

Metodevarsel for legemiddel

1. Status og oppsummering

Kasirivimab og imdevimab (Ronapreve) til behandling av covid-19 hos sykehusinnlagte pasienter fra 12 år

1.1 Oppsummering*

Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos Det europeiske legemiddelkontoret (EMA) og US Food and Drug Administration (FDA) (1, 2).

1.2 Kort om metoden	1.3 Metodetype	1.5 Finansieringsansvar	1.6 Fagområde
ATC-kode: J06BD07 Virkestoffnavn: kasirivimab og imdevimab Handelsnavn: Ronapreve Legemiddelform: Injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning MT-søker/innehaver: Roche Registration GmbH (1)	<input checked="" type="checkbox"/> Legemiddel <input type="checkbox"/> Annet 1.4 Tag (merknad) <input type="checkbox"/> Vaksine <input type="checkbox"/> Avansert terapi (gen-/celleterapi) <input type="checkbox"/> Medisinsk stråling <input type="checkbox"/> Krever tilhørende diagnostikk eller medisinsk utstyr <input type="checkbox"/> Annet:	<input checked="" type="checkbox"/> Spesialisthelsetjenesten <input type="checkbox"/> Folketrygd: blåresept <input type="checkbox"/> Kommune <input type="checkbox"/> Annet:	Infeksjonssykdommer
1.7 Bestillingsanbefaling	1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering		
Metodevurderinger <input type="checkbox"/> Fullstendig metodevurdering <input type="checkbox"/> Hurtig metodevurdering (CUA) <input type="checkbox"/> Forenklet vurdering <input type="checkbox"/> Avvente bestilling <input checked="" type="checkbox"/> Ingen metodevurdering Kommentar:	<input type="checkbox"/> Klinisk effekt relativ til komparator <input type="checkbox"/> Sikkerhet relativ til komparator <input type="checkbox"/> Kostnader / Ressursbruk <input type="checkbox"/> Kostnadseffektivitet <input type="checkbox"/> Juridiske konsekvenser <input type="checkbox"/> Etske vurderinger <input type="checkbox"/> Organisatoriske konsekvenser <input type="checkbox"/> Annet		

Folkehelseinstituttet har i samarbeid med Statens legemiddelverk ansvar for den nasjonale funksjonen for metodevarsling. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Et metodevarsel er ingen vurdering av metoden. MedNytt er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. Metodevarsler som skal vurderes på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetjenesten publiseres på nyemetoder.no. For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se [Om MedNytt](http://OmMedNytt).

*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no.

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Covid-19 er en infeksjonssykdom forårsaket av koronaviruset SARS-CoV-2. Koronavirusfamilien omfatter mange ulike virus som kan gi luftveisinfeksjon. SARS-CoV-2 ble identifisert i januar 2020. Det er identifisert flere mutasjoner av viruset, som overvåkes internasjonalt (3). Smitte med SARS-CoV-2 skjer fortrinnsvis ved nær kontakt med smittet person ved at man blir eksponert for små og store dråper som inneholder virus fra luftveiene. Inkubasjonstiden er vanligvis 4-5 dager. Luftveisinfeksjonen som forårsakes av SARS-CoV-2 kan gi alt fra milde symptomer til alvorlig sykdom, og i sjeldne tilfeller død. De første symptomene er vanligvis fra øvre luftveier: vondt i halsen, forkjølelse, lett hoste, i tillegg til sykdomsfølelse, hodepine og muskelsmerter. Noen utvikler mer alvorlige symptomer som tung pust, brystmerter og forvirring (3).

Alvorlige forløp, som krever behandling på sykehus, kan inntreffe 4-7 dager etter sykdomsdebut. Røntgenundersøkelse av lungene kan vise forandringer som tyder på virus-lungeinfeksjon. 15-25 % av sykehusinnlagte covid-19-pasienter trenger intensivbehandling. Den vanligste årsaken er respirasjonssvikt, mens annen organsvikt (vanligst hjerte, nyre, lever), koagulasjonsforstyrrelser og septisk sjokk kan være årsaker til kritisk sykdom. Kritisk sykdom kjennetegnes oftest av tegn til en kraftig inflammatorisk aktivering med forhøyede verdier av inflammatoriske markører (for eksempel CRP, ferritin, IL-6) (3).

