

## MEZIOBOROVÉ STANOVISKO

### k použití monoklonálních protilátek v léčbě a postexpoziční profylaxi COVIDu-19

(29.11.2021)

Společnost infekčního lékařství (SIL) ČLS JEP  
Česká pneumologická a ftizeologická společnost (ČPFS) ČLS JEP  
Sdružení praktických lékařů ČR (SPL)  
Společnost všeobecného lékařství (SVL) ČLS JEP  
Česká internistická společnost (ČIS) ČLS JEP  
Česká společnost alergologie a klinické imunologie (ČSAKI) ČLS JEP  
Česká společnost pro orgánové transplantace (SOT) ČLS JEP  
Česká společnost anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny (ČSARIM) ČLS JEP  
Česká společnost intenzivní medicíny (ČSIM) ČLS JEP  
Česká neurologická společnost (ČNS) ČLS JEP

Monoklonální protilátky (MAB) proti covidu-19 jsou rekombinantní humánní neutralizační protilátky proti různým epitopům receptor binding domény (RBD) spike proteinu SARS-CoV-2, které brání vazbě viru na ACE2 receptor hostitelské buňky. V klinických studiích prokázaly MAB (bamlanivimab, etesevimab, casirivimab, imdevimab, regdanvimab) účinnost proti progresi covidu-19 do závažné formy vyžadující hospitalizaci u osob ve zvýšeném riziku závažného průběhu onemocnění, pokud jsou podány v časně fázi nákazy. V případě dvojkombinace casirivimabu s imdevimabem či bamlanivimabu s etesevimabem jsou k dispozici doklady o účinnosti v postexpoziční profylaxi u rizikových osob, které byly v úzkém kontaktu s osobou infikovanou SARS-CoV-2. Monoklonální protilátky nejsou náhradou vakcinace proti covidu-19, která je jediným dlouhodobým prostředkem k získání specifické imunity.

Výše uvedené odborné společnosti se shodly na následujících doporučeních s cílem zajistit účelné podávání monoklonálních protilátek v České republice.

#### I. Vysoké riziko progresse

Ve vysokém riziku progresse do závažné formy covidu-19 a/nebo hospitalizace jsou pro účely indikace monoklonálních protilátek pacienti, kteří splňují alespoň jedno z následujících kritérií:

- věk  $\geq 65$  let
- index tělesné hmotnosti (BMI)  $> 35 \text{ kg/m}^2$
- věk  $\geq 55$  let a současně alespoň jedno z níže uvedených kritérií:
  - léčená arteriální hypertenze
  - index tělesné hmotnosti (BMI)  $> 30 \text{ kg/m}^2$
- chronické onemocnění ledvin v dispenzarizaci, klasifikace CKD 3 – CKD 5 (resp. snížení clearance kreatininu pod  $60 \text{ ml/min}$ , včetně dialyzovaných osob)
- jaterní cirhóza
- diabetes mellitus léčený PAD či inzulínem
- primární nebo sekundární imunodeficit, imunosupresivní léčba, tedy zejména
  - transplantace solidního orgánu nebo transplantace kostní dřeně
  - onkologické nebo hemato-onkologické onemocnění s aktuálně probíhající léčbou
  - biologická léčba
  - monoterapie kortikosteroidy v denní dávce vyšší než  $0,2 \text{ mg/kg/den}$  prednisonu (nebo ekvivalentu takové dávky při použití jiného kortikosteroidu)
- chronické plicní onemocnění v dispenzarizaci:
  - chronická obstrukční plicní choroba na pravidelné farmakoterapii
  - intersticiální plicní onemocnění
  - obtížně léčitelné bronchiální astma na biologické léčbě

