

## Metodevarsel

### 1. Status og oppsummering

Tocilizumab (RoActemra) til behandling av covid-19 hos voksne sykehusinnlagte pasienter som behandles med kortikosteroider og trenger oksygen eller mekanisk ventilasjon

#### 1.1 Oppsummering\*

Metoden omfattar en indikasjonsutvidelse. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA). Metoden har fått «emergency use authorization» av US Food and Drug Administration (FDA). (1)

#### 1.2 Kort om metoden

ATC-kode: L04AC07  
Virkestoffnavn: tocilizumab  
Handelsnavn: RoActemra  
Legemiddelform:  
konsentrat til  
infusjonsvæske, oppløsning  
MT-søker/innehaver:  
Roche (1)

#### 1.3 Metodetype

Legemiddel  
 Annet: *diagnostikk/tester/medisinsk utstyr, prosedyre/organisatoriske tiltak*

#### 1.4 Tag (merknad)

Vaksine  
 Genterapi  
 Medisinsk stråling  
 Companion diagnostics  
 Annet:

#### 1.5 Finansieringsansvar

Spesialisthelsetjenesten  
 Folketrygd: blåresept  
 Kommune  
 Annet:

#### 1.6 Fagområde

Infeksjonssykdommer;  
Luftveier

#### 1.7 Bestillingsanbefaling

##### Metodevurderinger

Fullstendig metodevurdering  
 Hurtig metodevurdering (CUA)  
 Forenklet vurdering  
 Avvente bestilling  
 Ingen metodevurdering

##### Kommentar:

#### 1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

Klinisk effekt relativ til komparator  
 Sikkerhet relativ til komparator  
 Kostnader / Ressursbruk  
 Kostnadseffektivitet  
 Juridiske konsekvenser  
 Ethiske vurderinger  
 Organisatoriske konsekvenser  
 Annet

##### Kommentar:

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 metodevarslere. Metodevarslere som skal vurderes på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetjenesten publiseres på [nyemetoder.no](http://nyemetoder.no). For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarslere og hvordan disse brukes, se [Om MedNytt](http://Om MedNytt).

\*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](http://Legemiddelsøk.no).

## 2. Beskrivelse av metoden

### Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Koronaviruset SARS-Cov-2 er årsaken til luftveissykdommen covid-19 (coronavirus disease 2019), og ble oppdaget i januar 2020 (2). Viruset er svært smittsomt og smitter hovedsakelig via dråpe- og kontaktsmitte. Inkubasjonstiden (tiden fra en er smittet til sykdommen gir symptomer) er vanligvis 4-5 dager, og nesten aldri lenger enn 10 dager. Noen personer, særlig barn og yngre voksne, kan ha covid-19 uten å utvikle symptomer, men de fleste syke får milde luftveissymptomer som går over uten behov for behandling i løpet av en til to uker. Etter 4-7 dager med milde symptomer får noen lungebetennelse (pneumoni) med tung pust, forverring av hoste og stigende feber. En del har behov for å bli innlagt på sykehus. Hos noen blir symptomer så alvorlige at de får behov for intensivbehandling over lengre tid. En kan se forskjellige komplikasjoner ved alvorlig covid-19, blant annet lungeskade, hjerte-karsykdom og koagulasjonsforstyrrelser. Innleggelse på sykehus, intensivbehandling og dødsfall er vanligere hos eldre og personer med underliggende sykdommer (2).

Pasientgrunnlaget for behandling med tocilizumab i Norge er usikkert. Så langt i pandemien har 5 006 pasienter blitt lagt inn på norske sykehus grunnet covid-19, 954 av disse på intensivavdeling (3).

### Dagens behandling

Det er per i dag ingen etablert spesifikk behandling for covid-19-infeksjon. Den generelle behandlingen består av febernedsettende og oksygentilførsel og intravenøs væske etter behov. Bruk av pustemaskin (respirator) er aktuelt hos kritisk syke på intensivavdelingen. De fleste pasienter vil også få behandling som reduserer risikoen for blodpropp (4). Per i dag anbefales også immundempende behandling med kortikosteroider og IL-6-hemmer (som tocilizumab) hos alvorlig og kritisk syke. Nøytraliserende antistoffer anbefales også hos antistoffnegative alvorlig og kritisk syke samt hos høyrisikopasienter (5).

### Virkningsmekanisme

Tocilizumab er et antistoff mot human interleukin-6 (IL-6)-reseptor og binder spesifikt til løselige og membranbundne IL-6-reseptorer (sIL-6R og mL-6R) og hemmer sIL-6R- og mL-6R-mediert signalering (6).

### Tidligere godkjent indikasjon

- Revmatoid artritt (RA): Behandling, i kombinasjon med metotreksat, av moderat til alvorlig, aktiv RA hos voksne som enten ikke har respondert tilfredsstillende på eller som har vist intoleranse for tidligere terapi med ett eller flere sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARD) eller tumornekrosefaktor (TNF)-hemmere.
- Kjempecelleartritt (GCA): Behandling av GCA hos voksne.
- Systemisk juvenil idiopatisk artritt (sJIA): Behandling av aktiv sJIA hos pasienter  $\geq 1$  år som ikke har respondert adekvat på tidligere behandling med NSAID og systemiske kortikosteroider.
- Polyartikulær juvenil idiopatisk artritt (pJIA): Behandling, i kombinasjon med metotreksat, av pJIA (revmatoid faktor positiv eller negativ og utvidet oligoartritt) hos pasienter  $\geq 2$  år som ikke har respondert adekvat på tidligere behandling med metotreksat.
- Cytokinfrigjøringsyndrom (CRS): Behandling av kimær antigenreseptor (CAR) T-celleindusert alvorlig eller livstruende CRS hos pasienter  $\geq 2$  år.

