

# Antiviral tablettbehandling av covid-19 – ett värdefullt tillskott

## RISK FÖR ALLVARLIGA INTERAKTIONER – HÄLSOEKONOMISK ANALYS FÖRORDAS

**Paxlovid** (nirmatrelvir/ritonavir) är det första godkända orala antivirala läkemedlet mot covid-19 och ett viktigt och välkommet tillskott för att förhindra progression till allvarlig sjukdom hos patienter med hög risk för svår covid-19. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) beslutade den 19 november att Paxlovid ska ingå i läkemedelsförmånen och därmed kunna förskrivas med förmån på recept. Behandling med Paxlovid bör påbörjas inom fem dagar från symptomdebut. Det är viktigt att personer med hög risk snabbt kan identifieras så att behandling kan sättas in i tid. Det föreligger för närvarande osäkerhet om vilka grupper utöver gravt immunsupprimerade (till exempel patienter med anti-CD20-behandling, hematologisk malignitet eller organtransplanterade) som har störst nytta av Paxlovid och huruvida den samhällsekonomiska kostnaden överstiger nyttan vid generösare användning än hittills.

Nirmatrelvir är en proteashämmare som hämmar replikationen av sars-cov-2. För att uppnå terapeutiska koncentrationer ges det tillsammans med ritonavir, som är en potent hämmare av cytokrom P450-enzymet CYP3A4. Hämmningen av CYP3A4-medierad metabolism leder till en stor risk för interaktion med många vanliga läkemedel, till exempel antikoagulantia, lipidsänkare, kalciumflödeshämmare och



**Fredrik Kahn**, docent, överläkare, avd för infektionsmedicin, Lunds universitet  
● fredrik.kahn@med.lu.se



**Fredrik Månsson**, överläkare; båda VO infektionssjukdomar, Skånes universitetssjukhus



**Magnus Gisslén**, professor, överläkare, avd för infektionssjukdomar, Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet; infektionskliniken, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg

antidepressiva. Många av dessa interaktioner kan relativt enkelt hanteras genom att tillfälligt sätta ut aktuellt läkemedel, medan andra medför att Paxlovid inte kan användas. Lång erfarenhet av ritonavir finns inom hiv-behandlingsområdet, där det använts för enzymhämmning under lång tid, och ett flertal databaser (t ex janusinfo.se och www.covid19-druginteractions.org) ger konkreta råd om hur interaktioner kan hanteras. Före insättning av Paxlovid krävs alltid en noggrann läkemedelsgenomgång för att undvika potentiellt skadliga läkemedelsinteraktioner. I de fall då Paxlovid är olämpligt kan i stället det parenterala läkemedlet Veklury (remdesivir) ges.

Paxlovids godkännande grundar sig framför allt på en studie (Epic-HR) där reduktionen av andelen sjukhusinläggningar eller dödsfall bland ovaccinerade högriskpatienter utan tidigare belagd covid-19-infektion under deltagningen var 88 procent (från 6,40 procent till 0,78 procent) [1]. I denna studie var NNT (number needed to treat) 18. Skyddseffekten vid behandling av personer med covid-19-immunitet eller vid andra virusvarianter än delta är inte fullständigt klarlagd.

Risken för utveckling av svår covid-19 varierar kraftigt beroende på bland annat ålder, kön, samsjuklighet, vaccinationsstatus och virusvariant [2]. En lägre risk för svår sjukdom ger ökande NNT. Omikron har visats ha en lägre risk än delta att orsaka allvarlig sjukdom. I en engelsk studie var oddskvoten (OR) för sjukhusinläggning för omikron jämfört med delta 0,41 [3], och i en svensk studie var OR för svår covid (definierat som syrgasbehandling med  $\geq 5$  liter) för omikron (BA.1) jämfört med delta 0,60 bland ovaccinerade och 0,29 bland vaccinerade [2]. Omikron är dock inte på något sätt en ofarlig virusvariant, vilket tydligt visades våren 2022 då Hongkong, med en ofullständigt vaccinerad befolkning, drabbades hårt med ett

stort antal sjukhusvårdade och döda äldre vid en våg av omikroninfektioner [4]. Detta illustrerar att även en virusvariant som ger mindre allvarlig sjukdom i en vaccinerad befolkning kan slå hårt mot ofullständigt vaccinerade riskgrupper. Risken för svår covid följer samma mönster som tidigare virusvarianter med ökad risk vid avsaknad av immunitet, ökande ålder, manligt kön samt förekomst av andra riskfaktorer (se Tabell 1).

