

Vedr. prioritering af behandling af covid-19 med sotrovimab i en situation med begrænset antal tilgængelige behandlinger

Sotrovimab er et monoklonalt antistof anvendt til behandling af covid-19, som er vist at forebygge alvorligt forløb ved covid-19. Forsyningen er aktuelt begrænset og næste leverance kan først forventes i slutningen af januar 2022.

Dansk Selskab for Infektionsmedicin anbefaler behandlingen til både risiko- og højrisikopatienter¹, men hvis behandling iværksættes til samme patientgrupper i et omfang som hidtil, vil der inden næste leverance opstå en mangelsituation. Særlige forhold, som gør sig gældende i forhold til dette er, at foreløbige studier tyder på, at sotrovimab er den eneste af de tilgængelige antistofbehandlinger, som er virksom imod omikron-varianten, som efterhånden er den dominerende variant i Danmark.

I lyset af epidemiens hastige udvikling, herunder stigende smittetal samt væksten i omikron-varianten og den usikre betydning af dette, samt grundet begrænset tilgængelige data, er det ikke muligt at fremkomme med et sikkert estimat for, hvor mange behandlinger, der bliver behov for i den foreliggende periode.

Der er ifølge Region Hovedstadens Apotek, der har det centrale lager af sotrovimab, den 30. december 2021 i alt 983 doser/behandlinger sotrovimab til rådighed i landet. Næste levering af 5.000 doser er forventet 31. januar 2022.

Det betyder at der i en periode på ca. 4 uger vil være risiko for, at der opstår en mangelsituation.

På denne baggrund er der behov for at sikre, at behandlingen med sotrovimab i denne periode på ensartet vis på tværs af landet prioriteres til de patienter, hvor den kan forventes at være til størst nytte.

Da der er tale om potentielt livreddende behandling, er det samtidig afgørende at sikre, at de tilgængelige behandlinger bliver anvendt i videst muligt omfang.

På baggrund af tilgængelig viden, inkl. risikoestimer, samt drøftelser med relevante fagpersoner som belyst i nærværende notat anbefaler Sundhedsstyrelsen, at indikationen for behandling med sotrovimab begrænses til følgende målgrupper af patienter med covid-19 påvist ved

¹ Dansk Selskab for Infektionsmedicin: "Retningslinje til behandling af voksne patienter med COVID-19", version 17, d. 17.12.2021

PCR-test:

- Patienter i højrisiko uanset symptomer, vaccinationsstatus og variant med følgende tilstande (forventes at udgøre ca.
 - Hæmatologisk malignitet med 1 af følgende 3:
 - B-celle-defekt (myelomatose/CLL/lymfom m.fl.)
 - Nylig behandling med højdosis kemoterapi
 - Knoglemarvstransplantation inden for to år eller i behandling for graft-versus-host disease
 - Behandling med B-celle-depleterende terapi inden for 12 måneder (anti-CD20 (rituximab) m.fl.)
 - Solid organtransplantation

Igangsætning af behandlingen skal altid konfereres med en infektionsmediciner.

Patienter i målgruppen for behandling med monoklonale antistoffer, som er kendt smittet med delta-varianten, herunder gravide, kan i stedet tilbydes behandling med kombinationsbehandlingen casirivmab/imdevimab. Dette gælder også patienter smittet med delta-varianten i risikogruppe (uvaccinerede og symptomvarighed ≤ 10 dage), som er indlagt pga. moderat eller svær COVID-19, samt som er anti-SARS-CoV-2-spike-seronegative.

For patienter, som ikke er i målgruppen for behandling med sotrovimab eller casirivmab/imdevimab iht. disse nye retningslinjer, kan forebyggende behandling med remdesivir overvejes efter konkret lægelig vurdering. Regionen har ansvaret for at sikre, at der er tilgængelige ressourcer og kapacitet til at sikre, at en sådan behandling er tilgængelig i relevant omfang.

Ligeledes kan behandling med molnupiravir overvejes til relevante målgrupper².

Patienter behandles derudover efter øvrige gældende retningslinjer.

Regionerne har ansvaret for løbende at følge udviklingen, herunder hvorvidt raten af iværksatte behandlinger ser ud til at komme til at overstige antallet af tilgængelige behandlinger frem mod slutningen af januar og samtidig sikre, at doserne bliver sat i anvendelse. I begge situationer skal regionerne iværksætte de nødvendige foranstaltninger, f.eks. yderligere indskrænke målgruppen til alene at omfatte personer, som er 65 år og ældre, eller alternativt udvidelse af målgruppen.

