


Autorka: PharmDr. Lubica Slimáková, MPH

# Monoklonálne protilátky na liečbu COVID-19

 V priebehu minulého roka ľudstvo venovalo značné úsilie vývoju vakcín na prevenciu COVID-19 a na zníženie chorobnosti a úmrtnosti infikovaných osôb. Rovnako dôležité je vyvíjať aj liečbu, ktorá môže zabrániť progresii COVID-19 od začiatku infekcie. Ukazuje sa, že monoklonálne protilátky by mohli byť v tomto smere sľubnou nádejou.

■ Momentálne existuje niekoľko schválených spôsobov liečby na COVID-19 u hospitalizovaných pacientov, ale málo pre pacientov, ktorí nie sú dostatočne chorí na to, aby boli hospitalizovaní. Monoklonálne protilátky sú potenciálnou novou liečbou pre ambulantných pacientov s COVID-19, u ktorých je riziko progresie do závažného ochorenia. Prostredníctvom imitácie prirodzenej imunitnej odpovede tela sú dostupné ako liečba na COVID-19.

■ Monoklonálne protilátky *casirivimab*, *imdevimab*, *bamlanivimab* a *etesevimab*, ktoré sú špecificky namierené proti „spike“ proteínu SARS-CoV-2. Sú navrhnuté tak, aby bránili naviazaniu vírusu a jeho vstupu do ľudských buniek. Tieto štyri monoklonálne protilátky sú schopné sa naviazať na „spike“ proteín SARS-CoV-2 na rôzne, ale navzájom sa prekrývajúce miesta na „spike“ proteíne vírusu. To znamená, že ich kombinované použitie (*casirivimab* s *imdevimabom* a *bamlanivimab* s *etesevimabom*) môže mať väčší účinok, ako ich samostatné použitie. Štúdie naznačujú, že skoré podanie monoklonálnych protilátok pacientom s vysokým rizikom progresie do závažného ochorenia, znižuje vírusovú nálož v nosohltane už po 3 dňoch liečby. V štúdiách zahŕňajúcich chorých hospitalizovaných pacientov sa nepreukázala žiadna ďalšia výhoda pre tieto monoklonálne protilátky.

Zrejme to bude spôsobené tým, že v neskorších štádiách ochorenia zohráva u pacienta väčšiu úlohu zápal a koagulopatia než replikácia vírusu.

na ťažkú formu COVID-19. EMA skúma údaje s cieľom poskytnúť harmonizované vedecké stanovisko na úrovni EÚ, aby podporila vnútroštát-

## Monoklonálne protilátky sú terapiou vyvinutou na liečbu vírusových infekcií vrátane COVID-19.

SARS-CoV-2 používa „spike“ proteín, aby sa naviazal na ľudskú bunku a vstúpil do nej, čo mu umožňuje spôsobiť infekciu.



Monoklonálne protilátky sa viažu na „spike“ proteín, bránia vírusu v naviazaní sa na ľudskú bunku a označia ho na zničenie.



Obrázok upravený podľa JAMA. 2021; 325 (10): 1015. doi: 10.1001 / jama.2021.1225

## Európska lieková agentúra (EMA) posudzuje monoklonálne protilátky na liečbu COVID-19

■ EMA v súčasnosti posudzuje dostupné údaje o použití monoklonálnych protilátok *casirivimab*, *imdevimab*, *bamlanivimab* a *etesevimab* na liečbu pacientov s COVID-19, ktorí nevyžadujú prísun kyslíka a sú vystavení vysokému riziku prechodu

ne rozhodovanie o možnom použití protilátok pred vydaním formálneho povolenia.

■ Posudzovanie agentúrou EMA sa začalo s ohľadom na nedávne štúdie, ktoré sa zaoberali účinkami kombinácií *casirivimab/imdevimab* a *bamlanivimab/etesevimab* u ambulantných pacientov s COVID-19, ktorí nepotrebujú terapiu kyslíkom. Predbežné výsledky oboch štúdií naznačujú, že kombinácie týchto liečiv



znižovali vírusovú nálož v nosohltane viac ako placebo a viedli k menšiemu počtu návštev lekára a hospitalizácií súvisiacich s COVID-19.

■ Preskúmania vykonáva Výbor pre lieky na humánne použitie (CHMP) agentúry EMA zodpovedný za otázky týkajúce sa liekov na humánne použitie, ktorý v čo najkratšej možnej lehote vydá vedecké stanovisko. Výbor CHMP vypracováva dve samostatné stanoviská (jedno pre kombináciu kasirivimab/imdevimab a druhé pre bamlanivimab/etesevimab). Vedecké stanoviská sa potom zverejnia pre členské štáty EÚ, ktoré ich môžu brať do úvahy pri rozhodovaní

o použití týchto liekov na vnútroštatnej úrovni pred vydaním formálnych povolení na uvedenie na trh.

### Monoklonálne protilátky pre varianty SARS-CoV-2

■ Nedávno boli zistené nové varianty vírusu SARS-CoV-2. Tieto varianty sa objavujú z dôvodu mutácií v genóme vírusu. Monoklonálne protilátky zostávajú účinné proti novému variantu SARS-CoV-2 s názvom B.1.1.7 (prvýkrát hlásený vo Veľkej Británii). Niektoré mutácie však môžu spôsobiť zmeny v „spike“ proteíne, ktoré by mohli narušiť účinnosť v súčas-

nosti dostupných monoklonálnych protilátok.