Använder man den skyddseffekt man fann för Paxlovid i Epic-HR-studien och förändrar risken för svår sjukdom enligt det engelska estimatet ökar NNT från 18 till 44 under omikron. I Epic-HR fanns en del seropositiva vid baslinjen, och för dem var NNT 75. Tillämpar man det svenska estimatet för vaccinerade under omikronperioden på dessa ökar NNT från 75 till 287. Även om detta är en grov uppskattning kan det ge en uppfattning om vilken effekt Paxlovid kan tänkas ge vid andra varianter än delta. En kur Paxlovid kostar 9 915 kronor, och således ökar kostnaden för att spara en sjukhusinläggning från 178 000 kr vid NNT 18 till 436 000 vid NNT 44 och 2 846 000 vid NNT 287. I denna beräkning har hänsyn endast tagits till själva kostnaden för läkemedlet.

Vaccination minskar mycket påtagligt risken för allvarlig sjukdom. Fyra större retrospektiva studier har publicerats där förskrivning av Paxlovid har jämförts med standardbehandling hos delvis vaccinerad befolkning under omikronperioden. I en studie från Hongkong observerades en mortalitetssänkning med 66 procent jämfört med kontroller (0,7 procent mot 0,2 procent). Man såg inte någon effekt på behov av intermediär-/intensivvård eller på vårdtidens längd. Subgruppsanalyser visade inte heller signifikant effekt på patienter <60 år eller hos vaccinerade individer [5]. I en studie från Israel sågs 73 procent minskad inläggningsfrekvens (1,8 procent mot 0,4 procent) och 79 procent reducerad mortalitet (0,4 procent mot 0,1 procent) hos patienter >65 år. Riskreduktion kvarstod även för patienter med påvisad immunitet, men risken för sjukhusinläggning halverades vid förekommande tidigare immunitet från vaccination eller sjukdom.

### HUVUDBUDSKAP

- Paxlovid är ett värdefullt tillskott för behandling av personer med hög risk för allvarlig covid-19.
- En uppdaterad hälsoekonomisk analys och tydliga riktlinjer för testning är önskvärda för rationell läkemedelsanvändning.
- Före insättning av Paxlovid krävs en noggrann läkemedelsgenomgång för att undvika potentiellt skadliga läkemedelsinteraktioner.

**TABELL 1.** Värdering av tidig antiviral behandling till immunfriska individer. Ju fler riskfaktorer (utöver ålder) för svår covid-19 och ju skörare individ, desto troligare att tidig antiviral terapi kan göra nytta.

Ålder		<50 år	50–64 år	65–79 år	>80 år
Vaccinationsstatus	Antal riskfaktorer*				
● <6 mån sedan påfyllnadsdos av vaccination eller genomgången covid-19	Ingen				
	1 eller flera				Överväg antiviral behandling
● >6 mån sedan påfyllnadsdos av vaccination eller genomgången covid-19	Ingen				Överväg antiviral behandling
	1 eller flera			Överväg antiviral behandling	Överväg antiviral behandling
● Ovaccinerad, ej tidigare genomgången covid-19	Ingen			Överväg antiviral behandling	Överväg antiviral behandling
	1 eller flera		Överväg antiviral behandling	Överväg antiviral behandling	Överväg antiviral behandling

\* Riskfaktorer för svår covid-19, förutom hög ålder och avsaknad av vaccination, är till exempel fetma (BMI >35), kronisk lungsjukdom, kronisk hjärtsjukdom, kronisk njursjukdom (men fortsatt eGFR  $\geq$ 30 ml/min), allvarlig leversjukdom, diabetes, hypertoni, neurologisk sjukdom med betydande funktionshinder, psykosjukdom eller annan psykisk sjukdom med betydande funktionshinder, Downs syndrom, immunsuppression till följd av sjukdom eller behandling (överväg antiviral behandling vid allvarlig immunsuppression oavsett riskgradering enligt tabell), cancersjukdom under aktiv behandling eller annan medicinskt komplicerad situation.

I gruppen <65 år sågs inga signifikanta skillnader [6]. I en större amerikansk studie sågs 51 procentas reduktion av hospitalisering. Mortaliteten minskade från 0,04 procent till 0,01 procent, både hos vaccinerade och ovaccinerade i olika åldersgrupper [7], vilket motsvarar NNT på 4 597. I ytterligare en stor studie från USA sågs liknande resultat avseende sjukhusinläggning och död [8]. Det är dock vanskligt att dra slutsatser vad gäller behandlingseffekt (och utifrån det NNT) från retrospektiva studier. Paxlovid ingår i en arm i den prospektiva brittiska Panoramic-studien med beräknad snar analys, och resultaten kommer sannolikt att bli vägledande för framtida rekommendationer.