I mars 2022 passerte Norge 1,3 mill. meldte tilfeller av smitte av SARS-CoV-2. Per 18.03.22 hadde 10 605 personer vært innlagt på sykehus med covid-19 og 1 796 av disse var innlagt på intensivavdeling. 2 169 personer var meldt døde som følge av covid-19 per 18.03.22 (4). Pasientgrunnlaget for behandling med kasirivimab og imdevimab i Norge er usikkert. Hvor mange pasienter med covid-19 som vil kunne være aktuelle for behandling vil i stor grad avhenge av den videre smittesituasjonen for SARS-Cov-2, samt framtidige effekt- og sikkerhetsdata for legemidlet. Studier tyder på at legemidlet ikke er virksomt mot omikronvarianten av covid-19, som på nåværende tidspunkt er den dominerende varianten i Norge (5, 6).

Dagens behandling

Vaksine gir god beskyttelse mot alvorlig sykdom (3). Den generelle behandlingen av covid-19 består i febernedsettende, oksygentilførsel og intravenøs væskebehandling etter behov. Pasienter med lavt oksygeninnhold i blodet kan ha nytte av immundempende behandling med et kortison-preparat. De fleste pasienter vil også få behandling som skal redusere risikoen for blodpropp. Bruk av pustemaskin (respirator) er aktuelt hos kritisk syke på intensivavdeling (7). Per mars 2022 er åtte legemidler godkjent til behandling av covid-19 (8). Det foreligger en nasjonal veileder for medikamentell behandling av covid-19. Kasirivimab og imdevimab anbefales ikke per i dag da det ikke foreligger tilstrekkelig dokumentasjon på effekt på sirkulerende varianter av SARS-CoV-2 (9).

Virkningsmekanisme

Kasirivimab (IgG1κ) og imdevimab (IgG1λ) er to rekombinante humane monoklonale antistoffer som binder seg til to ulike områder på det spike-protein-reseptorbindende domenet på SARS-CoV-2-viruset. Dette hindrer at viruset binder seg til ACE2-reseptorer på overflaten av cellene i luftveiene og hindrer derved viruset i å komme seg inn i celler (10).

Tidligere godkjent indikasjon

- Behandling av covid-19 hos voksne og ungdom i alderen 12 år og eldre som veier minst 40 kg og som ikke trenger supplerende oksygenbehandling og som har forhøyet risiko for å utvikle alvorlig covid-19.
- Forebygging av covid-19 hos voksne og ungdom i alderen 12 år og eldre som veier minst 40 kg

Mulig indikasjon

Behandling av covid-19 hos sykehusinnlagte pasienter 12 år og eldre, som veier minst 40 kg (1).

Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

- Metoden **vil medføre** bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis)
- Metoden **vil ikke medføre** bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis)
- Det er på nåværende tidspunkt **uavklart** om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode

Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Populasjon (n = antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Sykehusinnlagte \geq 12 år med mistenkt eller bekreftet SARS-CoV-2-infeksjon. n = 9 785	Kasirivimab + imdevimab + i tillegg til standard behandling	Standard behandling (ingen placebo for intervensjonen)	Primært: - Død uansett årsak etter 28 dager Sekundære: - Tid til utskrivning - Kompositt av behov for respirator og død	NCT04381936 RECOVERY En randomisert, kontrollert, åpen studie som sammenligner flere mulige behandlingsalternativer med vanlig behandling gitt i sykehus	Estimeres avsluttet november 2032 Første fase avsluttes november 2022 Foreløpige resultater er publisert av Mussini et al 2022
Pasienter \geq 18 år med positiv test på SARS-CoV-2 med symptomstart \leq 10 dager og sykehusinnlagt \leq 72 timer før randomisering og oppfylt en av følgende: 1. Ikke behov for oksygen 2. Oksygenmetning $>$ 93 % på lav oksygentilførsel 3. Høyintens oksygenterapi uten respirator 4. Respiratorbehandling n = 2 252	Kasirivimab + imdevimab	Placebo	Primære utfall: - Endring fra baseline over tid i virusbelastning - Andel pasienter død eller med behov for respirator, dag 6-29 - Andel pasienter død eller med behov for respirator dag 1-29 - Insidens av pasienter som døde eller hadde behov for respirator - Andel pasienter med behandlingstrengende alvorlige bivirkninger - Andel pasienter med hypersensitivitetsreaksjoner	NCT04426695 COV-2066 En randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie Fase I/II/III	Studien er avsluttet Ikke publisert

