

MEZIOBOROVÉ STANOVISKO

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

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 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) 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 kombinace casirivimabu s imdevimabem jsou k dispozici doklady o účinnosti v postexpoziční profylaxi u rizikových osob, které byly v úzkém kontaktu s osobou infikovanou SARS-CoV-2. MAB zatím nejsou doporučeny pro použití u hospitalizovaných s covidem-19, protože nebyly účinné v případě podání osobám s neznámým sérologickým statutem 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.

Odborné společnosti, organizátoři, plátcí a poskytovatelé zdravotní péče průběžně sledují výskyt variant SARS-CoV-2 na území ČR, protože zásadně ovlivňuje použitelnost MAB. 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 (brazílská) a B.1.351/beta (jihoafrická), které se ale v době vzniku tohoto stanoviska v ČR prakticky nevyskytují. Kombinace casirivimabu s imdevimabem si zachovávají neutralizační aktivitu proti variantám alpha, beta, gamma, delta (včetně delta + K417N), epsilon, iota, kappa i lambda.

Stanovisko nově zohledňuje výsledky fáze 3 klinické studie COV-2067 (NCT04425629), která potvrdila účinnost casirivimabu s imdevimabem v léčbě mírného a středně závažného covidu-19 nevyžadujícího hospitalizaci a 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%), tak při dávce 1200mg casirivimabu a 1200mg imdevimabu (-71%). Na základě této skutečnosti změnila FDA autorizaci k použití přípravku REGN-COV v dávce 600mg+600mg, zatímco dávka 1200mg+1200mg již není povolena.

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).

Přestože omezené vědecké informace a dosud probíhající klinické studie ještě neumožňují řádnou registraci, byly MAB předběžně autorizovány ke klinickému použití FDA a EMA. V souladu s předchozím mezioborovým stanoviskem a na základě mimořádného rozhodnutí Ministerstva zdravotnictví jsou úspěšně používány také v České republice a prokázaly účinnost v reálné klinické praxi. Vzhledem k novým poznatkům, výskytu nových variant viru a v zájmu široké dostupnosti MAB se výše uvedené odborné společnosti shodly na níže uvedených doporučeních. Podávání casirivimabu s imdevimabem u imunokompromitovaných vysoce rizikových pacientů přijímaných do nemocnice se závažným až kritickým průběhem Covid-19 se bude řešit dalším mezioborovým stanoviskem.

I. Léčebné použití MAB

MAB by měly být poskytnuty všem pacientům s prokázaným mírným a středně těžkým covidem-19, kteří jsou ve vysokém riziku progresu do závažného onemocnění včetně hospitalizace nebo smrti, pokud splňují následující kritéria:

- dospělí a děti starší 12 let vážící alespoň 40 kg
- pozitivita testu na SARS-CoV-2 (antigenní či PCR)
- do 10 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
- vysoké riziko progresu do závažné formy covidu-19 a/nebo hospitalizace, pacient splňuje alespoň jedno z následujících kritérií:
 - index tělesné hmotnosti (BMI) > 35 kg/m²
 - chronické onemocnění ledvin (včetně dialyzovaných osob)
 - chronické onemocnění jater
 - diabetes mellitus
 - primární nebo sekundární imunodeficit
 - imunosupresivní léčba
 - chronické plicní onemocnění v dispenzarizaci (např. chronická obstrukční plicní choroba, intersticiální plicní onemocnění, bronchiální astma, plicní hypertenze, cystická fibróza, obstrukční a centrální spánková apnoe)
 - onkologické nebo hemato-onkologické onemocnění s aktuálně probíhající léčbou
 - trombofilní stav v dispenzární péči
 - neurologická onemocnění ovlivňující dýchání
 - stav po transplantaci solidního orgánu nebo transplantaci kostní dřeně
 - věk ≥ 65 let
 - věk ≥ 55 let a současně alespoň jedno z níže uvedených kritérií: kardiovaskulární onemocnění, hypertenze, chronické respirační onemocnění, index tělesné hmotnosti (BMI) > 30 kg/m²
 - 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), astma nebo jiné chronické respirační onemocnění vyžadující každodenní podání léků
 - jiné individuální rizikové faktory progresu covidu-19 dle posouzení ošetřujícího lékaře a na základě vyhodnocení potenciálního přínosu a rizika.

II. Postexpoziční profylaxe

Casirivimab s imdevimabem by měly být podány všem 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:
- ve vzdálenosti bližší než 2 metry po dobu více než 15 minut
 - přímým fyzickým kontaktem (např. objímání, líbání)
 - jídlem či pitím ze společného nádobí / společně použitým náčiním
 - expozicí respiračním kapénkám či aerosolu infikované osoby (např. kýchání, kašel)
 - v pobytovém zařízení (například v domově seniorů, ve vězení), kde se v blízkosti (na stejném oddělení či úseku) vyskytla infikovaná osoba
 - v lůžkovém zdravotnickém zařízení (včetně lůžek následné péče) v případě pobytu na stejném pokoji s infikovanou osobou
- C) splňují následující kritéria
- dospělí a děti starší 12 let vážící alespoň 40 kg
 - do 4 dnů od posledního kontaktu
 - dlouhodobá prognóza pacienta je vyhodnocena jako příznivá
 - vysoké riziko progresu do závažné formy covidu-19 a/nebo hospitalizace, pacient splňuje alespoň jedno z následujících kritérií:
 - index tělesné hmotnosti (BMI) $> 35 \text{ kg/m}^2$
 - chronické onemocnění ledvin (včetně dialyzovaných osob)
 - chronické onemocnění jater
 - diabetes mellitus
 - primární nebo sekundární imunodeficit
 - imunosupresivní léčba
 - chronické plicní onemocnění v dispenzarizaci (např. chronická obstrukční plicní choroba, intersticiální plicní onemocnění, bronchiální astma, plicní hypertenze, cystická fibróza, obstrukční a centrální spánková apnoe)
 - onkologické nebo hemato-onkologické onemocnění s aktuálně probíhající léčbou
 - trombofilní stav v dispenzární péči
 - neurologická onemocnění ovlivňující dýchání
 - stav po transplantaci solidního orgánu nebo transplantaci kostní dřeně
 - věk > 65 let
 - věk > 55 let a současně alespoň jedno z níže uvedených kritérií: kardiovaskulární onemocnění, hypertenze, chronické respirační onemocnění, index tělesné hmotnosti (BMI) $> 30 \text{ kg/m}^2$
 - 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), astma nebo jiné chronické respirační onemocnění vyžadující každodenní podání léků
 - jiné individuální rizikové faktory progresu covidu-19 dle posouzení ošetřujícího lékaře a na základě vyhodnocení potenciálního přínosu a rizika.

Postexpoziční profylaxe s MAB není náhradou očkování proti covidu-19. MAB nelze použít jako prevenci covidu-19 ve formě preexpoziční profylaxe.

III. 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 a o změnách některých souvisejících zákonů).
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; 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 (nejméně 1 hodinu) nad zdravotním stavem pacienta po aplikaci léčivého přípravku s připraveností k okamžitému léčebnému zásahu v případě vzniku nežádoucí reakce. 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
9. MAB se podávají nitrožilně společně v jednom vaku obvykle ve 100ml 0,9% NaCl po dobu cca 30 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.

Praha, 30.8.2021

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. Panzner Petr, CSc., předseda ČSAKI
prof. MUDr. Robert Lischke, Ph.D., předseda SOK
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