Det är också viktigt att påpeka att antiviral behandling troligtvis ger lindrigare symtombild och kortare sjukdomsduration hos personer med lindrigare sjukdom. En förhandspublicerad retrospektiv kohortstudie indikerar att nirmatrelvir/ritonavir minskar risken för långdragna symtom och sena effekter efter akut covid-19 [9]. Beror på utfallet av pågående studier kan indikationerna komma att breddas i ett senare skede. I nuläget saknas tillräckliga data för att kunna rekommendera användning på denna indikation.

Paxlovid har hittills endast kunnat erhållas via sjukhus och använts till personer som bedömts ha mycket hög risk att försämras och utveckla allvarlig sjukdom. Hittills har Paxlovid nästan uteslutande använts till personer med defekt immunförsvar som inte svarat adekvat på vaccination mot sars-cov-2. Möjligheten att förskriva läkemedlet på recept är välkommen och öppnar för förskrivning till andra riskgrupper. Samtidigt som de personer som löper en hög risk för allvarlig sjukdom identifieras och erbjuds behandling är det viktigt med en rationell användning som baseras på hälsoekonomiska överväganden och att överförskrivning undviks.

TLV har inte gjort någon hälsoekonomisk

analys baserad på nuvarande situation med en välvaccinerad befolkning med gott immunitetsläge, utan baserar sitt godkännande på att Paxlovid bedöms hälsoekonomiskt fördelaktigt jämfört med Veklury [10]. Veklury används dock vanligtvis till patienter inom slutenvården, och hälsoekonomin för Veklury är baserad på användning i en till stora delar icke-immun befolkning. TLV har inte analyserat hälsoekonomin och jämfört användning av Paxlovid med att inte alls använda något antiviralt läkemedel, något som man själv påpekar.

För att stödja den enskilde läkaren i en rationell användning av Paxlovid har Svenska infektionsläkarföreningen publicerat rekommendationer för antiviral behandling av covid-19 [11]. Förutom till patienter med uttalad immunsuppression rekommenderas att Paxlovid-behandling övervägs också till äldre personer där vaccinationsstatus och riskfaktorer beaktas, se Tabell 1. Denna rekommendation harmonierar i stort med danska [12] och norska riktlinjer [13].

**Vi förordar** en uppdaterad hälsoekonomisk analys av nationella myndigheter som baseras på dagens situation och där vaccinationsstatus, aktuella virusvarianter, riskfaktorer samt effekt på symtomduration och sena effekter beaktas. Analysen bör även innefatta de kostnader som en ökad testning innebär.

Folkhälsomyndighetens rekommendationer för testning innefattar för närvarande »personer vars läkare bedömer att en covid-19-diagnos har betydelse för personens fortsatta behandling« och »personer med hög risk att bli allvarligt sjuka av covid-19« [14]. Det är viktigt att personer som kan vara aktuella för behandling också testas snabbt vid misstänkt sjukdom. Ett positivt självtest (antigentest) bör räcka för diagnos och behöver inte konfirmeras med PCR.

Fram tills en noggrann hälsoekonomisk analys är utförd bör förskrivningen begränsas i enlighet med ovanstående rekommendationer. En farhåga om så inte sker är uppkomsten av onödiga kostnader för samhället, men också en ojämlig användning av Paxlovid. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Fredrik Kahn: Ersättning för föreläsning från Sanofi; oavlönat deltagande i klinisk studie sponsrad av Roche; oavlönat deltagande i akademisk studie med bidrag från CSL Behring. Fredrik Månsson: Ersättning för föreläsningar och deltagande i rådgivande kommitté från Astra Zeneca, Gilead Sciences och Glaxo Smith Kline/ViiV. Magnus Gisslén: Ersättning för föreläsningar, deltagande i »data safety monitor board« (DSMB) eller rådgivande kommitté från Amgen, Astra Zeneca, Biogen, Bristol Myers Squibb, Gilead Sciences, Glaxo Smith Kline/ViiV, Janssen-Cilag, MSD, Novocure, Novo Nordic, Pfizer och Sanofi.