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt	- Tidligere godkjent indikasjon for metoden er ikke foreslått metodevurdert. Se NyeMetoder ID2022_012 . - Andre metoder til behandling av covid-19 er ikke foreslått metodevurdert. Se NyeMetoder ID2021_133 , ID2021_122 , ID2021_101 , ID2021_064 og ID2020_052 .
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt (11, 12). - Metoden er under vurdering i det europeiske nettverket for metodevurdering, EUnetHTA (13).
Metodevarsel	- Det foreligger minst ett relevant metodevarsel (2).

4. Referanser

1. European Medicines Agency. CHMP Draft agenda for the meeting on 21-24 February 2022 2022 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-21-24-february-2022-meeting_en.pdf].
2. Specialist Pharmacy Service. Casirivimab + imdevimab 2020 [updated Jan 22. Available from: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/casirivimab-imdevimab/>].
3. Folkehelseinstituttet. Fakta om koronaviruset SARS-CoV-2 og sykdommen covid-19 2022 [Available from: <https://www.fhi.no/nettpub/koronavirus/fakta/fakta-om-koronavirus-coronavirus-2019-ncov/?term=&h=1>].
4. Folkehelseinstituttet. Statistikk om koronavirus og covid-19 2022 [Available from: <https://www.fhi.no/sv/smittsomme-sykdommer/corona/dags--og-ukerapporter/dags--og-ukerapporter-om-koronavirus/>].
5. Roche Group Media Relations. Statement 2021216: Ronapreve does not retain neutralising activity against Omicron variant 2021 [updated 16.12.2021. Available from: <https://www.roche.com/search?query=ronapreve+omikron&page=2&page=1&page=1#documents>].
6. Wang P, Nair MS, Liu L, Iketani S, Luo Y, Guo Y, et al. Antibody resistance of SARS-CoV-2 variants B.1.351 and B.1.1.7. Nature. 2021;593(7857):130-5.
7. Oslo Universitetssykehus. Covid-19-behandling 2021 [updated 21.12.2021. Available from: <https://oslo-universitetssykehus.no/behandlinger/covid-19>].
8. Statens Legemiddelverk. Aktuelle legemidler mot covid-19 i EU 2021 [updated 28.01.2022. Available from: [https://legemiddelverket.no/godkjenning/legemidler-mot-covid-19/aktuelle-legemidler-mot-covid-19-i-eu#tocilizumab-\(roactemra\)](https://legemiddelverket.no/godkjenning/legemidler-mot-covid-19/aktuelle-legemidler-mot-covid-19-i-eu#tocilizumab-(roactemra))].
9. Helsedirektoratet. Korona - beslutninger og anbefalinger. 7.3 Medikamentell behandling av covid-19 [Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/veiledere/koronavirus/vaksiner-smittevernustyr-og-legemidler/medikamentell-behandling-av-covid-19#behandling-med-casirivimab-imdevimab-anbefales-ikke>].
10. Statens Legemiddelverk. Preparatomtale Ronapreve 2021 [updated 19.11.2021. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ronapreve-epar-product-information_no.pdf].
11. 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. Cochrane Database Syst Rev. 2021;9:CD013825.
12. Heustess AM, Allard MA, Thompson DK, Fasinu PS. Clinical Management of COVID-19: A Review of Pharmacological Treatment Options. Pharmaceuticals (Basel). 2021;14(6).
13. EUnetHTA Rolling Collaborative Review (RCR16) Authoring Team. Casirivimab and Imdevimab (REGN-COV2) for the treatment of COVID-19. 2021. Contract No.: RCR16, v3.0.

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
24.04.2022	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se [Legemiddelsøk.no](https://legemiddelsøk.no). Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.