- plicní hypertenze
- cystická fibróza
- obstrukční a centrální spánková apnoe
- trombofilní stav v dispenzární péči, zejména
  - primární trombofilie (D68.5): rezistence aktivovaného proteinu C (Leidenská mutace faktoru V), nedostatek antitrombinu, proteinu C nebo proteinu S, mutace protrombinového genu
  - jiné trombofilie (D68.6): antikardiolipinový syndrom, antifosfolipidový syndrom, přítomný lupus koagulant
  - opakovaná tromboembolická příhoda v anamnéze
- neurologická onemocnění ovlivňující dýchání
- věk 12 - 17 let a současně alespoň jedno z níže uvedených kritérií: BMI > 85. percentil pro svůj věk a pohlaví podle růstových grafů, srpkovitá anémie, vrozené nebo získané onemocnění srdce, neurovývojové onemocnění, např. dětská mozková obrna, zdravotní stav pacienta vyžadující technickou podporu, např. tracheostomii, gastrostomii nebo přetlakovou ventilaci (nesouvisející s onemocněním covid-19)
- jiné individuální rizikové faktory progresu covidu-19 dle posouzení ošetřujícího lékaře a na základě vyhodnocení potenciálního přínosu a rizika.

## II. Léčebné použití MAB

MAB by měly být poskytnuty pacientům s prokázaným mírným a středně těžkým covidem-19, kteří jsou ve vysokém riziku progresu do závažného onemocnění s potřebou hospitalizace (včetně osob dříve očkovaných proti covidu-19), pokud splňují následující kritéria:

- dospělí a děti starší 12 let vážící alespoň 40 kg, regdanvimab pouze od 18 let věku
- pozitivita testu na SARS-CoV-2 (antigenní či PCR)
- do 7 dnů od nástupu příznaků covidu-19
- klinický stav pacienta nevyžaduje hospitalizaci pro covid-19 (na pacienty, kteří jsou hospitalizováni z jiného důvodu, než je covid-19, se vztahují identická kritéria podání jako pro nehospitalizované osoby)
- klinický stav pacienta nevyžaduje léčebné podávání kyslíku pro covid-19
- dlouhodobá prognóza pacienta je vyhodnocena jako příznivá

## III. Postexpoziční profylaxe

Casirivimab s imdevimabem nebo bamlanivimab s etesevimabem by měly být podány osobám, které byly vystaveny riziku nákazy SARS-CoV-2 a splňují současně tyto podmínky:

- A) nebyly plně očkovány (tedy nejsou alespoň 14 dnů od ukončeného základního očkování) nebo lze předpokládat, že po kompletní vakcinaci nedosáhly plné imunitní odpovědi (např. se jedná o imunokompromitované osoby nebo pacienty užívající imunosupresivní medikaci)
- B) byly vystaveny úzkému kontaktu s osobou infikovanou SARS-CoV-2 v některé z těchto situací:
  - a. ve vzdálenosti bližší než 2 metry po dobu více než 15 minut
  - b. přímým fyzickým kontaktem (např. objímání, líbání)
  - c. jídlem či pitím ze společného nádobí / společně použitým náčiním
  - d. expozicí respiračním kapénkám či aerosolu infikované osoby (např. kýchání, kašel)
  - e. v pobytovém zařízení (například v domově seniorů, ve vězení), kde se v blízkosti (na stejném oddělení či úseku) vyskytla infikovaná osoba
  - f. v lůžkovém zdravotnickém zařízení (včetně lůžek následné péče) v případě pobytu na stejném pokoji s infikovanou osobou
- C) splňují kritéria vysokého rizika progresu dle části I.

MAB nelze použít jako prevenci covidu-19 ve formě preexpoziční profylaxe.

#### IV. Podání u pacientů hospitalizovaných pro covid-19

Je určeno pro imunokompromitované pacienty, kteří prokazatelně nebyli účinně vakcinováni nebo nevytvořili postvakcinační ochranu a jsou ohroženi progresí covidu-19 do závažného stavu. Podání je možné při současném splnění těchto podmínek:

- dospělí a děti starší 12 let vážící alespoň 40 kg
  - pozitivita testu na SARS-CoV-2 (antigenní či PCR)
  - do 3 dnů od přijetí do nemocnice pro covid-19
  - primární nebo sekundární imunodeficit, imunosupresivní léčba, tedy například
    - transplantace solidního orgánu nebo transplantace kostní dřeně
    - onkologické nebo hemato-onkologické onemocnění s aktuálně probíhající léčbou
    - biologická léčba
    - monoterapie kortikosteroidy v denní dávce vyšší než 0,2 mg/kg/den prednisonu (nebo ekvivalentu takové dávky při použití jiného kortikosteroidu)
  - laboratorně doložená séronegativita: negativní vyšetření protilátek proti S-antigenu
  - laboratorně doložená virémie: kvantitativním průkazem nukleoproteinu (N proteinu, > 10<sup>2</sup> pg/ml) v séru nebo plasmě certifikovanou metodou ELISA, CLIA či fluorescenční imunochromatografie
- Podává se 600 mg casirivimabu a 600 mg imdevimabu v jednorázové infuzi.

#### V. Způsob použití MAB

1. Použití MAB je v České republice umožněno na základě mimořádného dočasného rozhodnutí Ministerstva zdravotnictví ČR k povolení distribuce, výdeje a používání daného neregistrovaného léčivého přípravku (§ 8, odst. 6 zákona č. 378/2007 Sb. o léčivech) nebo na základě registrace přípravku Evropskou lékovou agenturou (EMA).
2. Podání přípravků s obsahem MAB indikuje lékař se specializovanou způsobilostí (praktický lékař, ambulantní specialista, lékař v nemocnici).
3. Přípravky obsahující MAB jsou podávány na infuzních místech s dostatečnou místní a časovou dostupností, tedy zpravidla v každém okrese resp. v každé nemocnici s urgentním příjmem I. a II. typu nebo s lůžkovým oddělením v některém ze základních oborů; jejich seznam včetně kontaktů zveřejňuje Ministerstvo zdravotnictví.
4. Péče je poskytována v prostorách vyčleněných pro pacienty s vysoce nakažlivou nákazou SARS-CoV-2 s použitím adekvátních osobních ochranných pomůcek a zahrnuje:
  - a) klinické vyšetření a odběr anamnézy před aplikací léčivého přípravku k vyloučení možné kontraindikace,
  - b) seznámení pacienta s podáním neregistrovaného léčivého přípravku - důvody, průběh, případné možné nežádoucí účinky; získání podpisu písemného informovaného souhlasu,
  - c) infuzní aplikaci léčivého přípravku,
  - d) krátkodobou observaci (obvykle 15 – 30 minut) nad zdravotním stavem pacienta po aplikaci léčivého přípravku s připraveností k okamžitému léčebnému zásahu v případě vzniku nežádoucí reakce. Průběžná přístrojová monitorace se neprovádí. Nutná je personální a věcná vybavenost pracoviště k diagnostice a léčbě závažné infuzní reakce či anafylaxe
  - e) záznam o poskytnuté zdravotní péči do zdravotnické dokumentace pacienta a vystavení zprávy o poskytnuté péči pro registrujícího praktického lékaře
5. Kontraindikací MAB je pouze předchozí závažná hypersenzitivní reakce na MAB (včetně anafylaxe). MAB lze použít v těhotenství a při kojení.
6. Dávky MAB není třeba upravovat s ohledem na renální či jaterní nedostatečnost. Nejsou známy klinicky významné lékové interakce.
7. Při aplikaci MAB se postupuje dle SPC a pokynů výrobce.
8. Obvyklé dávky MAB pro dospělého pacienta podané v jednorázové infuzi jsou

- 600 mg casirivimabu a 600 mg imdevimabu NEBO
- 700 mg bamlanivimabu a 1400 mg etesevimabu NEBO
- regdanvimab v dávce 40mg/kg hmotnosti, případně dle následující tabulky:

Hmotnost pacienta	dávka regdanvimabu	počet lahviček po 16ml
40 – 60 kg	1920mg	2
60 – 80 kg	2880mg	3
80 – 110 kg	3840mg	4
nad 110 kg	4800mg	5

9. MAB se podávají nitrožilně společně v jednom vaku obvykle ve 100ml 0,9% NaCl po dobu cca 30 - 60 minut. V případě postexpoziční profylaxe lze aplikovat casirivimab s imdevimabem subkutánně.
10. Podání casirivimabu s imdevimabem lze opakovat v případě trvající expozice viru SARS-CoV-2 za 4 týdny v poloviční dávce.
11. Osoby, kterým byly aplikovány MAB, pokračují v dodržování zásad izolace či karantény dle příslušných předpisů. Pacienti s covidem-19 mohou být ve společné infuzní místnosti či čekárně. Při podání infuzí osobám po kontaktu s covidem-19, které nemusejí být nakažené, je třeba umístění v samostatné místnosti.
12. Očkování proti covidu-19 je možné s odstupem 3 měsíců od podání MAB.