### Kto by mal podstúpiť liečbu monoklonálnymi protilátkami?

■ Prvotné dáta naznačujú väčší benefit u vysokorizikových pacientov, vrátane pacientov starších ako 65 rokov, s oslabeným imunitným systémom, alebo s určitými zdravotnými problémami vrátane obezity. Monoklonálne protilátky sú určené pre pacientov, ktorí majú nedávno diagnostikovaný COVID-19, ktorí zároveň nie sú natoľko chorí, aby boli v nemocnici, ale majú určité rizikové faktory závažnej infekcie. Dôležité bude včasné podanie infúzie v priebehu infekcie, preto bude potrebné, aby pacienti vyhľadali lekársku pomoc a podstúpili testy hneď, ako sa u nich objavia príznaky.

■ Vyššie uvedené monoklonálne protilátky môžu byť úspešné aj v prevencii infekcie SARS-CoV-2 ako alternatíva k vakcinácii u ľudí, ktorí sa nemôžu očkovať alebo potrebujú okamžitú profylaxiu pred alebo po expozícii vírusom SARS-CoV-2. Desiatky výskumníkov a spoločností pracujú na ďalších úpravách, ktoré predĺžia in-vivo biologický polčas týchto liekov a umožnia intramuskulárne alebo subkutánne podanie.

### FDA povolilo monoklonálne protilátky na liečbu COVID-19

■ Americký úrad pre kontrolu potravín a liečiv (*Food and Drug Administration – FDA*) vydal 9. februára 2021 povolenie na mimoriadne použitie (*Emergency use authorization – EUA*) pre *bamlanivimab* a *etesevimab* podávané spolu na liečbu mierneho až stredne ťažkého COVID-19 u dospelých a pediatrických pacientov (vo veku 12 rokov alebo starších s hmotnosťou najmenej 40 kilogramov), ktorí majú pozitívny test na SARS-CoV-2 a ktorí sú vystavení vysokému riziku progresie do ťažkej formy COVID-19. Povolené použitie zahŕňa liečbu osôb starších ako 65 rokov alebo osôb trpiacich určitými chronickými zdravotnými problémami.

■ V klinickom skúšaní s pacientmi s COVID-19 s vysokým rizikom progresie ochorenia jedna spoločne podaná intravenózna infúzia *bamlanivimabu* a *etesevimabu* významne znížila potrebu hospitalizácie a počet úmrtí súvisiacich s COVID-19 počas 29 dní sledovania v porovnaní s placebom. Bezpečnosť a účinnosť tejto klinicky skúšanej terapie sa naďalej vyhodnocuje.

■ *Bamlanivimab* a *etesevimab* nie sú povolené pre pacientov, ktorí sú hospitalizovaní kvôli COVID-19 alebo si vyžadujú kyslíkovú terapiu z dôvodu COVID-19. Liečba *bamlanivimabom* a *etesevimabom* sa neskúmala u pacientov hospitalizovaných kvôli COVID-19. Monoklonálne protilátky,

ako sú *bamlanivimab* a *etesevimab*, sa môžu spájať s horšími klinickými výsledkami, keď sa podávajú hospitalizovaným pacientom s COVID-19 vyžadujúcim terapiu vysokým prietokom kyslíka alebo mechanickú ventiláciu.

■ Dňa 9. novembra 2020 FDA vydal EUA pre jednu infúziu 700 mg *bamlanivimabu* na liečbu mierneho až stredne ťažkého COVID-19 u dospelých a určitých pediatrických pacientov. Zatiaľ čo *bamlanivimab* a *etesevimab* podávané spoločne viedli k nižšiemu riziku vzniku rezistentných vírusov počas liečby v porovnaní s *bamlanivimabom* podávaným samostatne, predpokladá sa, že obe liečby budú prínosom pre pacientov s vysokým rizikom progresie ochorenia. V súčasnosti je v rámci EUA k dispozícii ako 700 mg *bamlanivimabu* samotného, tak aj 700 mg *bamlanivimabu* a 1 400 mg *etesevimabu* podávaných spoločne.

■ Čo sa týka potenciálnych vedľajších účinkov boli pri *bamlanivimabe* s alebo bez súbežného podávania *etesevimabu* pozorované závažné a neočakávané nežiaduce udalosti ako je precitlivosť, anafylaxia a reakcie súvisiace s infúziou. Ďalej boli hlásené aj klinické zhoršenia po podaní *bamlanivimabu*, aj keď nie je známe, či tieto udalosti súviseli s užívaním *bamlanivimabu* alebo boli spôsobené progresiou COVID-19. Možné vedľajšie účinky *bamlanivimabu* a *etesevimabu* podávaných spolu zahŕňajú nevoľnosť, závraty, svrbenie a vyrážku.

**Zistenia z klinických štúdií sú podnetné a veľmi sľubné. Ak sa preukáže, že tieto lieky poskytnú spoľahlivú včasnú liečbu ochorenia COVID-19, môžu výrazne zlepšiť zvládanie infekcie. Takáto liečba je logisticky náročná, ale mala by motivovať k včasnému a rýchlemu testovaniu osôb s vysokým rizikom infekcie vírusom SARS-CoV-2. Dá sa potom očakávať, že intervencie brániace progresii COVID-19, znížia chorobnosť a úmrtnosť na infekciu, frekvenciu hospitalizácií a súčasné neúnosné zaťaženie systému zdravotnej starostlivosti.**

#### Zdroje:

1. <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2776307>
2. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-monoclonal-antibodies-treatment-covid-19-0>
3. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-reviewing-data-monoclonal-antibody-use-covid-19>
4. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMe2034495>