i 3 studier.	Forsøg i cellekulturer (in vitro) viser at Ronapreves evne til at neutralisere omnicron BA.5 subvarianten muligvis		Lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af	Målt in vitro er der muligvis er en væsentlig reducere i effekten af Ronapreve for omnicron

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenlignin g Standard care	Intervention Casirivimab plus imdevimab	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
(B.1.1529), BA.5 varianten		er væsentlig nedsat. Kilder: https://covdb.stanford.edu/susceptibility-data/table-mab-susc/ samt https://opendata.ncats.nih.gov/variant/activity (Tilgået d. 28.09.22)		alvorlig manglende overførbare ¹⁵	(B 1.1.529), BA.5 varianten

1. Systematisk oversigtsartikel [109] med inkluderede studier: Weinreich 2021 p III. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
2. **Manglende overførbare: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimater: alvorligt.** Only data from one study.
3. Systematisk oversigtsartikel [109] med inkluderede studier: Weinreich 2021 p III, Weinreich 2021 p I-II. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
4. **Manglende overførbare: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimater: alvorligt.** Wide confidence intervals.
5. Systematisk oversigtsartikel [109] med inkluderede studier: Weinreich 2021 p III. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
6. **Manglende overførbare: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimater: alvorligt.** Only data from one study.
7. Systematisk oversigtsartikel [109] med inkluderede studier: O'Brien 2021, Weinreich 2021 p III, Weinreich 2021 p I-II. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
8. **Manglende overførbare: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied.
9. Systematisk oversigtsartikel [109] med inkluderede studier: O'Brien 2021, Weinreich 2021 p III. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
10. **Manglende overførbare: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied.
11. Systematisk oversigtsartikel [109] med inkluderede studier: Weinreich 2021 p I-II. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
12. **Manglende overførbare: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimater: alvorligt.** Only data from one study.
13. Systematisk oversigtsartikel [109] med inkluderede studier: Weinreich 2021 p III. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
14. **Manglende overførbare: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimater: alvorligt.** Only data from one study.
15. **Risiko for bias: alvorligt. Manglende overførbare: alvorligt.**

Vedhæftede Billeder

Referencer

109. [REGN-COV2] for [COVID-19].

5.5 Bebtelovimab til voksne med mild eller moderat covid-19

Svag anbefaling mod

Ny

Anvend ikke rutinemæssigt bebtelovimab til voksne med mild eller moderat covid 19

Anbefalingen gælder personer fra 16 år.

Virkningen af bebtelovimab er usikker og utilstrækkeligt undersøgt, hvorfor bebtelovimab som udgangspunkt kun bør anvendes hvis andre forebyggende behandlinger til personer med mild/moderat covid-19 ikke er tilgængelige eller egnede.

Nøgleinformationer

Gavnlige og skadelige virkninger

Lille netto gevinst eller små forskelle mellem alternativerne

Kritiske outcomes

Det er usikkert om bebtelovimab nedsætter risikoen for at dø

Vigtige outcomes

Ingen patienter oplevede en alvorlig hændelse i løbet af studietiden

Bebtelovimab forebygger muligvis ikke hospitalindlæggelse i betydelig grad

Det er usikkert om bebtelovimab nedsætter eller øger tid til patienten bliver rask

Neutraliserende effekt - in vitro

Målt in vitro er effekten af bebtelovimab muligvis bevaret for omicron (B. 1.1.529) BA.5 varianten

Kvaliteten af evidensen

Meget lav

Titroen til det kritisk outcome død er ikke vurderet, da der ikke blev rapporteret nogle dødsfald.

Patientpræferencer

Betydelig variation er forventet eller usikker

Arbejdsgruppen og brugerpanelet forventer varierende patientpræferencer, da nogle patienter (risikopatienter) vil foretrække behandling til trods for den utilstrækkelige eksisterende dokumentation for effekten.

Ressourcer

Væsentlige problemer

Bebtelovimab er ikke tilgængeligt for behandling i hospitalsregi, og kræver ambulans indlæggelse med henblik på intravenøs (IV) administration. Ved høje smittetryk kan dette udfordre kapaciteten i sundhedsvæsenet.