● Författarna företräder Svenska infektionsläkarföreningens expertgrupper för behandling av covid-19 samt vaccination. Infektionsläkarföreningens vårdprogramgrupp för behandling av covid-19 består av Lars-Magnus Andersson, Sara Cajander, Magnus Gisslén, Fredrik Månsson, Katarina Niward och Piotr Nowak. Infektionsläkarföreningens vårdprogramgrupp för vaccination består av Martin Angelin, Helena Hervius Askling, Fredrik Kahn, Anna Ljunghill Hedberg, Anja Rosdahl, Paul Skorup, Simon Werner och Susanne Woxenius.

Citera som: *Läkartidningen*. 2023;120:22165

## REFERENSER

- Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, et al. Oral nirmatrelvir for high-risk, nonhospitalized adults with covid-19. *N Engl J Med.* 2022;386:1397-408.
- Kahn F, Bonander C, Moghaddasi M, et al. Risk of severe COVID-19 from the Delta and Omicron variants in relation to vaccination status, sex, age and comorbidities-surveillance results from southern Sweden, July 2021 to January 2022. *Euro Surveill.* 2022;27(9):2200121.
- Nyberg T, Ferguson NM, Nash SG, et al; COVID-19 Genomics UK (COG-UK) consortium. Comparative analysis of the risks of hospitalisation and death associated with SARS-CoV-2 omicron (B.1.1.529) and delta (B.1.617.2) variants in England: a cohort study. *Lancet.* 2022;399(10332):1303-12.
- Ma A, Parry J. When Hong Kong's »dynamic zero« covid-19 strategy met omicron, low vaccination rates sent deaths soaring. *BMJ.* 2022;377:o980.
- Wong CKH AI, Lau KTK, Lau EHY, et al. Real-world effectiveness of molnupiravir and nirmatrelvir plus ritonavir against mortality, hospitalisation, and in-hospital outcomes among community-dwelling, ambulatory patients with confirmed SARS-CoV-2 infection during the omicron wave in Hong Kong: an observational study. *Lancet.* 2022;400(10359):1213-1222.
- Arbel R, Wolff Sagy Y, Hoshen M, et al. Nirmatrelvir use and severe covid-19 outcomes during the Omicron surge. *N Engl J Med.* 2022;387(9):790-8.
- Shah MM, Joyce B, Plumb ID, et al. Paxlovid associated with decreased hospitalization rate among adults with COVID-19 - United States, April-September 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022;71(48):1531-7.
- Dryden-Peterson S, Kim A, Kim AY, et al. Nirmatrelvir plus ritonavir for early COVID-19 in a large U.S. health system: a population-based cohort study. *Ann Intern Med.* 2022;M22-2141.
- Xie Y, Choi T, Al-Aly Z. Nirmatrelvir and the risk of post-acute sequelae of COVID-19. *Medrxiv.* Epub 3 nov 2022. doi:10.1101/2022.11.03.22281783.
- Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV). Paxlovid ingår i högkostnadsskyddet. 21 nov 2022 [citerat 20 dec 2022]. <https://www.tlv.se/beslut/generell-subvention/arkiv/2022-11-21-paxlovid-ingar-i-hogkostnadsskyddet.html?query=paxlovid>
- Nationellt vårdprogram för misstänkt och bekräftad covid-19. Version 4.2. Stockholm: Svenska infektionsläkarföreningen, Svenska hygienläkarföreningen, Föreningen för klinisk mikrobiologi; 2022.
- Midlertidig retningslinje for visitation og behandling med Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir). Köpenhamn: Sundhedsstyrelsen; 2022. Sagsnr 05-0601-1993.
- Helsedirektoratet. Behandling med nirmatrelvir + ritonavir (Paxlovid) bør vurderes for voksne med positiv test for SARS-CoV-2 og høy risiko for å utvikle alvorlig sykdom. 2 dec 2022 [citerat 20 dec 2022]. <https://www.helsedirektoratet.no/>
- veiledere/koronavirus/vaksiner-smittevernuttstyr-og-legemidler/legemiddelbehandling-behandling-av-covid-19/behandling-med-nirmatrelvir-ritonavir-paxlovid-bor-vurderes-for-voksne-med-positiv-test-for-sars-cov-2-og-hoy-risiko-for-utvikle-alvorlig-sykdom#d32881f5-4e7c-4b12-bc32-3308d745e507-praktisk
- Folkhälsomyndigheten. Testning och smittspårning för covid-19. 22 dec 2022. <https://www.folkhalsomyndigheten.se/smittskydd-beredskap/utbrott/aktuella-utbrott/covid-19/testning-for-covid-19/>