Der skal således være skærpet opmærksomhed fra regionerne på området og regionerne skal koordinere, så det så vidt muligt sikres, at der behandles ensartet på tværs af regionerne.

Regionerne skal ydermere sikre, at relevante parter informeres om de aktuelle retningslinjer samt om eventuelle fremtidige ændringer, herunder så det sikres, at visiterende sundhedspersonale kender til retningslinjerne for visitation til behandling.

Baggrund

Sotrovimab er et monoklonalt antistof godkendt til personer fra 12 år, der ikke har behov for ilt, og som er i øget risiko for alvorlig covid-19. Behandling med monoklonale antistoffer foregår med en enkelt infusion givet i en blodåre.

² <https://www.sst.dk/da/Nyheder/2021/Ny-tabletbehandling-mod-covid-19-bliver-et-tilbud-til-smittede-personer-i-oeget-risiko>

Randomiserede studier har vist, at tidlig behandling med monoklonale antistoffer mod SARS-CoV-2 spike proteinet givet til ambulante patienter kan reducere den relative risiko for indlæggelse eller død med 70-85% med absolut risiko reduktion på 2-6%. Number needed to treat for at undgå indlæggelse/død er fundet i størrelsesordenen 16 til 20.³

Foreløbige data tyder på, at i modsætning til de øvrige godkendte monoklonale antistoffer til behandling af covid-19 (casirivmab/imdevimab), er det kun sotrovimab, som kan forventes at have effekt overfor omikron-varianten, som efterhånden er den dominerende variant i Danmark.⁴

Dansk Selskab for Infektionsmedicin anbefaler i deres *Retningslinje til behandling af voksne patienter med COVID-19*¹, at behandling med sotrovimab tilbydes patienter med bekræftet covid-19 ved PCR-test, som er 12 år og ældre med

- Asymptomatisk covid-19 hos
 - Højrisikopatient uafhængigt af om patienten er vaccineret mod covid-19
- Mild/moderat covid-19 hos
 - Risikopatient med symptomvarighed max 10 dage, der ikke har gennemført basis-vaccinationsforløb mod covid-19; eller
 - Højrisikopatient uafhængigt af om patienten er vaccineret mod covid-19
- Alvorlig covid-19 hos
 - Risikopatient med negativ antistoftest; eller
 - Højrisikopatienter uanset vaccinationsstatus.

Risiko defineres som følger:

- Risikopatient
 - Alder > 65 år
 - Adipositas (BMI > 30 kg/m²)
 - Diabetes mellitus
 - Kronisk hjertesygdom
 - Kronisk lungesygdom
 - Kronisk nyresygdom
 - Kronisk leversygdom
 - Immunsuppression
 - Graviditet (2. og 3. trimester)
- Højrisikopatient (Svær immunsuppression):
 - Hæmatologisk malignitet med 1 af 3:
 1. B-celle defekt (Myelomatose/CLL/lymfom m.fl.)
 2. Nylig behandling med højdosis kemoterapi
 3. Knoglemarvstransplantation indenfor 2 år eller i behandling for graft-versus-host disease
 - Behandling med B-celle depleterende terapi indenfor 12 mdr. (Rituximab m.fl.)
 - Solid organ transplantation

Behandlingen skal gives så tidligt som muligt efter positiv test og skal ikke gives til patienter, der er kritisk syge af covid-19. Monoklonale antistoffer kan desuden overvejes som præekspositionsprofylakse (PREP) til højrisikopatienter med negativ serologi efter vaccination, og

³ [Dansk Selskab for Infektionsmedicin: "Retningslinje til behandling af voksne patienter med COVID-19", version 17, d. 17.12.2021](#)

⁴ <https://covid19.ssi.dk/virusvarianter/delta-pcr>

som postekspositionsprofylakse (PEP) til højrisikopatienter ved hospitalsudbrud.

I perioder med begrænset forsyning af monoklonale antistoffer, anbefales det, at behandling af ikke-indlagte uvaccinerede gravide, ikke-indlagte højrisiko patienter og indlagte patienter prioriteres.

I den nuværende situation er der dog behov for yderligere prioritering.

I lyset af den forestående mangelsituation samt nyere evidens om effekten af sotrovimab hos indlagte patienter, har Tværregionalt Forum for Koordination af Medicin / 'Mandagsgruppen' oplyst Sundhedsstyrelsen om, at anvendelsen af sotrovimab grundet yderligere knaphed må begrænses til udvalgte patientgrupper.⁵

Gruppen foreslår at behandling med sotrovimab kan tilbydes til:

- Patienter i højrisikogruppe (jf. ovenstående definition) med påvist SARS-CoV-2 - uanset symptomer, vaccinationsstatus og variant (indlagte og ambulant)

Alternative behandlingsmuligheder

Casirivimab/imdevimab

Kombinationsbehandling med to monoklonale antistoffer, som er uden effekt overfor omikron-varianten, men at have sammenlignelig effekt med Sotrovimab for deltavarianten.