Lighed i sundhed

Væsentlige problemer

Det er arbejdsgruppens vurdering, at behandlingen kan føre til ulighed i sundhed.

Socialt og økonomisk udsatte patienter uden adgang til en personbil kan være udfordret i forhold til transport til og fra hospitalet med henblik på behandling.

Patienter fra lavere socialklasser vil i mindre grad end patienter fra højere socialklasser henvende sig til sundhedsvæsenet med henblik på behandlingstilbud, og smitteopsporingen vil tilsvarende være mere udfordret blandt patienter fra lavere socialklasser.

Accept

Væsentlige problemer

De organisatoriske udfordringer der er forbundet med ambulant indlæggelse med henblik på intravenøs (IV) administration og den utilstrækkelige dokumentation for effekten, forventes at resultere i udfordringer med accepten af behandlingen blandt både patienter og behandlere.

Gennemførlighed

Væsentlige problemer

Der er organisatoriske udfordringer forbundet med ambulant indlæggelse med henblik på intravenøs (IV) administration. Ved høje smittetryk kan dette udfordre kapaciteten i sundhedsvæsenet.

Der er ligeledes organisatoriske udfordringer forbundet med smitteopsporingen.

Rationale

Der blev i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at de kliniske effekter af bebtelovimab er usikre og utilstrækkeligt undersøgt hos voksne med mild/moderat covid-19.

Derudover er der ressourcemæssige og organisatoriske udfordringer forbundet med behandlingen, og der er risiko for ulighed i sundhed.

Samtidig forventes patientpræferencer at variere.

Fokuseret Spørgsmål

Population: Patients with COVID-19

Intervention: Bebtelovimab

Sammenligning: Placebo

Sammenfatning

There remains significant uncertainty whether bebtelovimab is more effective and safer than placebo in treating patients with COVID-19.

What is the evidence informing this recommendation?

Evidence comes from one randomised trial that compared bebtelovimab with placebo in 253 unvaccinated adult outpatients with mild or moderate COVID-19 within 3 days of laboratory diagnosis of SARS-CoV-2 infection [117].

Study characteristics

Mean age of participants was 34 years and 53% were women. The trial included a total of 706 participants, however almost half of these were in an open-label high risk analysis with no control arm (n=326). Of the remaining 380 participants, 125 received bebtelovimab (175 mg IV dose), 128 received placebo and the remaining 127 received a combination treatment consisting of bebtelovimab and bamlanivimab plus etesevimab (not included within the analysis). Pregnant and breastfeeding women were ineligible.

What are the main results?

No participants died or experienced a serious adverse event. There were too few who required hospitalisation to determine whether bebtelovimab makes a difference (four events; two per arm). Time to clinical recovery was slightly lower in placebo (6 days versus 8 days).

Our confidence in the results

Certainty of the evidence is low for hospitalisation due to very serious imprecision (only one study, wide confidence intervals and few events) and very low for all-cause mortality, serious adverse events due to extremely serious imprecision (one study, no events) and time to clinical recovery due to very serious imprecision and serious risk of bias (due to the study being unblinded).

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

Pregnant and breastfeeding women

No pregnant or breastfeeding women were included in the study.

Children and adolescents

No children or adolescents were included in the study.