## VI. Odborná východiska

### Bamlanivimab/etesevimab

V rámci studie BLAZE-1 byl porovnán účinek placeba, samotného bamlanivimabu (v dávkách 700 mg, 2800 mg nebo 7000 mg) a kombinace bamlanivimabu (2800 mg) s další monoklonální protilátkou etesevimabem (2800 mg), studii ukončilo celkem 533 pacientů (z 577 zařazených). Statisticky signifikantní pokles virové nálože byl pozorován u pacientů s kombinací bamlanivimabu a etesevimabu (ve srovnání s placebem). Procentuální četnosti hospitalizací nebo návštěv emergency byly následující: 5,8 % (placebo), 1,0 % (700 mg), 1,9 % (2800 mg), 2,0 % (7000 mg) a 0,9 % (kombinace protilátek). Akutní alergické reakce byly pozorovány celkem u 9 pacientů (6 léčených bamlanivimabem, 2 léčených kombinací protilátek, 1 v placebové skupině) [Gottlieb RL et al, 2021]. Ve fázi 3 studie BLAZE-1 byla podána kombinace 2800 mg bamlanivimabu a 2800 etesevimabu 518 pacientům s rizikovými faktory a s mírnou formou covidu-19, dalším 517 pacientům bylo podáno placebo. V léčené skupině bylo hospitalizováno 11 pacientů (2,1 %) a nikdo z nich nezemřel. V placebové skupině potřebovalo nemocniční léčbu 36 pacientů (7,0 %) a 9 zemřelo ve spojitosti s onemocněním covid-19. Byla tak prokázána až 70% redukce rizika hospitalizace nebo úmrtí u pacientů s recentně diagnostikovanou infekcí SARS-CoV-2 [Dogan M. et al. 2021]. V zatím nepublikované části studie BLAZE-1 bylo podáno pacientů 700mg bamlanivimabu a 1400 mg etesevimabu, přičemž ve srovnání s placebem byla pozorována 87% redukce rizika hospitalizace nebo úmrtí [FDA, 2021]

BLAZE-2 byla randomizovaná, dvojitě zaslepená a placebem kontrolovaná studie hodnotící bamlanivimab v dávce 4200 mg jako prevenci infekce SARS-CoV-2 u 666 zaměstnanců a 300 rezidentů v zařízeních dlouhodobé ošetrovatelské péče, kde se objevil aspoň jeden prokázaný případ covidu-19. Ve skupině s bamlanivimabem se rozvinul covid-19 u 8,5 % osob, v placebové skupině u 15,6 % účastníků studie; došlo k 5 úmrtím na covid-19, všechna v placebové skupině [Cohen et al., 2021].

V rámci studie ACTIV-3 byl hodnocen efekt bamlanivimabu u hospitalizovaných pacientů s covidem-19. Šlo o randomizovanou, dvojitě zaslepenou, placebem kontrolovanou studii. Pacientům bylo podáno 7000 mg bamlanivimabu nebo placebo. Všichni pacienti byli zároveň léčeni remdesivirem a dle standardních indikačních kritérií oxygenoterapií a kortikoterapií. Hlavním cílem bylo uzdravení v období 90 dní. Zařazování pacientů do

studie bylo předčasně ukončeno, jelikož dle předběžné analýzy nebyla prokázána účinnost bamlanivimabu ve srovnání s placebem [Lundgren JD et al, 2020].