Tværregionalt Forum for Koordination af Medicin / 'Mandagsgruppen' foreslår, at følgende gruppe tilbydes behandling med casirivimab/imdevimab:

- Patienter i risikogruppe (jf. ovenstående definition) (uvaccinerede og symptomvarighed ≤ 10 dage), som er indlagt pga. moderat eller svær COVID-19, smittet med delta variant, samt som er anti-SARS-CoV-2-spike-seronegative

Remdesivir

Remdesivir er et lægemiddel, som hæmmer deling af virus.

Studier har vist, at remdesivir forkorter tiden til klinisk bedring ved covid-19 samt nedsætter risikoen for død inden for 14 dage af behandlingsstart hos patienter med behov for iltbehandling uden behov for invasiv mekanisk ventilation. Et studie har vist, at remdesivir givet til risikopatienter med tidlig COVID (symptomvarighed ≤ 7 dage) reducerer risiko for indlæggelse (0,7% vs 5,3%; hazard ratio 0,13 - 95% konfidensinterval: 0,03-0,59).⁵

Dansk Selskab for Infektionsmedicin anfører, at indikationen for behandling med remdesivir aktuelt er covid-19 hos indlagte patienter, som er 12 år og ældre med symptomvarighed i højst 10 dage. Behandlingen anbefales ikke opstartet hos patienter i respirator på intensiv afdeling. Remdesivir er kontraindiceret hos patienter med sværere organsvigt og er relativt kontraindiceret hos gravide grundet begrænset data for denne gruppe. Remdesivir anvendes aktuelt ikke til forebyggende behandling for ambulante patienter.

Remdesivir blev imidlertid før jul godkendt af det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA)⁶ til behandling af patienter, som ikke har behov for ilt og som er i risiko for udvikling af svær covid-19. Remdesivir kan således overvejes som forebyggende behandling til patienter i øget risikot. Der er dog bedre klinisk erfaring med monoklonale antistoffer til særligt svært immunsupprimerende patienter, hos hvem remdesivir har en korterevarende effekt.

⁵ Dansk Selskab for Infektionsmedicin: "Retningslinje til behandling af voksne patienter med COVID-19", version 17, d. 17.12.2021

⁶https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/veklury-epar-product-information_da.pdf

Behandlingen gives som intravenøs behandling (infusion i en blodåre) i tre dage i træk og kræver derfor flere hospitalsressourcer end behandlingen med monoklonale antistoffer.

Molnupiravir (Lagevrio®, antiviral tabletbehandling)

Molnupiravir er et lægemiddel, som ligeledes hæmmer delingen af virus.

Et studie har vist en 3% absolut risikoreduktion for indlæggelse og død blandt ambulante patienter. Der har på baggrund af subgruppeanalyser været bekymring om begrænset effekt overfor delta-varianten, mens effekten på omikron-varianten er ukendt. Lægemiddelstyrelsen har imidlertid oplyst til Sundhedsstyrelsen, at foreløbige in vitro data støtter at molnupiravir har uændret effekt overfor alle varianter inkl. omikron-varianten. Et andet studie fandt ingen effekt blandt indlagte patienter.

Sundhedsstyrelsen har tidligere meddelt⁷, at molnupiravir kan tilbydes patienter i øget risiko for alvorligt forløb ved covid-19 ved positiv PCR-test for covid-19 ved milde til moderate symptomer inden for 5 dage fra symptomdebut. Molnupiravir bør ikke tilbydes til gravide. Behandlingen gives som tabletbehandling og kræver ikke vurdering eller behandling på hospital.

Organisering, forbrug og tilgængelighed

Behandling med monoklonale antistoffer har været håndteret og organiseret i regionerne og kan ordineres efter behov. Lægemidlet fordeles ikke systematisk imellem regionerne, men bestilles efter behov.

Flertallet af de patienter, som henvises til behandling med monoklonale antistoffer er højrisikopatienter, som visiteres via hospitalerne under igangværende behandlingsforløb. Øvrige patientgrupper visiteres fra blandt andet akutafdelingerne.

Der har, efter Sundhedsstyrelsens anbefaling om orale antiviralia af d. 16. december 2021, været flere henvisninger af gravide fra almen praksis og obstetriske afdelinger.