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Sammenligning Placebo	Intervention Bebtelovimab	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
All-cause mortality Within 29 days of treatment 9 Kritisk	Baseret på data fra 253 patienter i 1 studier. (Randomiserede studier)			Meget lav På grund af yderst alvorlig upræcist effekttestimat ¹	Ingen patienter døde. Det er usikkert om bebtelovimab nedsætter risikoen for at dø.
Hospitalisation Within 29 days of treatment 6 Vigtig	Relative risiko 1.02 (CI 95% 0.15 – 7.16) Baseret på data fra 253 patienter i 1 studier. (Randomiserede studier)	16 per 1.000 Forskel:	16 per 1.000 0 færre per 1.000 (CI 95% 14 færre – 99 flere)	Lav På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat ²	Bebtelovimab forebygger muligvis ikke hospitalindlæggelse i betydelig grad
Serious adverse events Within 29 days of treatment 6 Vigtig	Baseret på data fra 253 patienter i 1 studier. (Randomiserede studier)			Meget lav På grund af yderst alvorlig upræcist effekttestimat ³	Ingen patienter oplevede en alvorlig hændelse. Det er usikkert om bebtelovimab øger eller nedsætter antallet af alvorlig hændelser
Time to clinical recovery Days 6 Vigtig	Målt med: Days Lavere bedre Baseret på data fra 253 patienter i 1 studier. (Randomiserede studier)	6 (Median)	8 (Median)	Meget lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat ⁴	Det er usikkert om bebtelovimab nedsætter eller øger tid til patienten bliver rask
Neutraliserende effekt - in vitro Omicron (B 1.1.528), BA. 5 varianten	Baseret på data fra patienter i 6 studier.	Forsøg i cellekulturer (in vitro) viser at den neutraliserende effekt af bebtelovimab muligvis er bevaret for (B 1.1.529), BA.5 varianten. Kilder: https://covdb.stanford.edu/susceptibility-data/table-mab-susc/ samt https://opendata.ncats.nih.gov/variant/activity (Tilgået d. 28.09.22)		Lav På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af alvorlig risiko for bias ⁵	Målt in vitro er den neutraliserende effekt af bebtelovimab muligvis bevaret for omicron (B. 1.1.529), BA.5 varianten.

1. **Upæcist effekttestimat: ~extreme_serious.** Low number of patients, Only data from one study.
2. **Inkonsistente resultater: ingen betydelig. Manglende overførbarehed: ingen betydelig. Upæcist effekttestimat: meget alvorligt.** Only data from one study, due to few events, Wide confidence intervals,.
3. **Upæcist effekttestimat: ~extreme_serious.** Low number of patients, Only data from one study.
4. **Risiko for bias: alvorligt.** Inadequate/lack of blinding of outcome assessors, resulting in potential for detection bias,

Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias. **Upræcist effektestimater: meget alvorligt.** Wide confidence intervals, Only data from one study.

5. **Risiko for bias: alvorligt. Manglende overførbarehed: alvorligt.**

Vedhæftede Billeder

6. 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. 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.

7. 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.

8. 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

Sotrovimab:

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

Tixagevimab plus cilgavimab:

- Effekten af *tixagevimab plus cilgavimab* hos gravide, ammende, og børn/unge med mild eller moderat covid-19
- Effekten af *tixagevimab plus cilgavimab* på de aktuelle virusvarianter
- Effekten af *tixagevimab plus cilgavimab* hos vaccinerede patienter med mild/moderat sygdom

Casirivimab plus imdevimab

- Effekten af casirivimab plus imdevimab hos gravide, ammende, og børn/unge med mild eller moderat covid-19
- Effekten af casirivimab plus imdevimab på de aktuelle virusvarianter

Bebtelovimab

- De kliniske effekter af bebtelovimab hos voksne, gravide, ammende, og børn/unge med mild eller moderat covid-19
- Effekten af bebtelovimab på de aktuelle virusvarianter

9. 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. 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).

10. 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 hændelser	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

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 hændelser	Længste follow-up	Vigtigt
Udskrivelse fra hospital	Længste follow-up	Vigtigt
Indlæggelse på ITA	Længste follow-up	Vigtigt
Uønsket hændelser	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

*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.

PICO 3: Bør man anvende sarilumab til patienter med alvorlig/kritisk covid-19?

Population:

Patienter med alvorlig/kritisk covid-19

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

Intervention:

Sarilumab

Comparison (sammenligning):

Ingen sarilumab

Outcome	Tidsramme	Kritisk/Vigtigt
Død alle årsager	Længste follow-up	Kritisk
Respiratorbehandling eller HFNO	Længste follow-up	Vigtig
Alvorlige hændelser	Længste follow-up	Vigtig
Udskrivelse fra hospital	Længste follow-up	Vigtig
Uønsket hændelser	Længste follow-up	Vigtig
Rask (Clinical recovery)	Længste follow-up	Vigtig
Klinisk bedring	Længste follow-up	Vigtig
Indlæggelse på ITA	Længste follow-up	Vigtig

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

Population:

Patienter med mild/moderat, alvorlig og kritisk covid-19.