Vzhledem k převažujícímu výskytu varianty delta v ČR již nesmí být používán bamlanivimab jako monokomponentní přípravek, ale jedině v kombinaci s etesevimabem. Kombinace bamlanivimabu s etesevimabem není účinná proti variantám SARS-CoV-2 P.1/gamma (brazilská) a B.1.351/beta (jihoafrická), které se ale v době vzniku tohoto stanoviska v ČR prakticky nevyskytují.

### **Casirivimab/imdevimab**

Randomizovaná, dvojité zaslepená a placebem kontrolovaná studie COV-2067 (NCT04425629) prokázala, že kombinace casirivimabu a imdevimabu (REGN-COV2) podaná ambulantně pacientům s mírným a středně závažným covidem-19 snížila ve srovnání s placebem virovou nálož 7. den po podání. Hospitalizaci či návštěvu zdravotnického zařízení v průběhu 28 dnů po aplikaci potřebovalo 6,5 % pacientů v placebové skupině oproti 2,8 % ve skupině léčené. Fáze 3 této studie prokázala, že shodné redukce hospitalizací pro covid-19 a úmrtí z jakékoliv příčiny do 29. dne je dosaženo jak při podání dávky 600mg casirivimabu a 600mg imdevimabu (70% relativní redukce), tak při dávce 1200mg casirivimabu a 1200mg imdevimabu (71% relativní redukce). Na základě této skutečnosti změnila FDA autorizaci k použití přípravku v dávce 600mg+600mg, zatímco dávka 1200mg+1200mg již není povolena.

Subkutánní podání 1200 mg casirivimabu/imdevimabu vykazuje účinnost a bezpečnost srovnatelnou s nitrožilní aplikací jak u infikovaných ambulantních pacientů, tak u dosud neinfikovaných, ale nákaze vystavených domácích kontaktů. Neutralizační vlastnosti kombinovaného přípravku jsou u varianty alfa a delta zachovány, proto jej lze při převaze varianty delta v ČR nadále používat.

### **Regdanvimab**

Regdanvimab byl posuzován v multicentrické randomizované studii CT-P59, do které bylo ve fázi 3 zařazeno 1315 osob s mírným či středně závažným covidem-19 vyvolaným alfa variantou SARS-CoV-2, za riziko progresu byl považován věk nad 60 let nebo věk nad 50 let a současně přítomná pneumonie nevyžadující suplementaci kyslíku. Do studie nebyly zařazené osoby imunokompromitované na základě onemocnění či imunosupresivní léčby. MAB musela být podána do 7 dnů od počátku příznaků. V léčené skupině bylo dosaženo 72% relativní redukce hospitalizace nebo smrti u osob v riziku progresu a 70% u celé populace. Na základě předložených dat schválila EMA registraci přípravku pro osoby starší 18 let, kteří nevyžadují suplementární kyslíkovou terapii a jsou ve zvýšeném riziku progresu do těžkého covidu-19. Jedná se o monokomponentní přípravek, u kterého může docházet k vyšší selekci rezistentních mutantů než u přípravků kombinovaných. Účinnost na variantu delta je doložena z neutralizačních testů in vitro a pokusů na zvířatech.

### **Postexpoziční profylaxe**

Doporučení k postexpoziční profylaxi covidu-19 vychází z výsledku fáze 3 klinické studie COV-2069 (NCT04452318) u domácích kontaktů osob s prokázanou infekcí SARS-CoV-2. Při podání 600mg casirivimabu a 600mg imdevimabu subkutánně do 96 hodin od provedení nazofaryngeálního výtěru pro PCR vyšetření infikované osoby bylo u kontaktů takové osoby dosaženo 81% redukce rizika rozvoje symptomatického covidu-19 ve srovnání s placebem a 66% redukce jakékoliv nákazy SARS-CoV-2 (symptomatické nebo asymptomatické) [O'Brien MP]. K postexpoziční profylaxi je doporučena i kombinace bamlanivimabu s etesevimabem, přičemž se vychází z výsledků výše uvedené studie BLAZE-2 (se samotným bamlanivimabem).