Antallet af behandlinger med monoklonale antistoffer varierer over tid og fra region til region. Tabel 1 viser forbruget af sotrovimab (antal pakker) over de seneste 4 uger. Der ses betydelige forskelle mellem regioner samt mellem uger. Hvad disse forskelle dækker over er ikke klart, men det oplyses fra de regionale repræsentanter i Sundhedsstyrelsens ekspertgruppe at ikke alle regioner har været lige hurtige til at opsætte og udbrede behandlingen, hvilket afspejler sig i forbruget i fx uge 49 og 50.

Opgørelser over sammensætningen af patienter, som har modtaget behandlingen, er ikke tilgængelig.

Region Hovedstadens Apotek, der opbevarer sotrovimab har oplyst, at der per 30. december 2021 er i alt 983 behandlinger sotrovimab på lager samlet hos dem og hos de regionale sygehusapoteker. Dertil kan komme behandlinger, som ligger ude på de enkelte afdelinger. Næste levering på ca. 5.000 behandlinger forventes først modtaget i slutningen af januar.

Tabel 1. Antal pakker sotrovimab bestilt hjem fordelt per region i ugerne 49-52/2021

Der skal tages forbehold for, at antallet af forbrugte pakker, ud over antal patienter i målgruppen, kan afspejle forskelle i ressourcer, indkøb til lagerbeholdning m.v.

Kilde: Region Hovedstadens Apotek

⁷ <https://www.sst.dk/da/Nyheder/2021/Ny-tabletbehandling-mod-covid-19-bliver-et-tilbud-til-smittede-personer-i-oeget-risiko>

	Region H*	Region Sj	Region Syd	Region Midt	Region Nord	I alt
Uge 49	46	16	50	10	55	177
Uge 50	66	60	89	30	0	245
Uge 51	138	0	134	100	60	432
Uge 52**	44	12	0	20	0	76
I alt 4 uger	294	88	273	160	115	928

*Region Hovedstaden udsendte d. 22. december 2021 (uge 51), i lyset af knaphed i lagerbeholdningen, anbefaling om, at behandling med monoklonale antistoffer ikke længere anbefales tilbudt til gravide med mild covid-19 infektion.

**Tal modtaget torsdag i uge 52 og således ikke retvisende for hele ugen.

Estimering af behov for behandlinger frem mod næste forventede leverance

Som vaccinationsindsatsen har udviklet sig i løbet af 2021, er antallet af personer i målgruppen for behandling med monoklonale antistoffer faldet betragteligt, da det kun sjældent er relevant at tilbyde behandling til vaccinerede personer.

De primære målgrupper, som har fået tilbudt behandling, har således været patienter i øget risiko for alvorligt forløb ved covid-19, uanset vaccinationsstatus, samt uvaccinerede gravide. Det blev for nyligt estimeret⁸, at per medio-november 2021, var ca. 5% af alle personer, som blev testet positiv for covid-19 ved PCR, i målgruppen for behandling med monoklonale antistoffer ud fra de tidligere gældende retningslinjer. Dette svarede under daværende incidens til ca. 1.000 personer per uge, men vil under de aktuelle incidenstal svare til ca. 1.000 personer dagligt.

I uge 45 var det estimeret, at ca. 80 højriskopatienter var i målgruppen for behandling (antal smittede per uge ca. 22.500). Dette svarer under aktuelle smittetal til ca. 408 patienter ugentligt (antal smittede per uge ca. 115.000).

Estimaterne er dog særdeles usikre, da både incidensen for den kommende måned samt effekten af, at omikron-varianten nu er blevet dominerende, ikke er kendt. Det er endvidere forudsat, at stigningen i smitte er ensartet på tværs af grupper.

En ukendt delmængde af patienter i målgruppen vil af forskellige årsager ikke komme i behandling, og dette afspejles bl.a. i regionernes forbrug af behandlinger over de seneste uger, som er noget lavere end målgruppeestimatet og med store variationer.

Der har således i løbet af de seneste 4 uger har været behov for op mod 430 behandlinger ugentligt. Da epidemien aktuelt er i vækst med en kraftig øgning i antal smittede, må antallet af behandlinger de kommende 4-5 uger forventes at øges tilsvarende og kan således ikke forventes at udgøre mindre end ca. 450 behandlinger ugentligt (svarende til ca. 2.250 behandlinger over 5 uger), muligvis flere, hvorved der mangler som minimum 1.400 behandlinger, hvis behandlingskriterierne, som har været anvendt indtil nu, fortsat følges.