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

Intervention:

Remdesivir

Comparison (sammenligning):

Ingen remdesivir

Outcome	Tidsramme	Kritisk/Vigtigt
Død alle årsager	Længste follow-up	Kritisk
Invasiv respiratorbehandling eller ECMO	Længste follow-up	Kritisk
Respiratorisk svigt/ARDS	Længste follow-up	Kritisk
Alvorlige hændelser	Længste follow-up	Vigtigt
Mekanisk ventilation	Længste follow-up	Vigtigt
Udskrivelse fra hospital	Længste follow-up	Vigtigt
Uønsket hændelser	Længste follow-up	Vigtigt
Septisk shock	Længste follow-up	Vigtigt
Rask (clinical recovery)	Længste follow-up	Vigtigt
Tid til rask (recovery)	Længste follow-up	Vigtigt
Tid til bedring i tilstand (improvement)	Længste follow-up	Vigtigt
Varighed af hospitalsindlæggelse	Længste follow-up	Vigtigt
Stop af intervention pga. bivirkninger	Længste follow-up	Vigtigt

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

Population:

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

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

Intervention:

Casirivimab + imdevimab

Comparison (sammenligning):

Ingen casirivimab + imdevimab

Outcome	Tidsramme	Kritisk/Vigtigt
Død alle årsager	Længste follow-up	Kritisk
Respiratorbehandling	Længste follow-up	Kritisk
Indlæggelse på hospital	Længste follow-up	Kritisk

Alvorlige bivirkninger	Længste follow-up	Vigtigt
Indlæggelse på ITA	Længste follow-up	Vigtigt
Bivirkninger	Længste follow-up	Vigtigt
Stop af intervention pga. bivirkninger	Længste follow-up	Vigtigt
Udskrivelse fra hospital	Længste follow-up	Vigtigt
Varighed af indlæggelse på hospital	Længste follow-up	Vigtigt

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

Population:

Patienter med mild/moderat covid-19

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

Intervention:

Sotrovimab

Comparison (sammenligning):

Ingen sotrovimab

Outcome	Tidsramme	Kritisk/Vigtigt
Død eller indlæggelse på hospital	Længste follow-up	Kritisk
Død alle årsager	Længste follow-up	Kritisk
Indlæggelse på hospital	Længste follow-up	Kritisk
Indlæggelse på ITA	Længste follow-up	Kritisk
Invasiv respiratorbehandling	Længste follow-up	Kritisk
Non-invasiv ventilation eller HFNO	Længste follow-up	Kritisk
Alvorlige hændelser	Længste follow-up	Vigtigt
Uønsket hændelser	Længste follow-up	Vigtigt

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

Population:

Patienter med mild/moderat covid-19

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

Intervention:

Tixagevimab + cilgavimab

Comparison (sammenligning):

Ingen tixagevimab + cilgavimab

Outcome	Tidsramme	Kritisk/Vigtigt
Død eller alvorlig covid-19	Længste follow-up	Kritisk
Død alle årsager	Længste follow-up	Kritisk
Alvorlig covid-19	Længste follow-up	Vigtigt
Respiratorisk svigt	Længste follow-up	Vigtigt
Indlæggelse på hospital	Længste follow-up	Vigtigt
Alvorlige hændelser	Længste follow-up	Vigtigt
Uønsket hændelser	Længste follow-up	Vigtigt
Seponering af medicin pga. bivirkninger	Længste follow-up	Vigtigt

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

Population

Patienter med alvorlig/kritisk covid-19

- a. Voksne
- b. Gravide/ammende
- c. 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 hændelser	Længste follow-up	Vigtigt
Varighed af indlæggelse på hospital	Længste follow-up	Vigtigt
Indlæggelse på ITA	Længste follow-up	Vigtigt
Uønsket hændelser	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

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
Trombololiske 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](#)

11. 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 (fra 1.- 9. arbejdsgruppemøde, til 3. maj 2022)
- 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
- Birgitte Smith, repræsentant fra Dansk Pædiatrisk Selskab (fra 10. arbejdsgruppemøde, fra 17. maj 2022)
- 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)
- Pradeesh Sivapalan, udpeget af Dansk Selskab for Lungemedicinsk Selskab
- 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
- Camilla Paludan Poulsen, metodekonsulent (fra 9. arbejdsgruppemøde, fra d. 3. maj 2022)
- 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 høringsparter:

- Amgro
- Dansk Pædiatrisk Selskab
- Danske Patienter
- Dansk Selskab for Infektionsmedicin
- Dansk Selskab for Anæstesiologi og Intensiv Medicin
- Akutafdelingen Regionshospitalet Horsens
- Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi
- Danske Regioner
- Medicinrådet

Anbefalingerne har desuden været i peer reviewet ved:

- Lars Skov Dalgaard, overlæge, Infektionsmedicinskafdeling, Regionshospitalet Gødstrup

12. 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 ² , se nedenfor
I ²	Angiver den procentdel af variansen i en meta-analyse som skyldes heterogenitet. Heterogenitet udtrykker forskelle i resultaterne i de inkluderede studier. Hvis I ² 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 ₂ /FiO ₂	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

13. Anbefalinger under udarbejdelse

Arbejdsgruppen er aktuelt i gang med at udarbejde anbefalinger for følgende lægemidler:

- Il-6 hæmmere: Sarilumab
- Tromboseprofylakse
- Monoklonale antistoffer: Casirivimab + imdevimab, sotrovimab og tixagevimab + cilgavimab

Endvidere er der planlagt at udarbejde anbefalinger for:

- Lokal glukokortikoid (budesonid)
- Oral antiviral behandling: Molnupiravir og nirmatrelvir

En fuld liste over alle planlagte og afventende fokuserede spørgsmål kan ses [her](#)

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. 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](#)
49. 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](#)
50. 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](#)
51. 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](#)
52. 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](#)
53. 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](#)
54. 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](#)

55. 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](#)

56. 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](#)

57. 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](#)

58. Sonne, David P: Anvendelse af remdesivir til gravide og ammende. Klinisk Farmakologisk Afdeling, Bispebjerg Hospital, 19. april 2022. [Link](#)

59. Remdesivir for COVID-19. 2020;

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

62. Sivapalasingam S, Lederer DJ, Bhore R, Hajizadeh N, Criner G, Hosain R, et al. : Efficacy and Safety of Sarilumab in Hospitalized Patients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2022; [Pubmed Journal](#)

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

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

65. Sonne, David P: Anvendelse af sarilumab til gravide og ammende. Klinisk Farmakologisk Afdeling, Bispebjerg Hospital, 31. maj 2022. [Link](#)

66. Sonne, David P: Anvendelse af sarilumab til børn og unge. Klinisk Farmakologisk Afdeling, Bispebjerg Hospital, 31. maj 2022. [Link](#)

67. Sarilumab for COVID-19.

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

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

70. 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](#)

71. 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](#)

72. 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](#)

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

74. 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](#)

75. 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](#)

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

77. 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](#)

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

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

80. 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](#)

81. 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](#)

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. 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](#)

84. 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](#)

85. Therapeutic Goods Administration : Australian Product Information: DBL heparin sodium injection BP (heparin sodium). 2018; [Link](#)

86. Therapeutic Goods Administration : Australian Product Information: Fragmin injection (dalteparin sodium). 2020; [Link](#)

87. Therapeutic Goods Administration : Australian Product Information - Clexane and Clexane Forte (enoxaparin sodium). 2020; [Link](#)

88. Australian Medicines Handbook 2020 (online). 2020; [Link](#)

89. 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](#)

90. 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](#)

91. 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](#)

92. 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](#)
93. 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](#)
94. Norwegian MAGIC Evidence Ecosystem Foundation : MagicApp (MAGIC authoring and publication platform). [Link](#)
95. Sarilumab for COVID-19.
96. 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](#)
97. 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](#)
98. 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](#)
99. [Intervention] for [COVID-19].
100. 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](#)
101. 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](#)
102. 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](#)
103. 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](#)
104. 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](#)
105. 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](#)
106. Evusheld for COVID-19 prophylaxis.
107. Montgomery H, Hobbs FDR, Padilla F, Arbetter D, Templeton A, Seegobin S, et al. : Efficacy and safety of intramuscular administration of tixagevimab-cilgavimab for early outpatient treatment of COVID-19 (TACKLE): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet. Respiratory medicine* 2022; [Pubmed Journal](#)
108. [REGN-COV2] for [COVID-19].
109. [REGN-COV2] for [COVID-19].
110. Molnupiravir for COVID-19.