### **Pacienti hospitalizovaní pro covid-19**

Monoklonální protilátky zatím nebyly doporučovány pro použití u hospitalizovaných s covidem-19, protože nebyly účinné v případě podání osobám s neznámým sérologickým statusem a byly spojeny se zhoršením zdravotního stavu u pacientů vyžadujících umělou plicní ventilaci. Podle nových informací mohou být přínosné pro séronegativní hospitalizované na oxygenoterapii v počáteční fázi infekce. V britské intervenční studii RECOVERY bylo 9785 hospitalizovaných pacientů randomizováno do skupiny s běžnou péčí plus REGN-COV2 (4000 mg + 4000 mg) nebo skupiny s běžnou péčí. Z toho 3153 (32 %) bylo při vstupu do studie séronegativních,

5272 (54 %) séropozitivních a u 1360 (14 %) nebyla vstupní sérologie známa. K úmrtí do 28 dnů od přijetí do nemocnice došlo u 396 (24 %) z 1633 séronegativních pacientů, kterým byl podán REGN-COV2, a u 451 (30 %) z 1520 séronegativních pacientů, kteří byli léčeni konvenčním způsobem. Rozdíl byl statisticky významný (rate ratio: 0,80; 95% CI 0,70-0,91; p=0,001). Při hodnocení celkové populace a podskupiny séropozitivních pacientů nebyl rozdíl v 28denní úmrtnosti pozorován [Horby PW, 2021].

#### **Literatura:**

Cohen MS, Nirula A, Mulligan MJ, et al BLAZE-2 Investigators. Effect of Bamlanivimab vs Placebo on Incidence of COVID-19 Among Residents and Staff of Skilled Nursing and Assisted Living Facilities: A Randomized Clinical Trial. JAMA 2021;326(1):46-55. doi:10.1001/jama.2021.8828.

Dougan M, Nirula A, Azizad M; BLAZE-1 Investigators. Bamlanivimab plus Etesevimab in Mild or Moderate Covid-19. N Engl J Med. Published online July 14, 2021. doi:10.1056/NEJMoa2102685.

FDA. Fact sheet for healthcare providers: emergency use authorization (EUA) of bamlanivimab. 2021 [online]. [cit. 2021-11- 24]. Dostupné na: <https://www.fda.gov/media/145802/download>.

Gottlieb RL, Nirula A, Chen P, et al. Effect of Bamlanivimab as Monotherapy or in Combination With Etesevimab on Viral Load in Patients With Mild to Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. JAMA 2021;325(7):632-644. doi:10.1001/jama.2021.0202.

Horby PW, Mafham M, Peto L, et al (RECOVERY Collaborative Group). Casirivimab and imdevimab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. medRxiv 2021.06.15.21258542; doi:10.1101/2021.06.15.21258542.

Lundgren JD, Grund B, Barkauskas CE, Holland TL, et al. ACTIV-3/TICO LY-CoV555 Study Group, A Neutralizing Monoclonal Antibody for Hospitalized Patients with Covid-19. N Engl J Med 2021;384(10):905-914. doi: 10.1056/NEJMoa2033130.

O'Brien MP, Forleo-Neto E, Musser BJ, et al. Subcutaneous REGEN-COV Antibody Combination to Prevent Covid-19. N Engl J Med 2021; 385:1184-1195. doi: 10.1056/NEJMoa2109682

Praha, 29.11.2021

MUDr. Dlouhý Pavel, předseda SIL

prof. MUDr. Koziar Vašáková Martina, Ph.D., předsedkyně ČPFS

MUDr. Šonka Petr, předseda SPL

doc. MUDr. Býma Svatopluk, CSc., předseda SVL

prof. MUDr. Richard Češka, CSc., FACP, FEFIM, předseda ČIS

prof. MUDr. Panzner Petr, CSc., předseda ČSAKI

prof. MUDr. Ondřej Viklický, CSc., FERA, předseda SOT

prof. MUDr. Černý Vladimír, Ph.D., FCCM, předseda ČSARIM

doc. MUDr. Martin Balík, Ph.D., EDIC, předseda ČSIM

prof. MUDr. Petr Marusič, Ph.D., předseda ČNS