### Mulig indikasjon

Tocilizumab til behandling av covid-19 hos voksne sykehusinnlagte pasienter som behandles med systemiske kortikosteroider og trenger oksygen eller mekanisk ventilasjon (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

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst en klinisk studie

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Sykehusinnlagte pasienter ≥ 18 år med alvorlig SARS-Cov-2 infeksjon (n=452)	8 mg/kg (høyst 800 mg) tocilizumab intravenøst. Én tilleggsdose ved forverring eller manglende tegn på bedring	Placebo	Klinisk status vurdert ved hjelp av 7-kategori ordinærskala (som blant annet måler behov for sykehusinnleggelse og ulike typer pustehjelp samt død) på dag 28	<a href="#">NCT04320615</a> COVACTA  Randomisert, dobbeltblindet, fase III	<a href="#">Resultater foreligger</a>
Sykehusinnlagte pasienter ≥ 18 år med bekreftet SARS-Cov-2 infeksjon (n=388)	8 mg/kg (høyst 800 mg) tocilizumab intravenøst. Opptil én tilleggsdose ved behov.	Placebo	Kumulativ andel deltakere med behov for mekanisk ventilasjon innen dag 28	<a href="#">NCT04372186</a> EMPACTA  Randomisert, dobbeltblindet, fase III	<a href="#">Resultater foreligger</a>
Sykehusinnlagte pasienter (alle aldre) med bekreftet SARS-Cov-2 infeksjon (estimert n=45 000)	Tocilizumab eller et av 14 andre legemidler	standardbehandling	Død	<a href="#">NCT04381936</a> RECOVERY  Randomisert, åpen, fase II/III	<a href="#">Resultater foreligger</a>

#### 3.2 Metodevurderinger og –varsel

<b>Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -</b>	- Metoden, men med andre indikasjoner, er foreslått til nasjonal vurdering (for status se NyeMetoder <a href="#">ID2020_098</a> )
<b>Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -</b>	- Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt (7-9). - Det foreligger en metodevurdering fra det europeiske nettverket for metodevurdering, EUnetHTA (10).
<b>Metodevarsel</b>	- Det foreligger flere relevante metodevarsler (1). Se også NyeMetoder <a href="#">ID2020_052</a> og <a href="#">ID2021_064</a> (remdesivir) og <a href="#">ID2021_101</a> (baricitinib) og <a href="#">ID2021_122</a> (anakinra).

## 4. Referanser

- 1) Tocilizumab. Specialist Pharmacy Service, NHS. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/tocilizumab/>
- 2) Folkehelseinstituttet. Fakta om koronaviruset SARS-CoV-2 og sykdommen covid-19 [Oppdatert 22.06.2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/nettpub/coronavirus/fakta-og-kunnskap-om-covid-19/fakta-om-koronavirus-coronavirus-2019-ncov/?term=&h=1>
- 3) Folkehelseinstituttet. Statistikk om koronavirus og covid-19 [Oppdatert 13.09.2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/sv/smittsomme-sykdommer/corona/dags--og-ukerapporter/dags--og-ukerapporter-om-koronavirus/#ukesrapporter-og-eldre-dagsrapporter-for-nedlasting>
- 4) Covid-19-behandling. Akuttmedisinsk avdeling. Oslo universitetssykehus. Tilgjengelig fra: <https://oslo-universitetssykehus.no/behandlinger/covid-19>
- 5) A living WHO guideline on drugs for covid-19. BMJ 2020;370:m3379. [Lest 24.09.21] Tilgjengelig fra: <https://www.bmj.com/content/370/bmj.m3379>.
- 6) Preparatomtale RoActemra. EMA. Tilgjengelig fra: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/roactemra-epar-product-information\\_no.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/roactemra-epar-product-information_no.pdf)
- 7) Petrelli F, Cherri S, Ghidini M, Perego G, Ghidini A, Zaniboni A. Tocilizumab as treatment for COVID-19: A systematic review and meta-analysis. World J Methodol. 2021 May 20;11(3):95-109. doi: 10.5662/wjm.v11.i3.95. Tilgjengelig fra: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34026583/>
- 8) Conti V, Corbi G, Sellitto C, Sabbatino F, Maci C, Bertini N, De Bellis E, Iuliano A, Davinelli S, Pagliano P, Filippelli A. Effect of Tocilizumab in Reducing the Mortality Rate in COVID-19 Patients: A Systematic Review with Meta-Analysis. J Pers Med. 2021 Jul 1;11(7):628. doi: 10.3390/jpm11070628. Tilgjengelig fra: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34357095/>
- 9) Selvaraj V, Khan MS, Bavishi C, Dapaah-Afriyie K, Finn A, Lal A, Mylonakis E. Tocilizumab in Hospitalized Patients with COVID-19: A Meta Analysis of Randomized Controlled Trials. Lung. 2021 Jun;199(3):239-248. doi: 10.1007/s00408-021-00451-9. Epub 2021 May 29. Tilgjengelig fra: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34050796/EMA>
- 10) EUnetHTA, "Rolling Collaborative Review" of Covid-19 treatments. Tocilizumab for the treatment of covid-19. Tilgjengelig fra: [https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2021/05/EUnetHTA-Covid-19\\_RCR03\\_Tocilizumab\\_v10.0.pdf](https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2021/05/EUnetHTA-Covid-19_RCR03_Tocilizumab_v10.0.pdf)

## 5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
08.10.2021	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](http://Legemiddelsøk.no). Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.