Risikovurdering for målgrupper

Risikovurderingen er foretaget på baggrund af tilgængelig data samt anbefalinger fra Dansk Selskab for Infektionsmedicin⁹.

⁸ ”Vurdering af behov for monoklonale antistoffer og effekt af SARS-CoV2 infektion i de risikogrupper, som ifølge gældende retningslinjer skal tilbydes behandling med lægemidlet”, arbejdsgruppenotat, 10. december 2021

⁹ <https://www.infmed.dk/covid>

Gravide i 2. og 3. trimester opfattes som værende i risikogruppe, men ikke i højrisiko, og falder således uden for målgruppen for anbefaling om behandling med sotrovimab i den nuværende situation med begrænset tilgængelighed af sotrovimab. Uvaccinerede gravide vil på lige fod med andre risikogrupper blive vurderet med henblik på effekt af behandling, når lægemidlet igen er tilgængeligt i større omfang. Det kan enten som følge af nye leverancer, fordi det estimerede forbrug til brug for højrisiko patienterne i de kommende uger viser sig mindre end forventet, eller hvis man ved at opstarte forebyggende behandling med remdesivir i den kommende uge i stedet kan frigive doser af sotrovimab til brug for de uvaccinerede gravide. Gravide, som er påvist smittet med delta-varianten, kan tilbydes behandling med casirivimab/imdevimab.

Cirkatal for risiko for indlæggelse hhv. død i forskellige målgrupper kan ses af tabel 2. Disse skal tages med det forbehold, at behandlingen med monoklonale antistoffer m.v. har været iværksat til de anbefalede målgrupper. Det vides således ikke, hvordan risikoestimerterne ville se ud, hvis ikke behandlingen blev tilbudt.

Målgrupper med højest risiko for indlæggelse er personer i højrisiko som er 65 år og ældre uanset vaccinationsstatus, personer som er 80 år og ældre uanset vaccinationsstatus, uvaccinerede personer i risiko som er 65 år og ældre samt uvaccinerede gravide. Målgrupper med højest risiko for død er personer i højrisiko som er 65 år og ældre uanset vaccinationsstatus samt uvaccinerede personer som er 80 år, samt i lidt mindre grad uvaccinerede personer i risiko som er 65 år og ældre.

Tabel 2. Risiko for indlæggelse hhv. død 90 dage efter positiv test for covid-19 fordelt på målgruppe og vaccinationstatus

Kilde: Obel et al. ”Vurdering af behov for monoklonale antistoffer og effekt af SARS-CoV2 infektion i de risikogrupper, som ifølge gældende retningslinjer skal tilbydes behandling med lægemidlet”, arbejdsgruppenotat, 10. december 2021. Tilgængelig på www.infmed.dk.

	Vaccinerede		Uvaccinerede	
	Indlæg- gelse	Død	Indlæg- gelse	Død
Ingen risikofaktorer	1%	0	1%	0
Risiko <65 år	6%	0	8%	0
65-80 år*	9%	2%	20%	0
Højrisiko <65 år	28%	2%	23%	2%
Gravide**	21%	0	31%	0
Risiko ≥65 år	21%	8%	37%	15%
≥80 år*	24%	11%	38%	22%
Højrisiko ≥65 år	39%	11%	51%	22%

*Inkl. risiko- og højrisikopatienter

**Dette skal sammenholdes med en 2-3 gange højere risiko for fødsel før termin, hvis moderen har symptomatisk covid-19, samt at risikoen for fosterdød er øget med en faktor 2-3 ved covid-19; i absolutte tal var der dog fortsat en lav risiko (< 1 %)¹⁰

Konklusion

¹⁰ https://www.sst.dk/-/media/Udgivelser/2021/Corona/Vaccination/Gravide-og-ammende/Notat-vedr_-vaccination-af-gravide-og-ammende.ashx?la=da&hash=27C66F139E0B5D17610928BF900B140B5DF95A90

På baggrund af tilgængelig viden, inkl. risikoestimer, samt drøftelser med relevante fagpersoner som belyst i nærværende notat anbefaler Sundhedsstyrelsen, at indikationen for behandling med sotrovimab begrænses i den kommende periode frem til slutningen af januar til patienter i højrisiko jvf dette notat.

Indikationen skal løbende monitoreres af regionerne, og der kan være behov for både en yderligere begrænsning eller mulighed for at udvide til en større målgruppe ud fra information om forbrug.

Det er Sundhedsstyrelsens forventning at de tilgængelige doser anvendes i videst muligt omfang og at indikation for behandling vedvarende er ensartet på tværs af regioner.