111. O'Brien MP, Forleo-Neto E, Sarkar N, Isa F, Hou P, Chan K-C, 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 [Pubmed Journal](#)
112. 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 [Pubmed Journal](#)
113. Somersan-Karakaya S, Mylonakis E, Menon VP, Wells JC, Ali S, Sivapalasingam S, et al. : Casirivimab and Imdevimab for the Treatment of Hospitalized Patients With COVID-19. *The Journal of infectious diseases* 2022; [Pubmed Journal](#)
114. 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 [Pubmed Journal](#)
115. 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 [Pubmed Journal](#)
116. Therapeutic anticoagulants versus Prophylactic anticoagulants for VTE prophylaxis in COVID.
117. Therapeutic anticoagulants versus Prophylactic anticoagulants for VTE prophylaxis in COVID.
118. Marcos-Jubilar M, Carmona-Torre F, Vidal R, Ruiz-Artacho P, Filella D, Carbonell C, et al. : Therapeutic versus Prophylactic Bemiparin in Hospitalized Patients with Nonsevere COVID-19 Pneumonia (BEMICOP Study): An Open-Label, Multicenter, Randomized, Controlled Trial. *Thrombosis and haemostasis* 2022;122(2):295-299 [Pubmed Journal](#)
119. Muñoz-Rivas N, Aibar J, Gabara-Xancó C, Trueba-Vicente Á, Urbelz-Pérez A, Gómez-Del Olmo V, et al. : Efficacy and Safety of Tinzaparin in Prophylactic, Intermediate and Therapeutic Doses in Non-Critically Ill Patients Hospitalized with COVID-19: The PROTHROMCOVID Randomized Controlled Trial. *Journal of clinical medicine* 2022;11(19): [Pubmed Journal](#)
120. Blondon M, Cereghetti S, Pugin J, Marti C, Darbellay Farhoumand P, Reny J-L, et al. : Therapeutic anticoagulation to prevent thrombosis, coagulopathy, and mortality in severe COVID-19: The Swiss COVID-HEP randomized clinical trial. *Research and practice in thrombosis and haemostasis* 2022;6(4):e12712 [Pubmed Journal](#)
121. Spyropoulos AC, Goldin M, Giannis D, Diab W, Wang J, Khanijo S, et al. : Efficacy and Safety of Therapeutic-Dose Heparin vs Standard Prophylactic or Intermediate-Dose Heparins for Thromboprophylaxis in High-risk Hospitalized Patients With COVID-19: The HEP-COVID Randomized Clinical Trial. *JAMA internal medicine* 2021;181(12):1612-1620 [Pubmed Journal](#)
122. Morici N, Podda G, Biocchi S, Bonacchini L, Merli M, Trezzi M, et al. : Enoxaparin for thromboprophylaxis in hospitalized COVID-19 patients: The X-COVID-19 Randomized Trial. *European journal of clinical investigation* 2022;52(5):e13735 [Pubmed Journal](#)
123. Bohula EA, Berg DD, Lopes MS, Connors JM, Babar I, Barnett CF, et al. : Anticoagulation and Antiplatelet Therapy for Prevention of Venous and Arterial Thrombotic Events in Critically Ill Patients With COVID-19: COVID-PACT. *Circulation* 2022;146(18):1344-1356 [Pubmed Journal](#)
124. Oliynyk O, Barg W, Slifirczyk A, Oliynyk Y, Dubrov S, Gurianov V, et al. : Comparison of the Effect of Unfractionated Heparin and Enoxaparin Sodium at Different Doses on the Course of COVID-19-Associated Coagulopathy. *Life (Basel, Switzerland)* 2021;11(10): [Pubmed Journal](#)
125. 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 : JTH* 2021;19(9):2225-2234 [Pubmed Journal](#)