

MEZIOBOROVÉ STANOVISKO

k použití přípravku EVUSHELD v preexpoziční profylaxi covidu-19

(31.1.2022)

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 hematologická společnost (ČHS) ČLS JEP

Infekce SARS-CoV-2 je u osob s vrozeným či získaným imunodeficitem spojena s vyšším rizikem závažného průběhu či smrti. Očkování proti covidu-19 je u pacientů užívajících imunosupresivní léčbu méně účinné a imunitní odpověď nemusí být dostatečná. Monoklonální protilátky tixagevimab a cilgavimab obsažené v přípravku EVUSHELD se váží na nepřekrývající se epitopy receptor binding domény (RBD) spike proteinu SARS-CoV-2 a brání vazbě viru na ACE2 receptor hostitelské buňky. Klinické studie prokázaly jejich účinnost v preexpoziční profylaxi covidu-19 u osob ve zvýšeném riziku nákazy a progresu do závažného průběhu nemoci. Zachovávají si účinnost proti variantě omikron.

Výše uvedené odborné společnosti se shodly na následujících doporučeních s cílem zajistit účelné podávání přípravku EVUSHELD v preexpoziční profylaxi u imunokompromitovaných osob v České republice.

I. Preexpoziční profylaxe

Je určena pro imunokompromitované pacienty, kteří 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
- jedná se o osobu bez účinné postvakcinační ochrany, která
 - nebyla očkována plným dávkovacím schématem (včetně posilující nebo dodatečné dávky) NEBO
 - lze předpokládat, že vzhledem k charakteru základního onemocnění nedosáhla dostatečné postvakcinační odpovědi
- pacient není v době aplikace v izolaci ani v karanténě
- bezprostředně před aplikací je proveden antigenní test na covid-19 s negativním výsledkem

II. Indikační skupiny

A. primární nebo sekundární imunodeficit - kategorie vysokého rizika:

- transplantace solidního orgánu
- příjemci T-lymfocytů s chimérickým antigenním receptorem (CAR T-lymfocyty) nebo transplantace kostní dřeně (do 2 let od transplantace nebo na trvající imunosupresivní léčbě)
- hemato-onkologické onemocnění s aktuálně probíhající léčbou
- jiné onkologické onemocnění s aktuálně probíhající myelosupresivní chemoterapií
- biologická terapie zaměřená na B lymfocyty
- závažné primární imunodeficity (jako jsou vrozené agamaglobulinémie, běžný variabilní imunodeficit, Wiskottův-Aldrichův syndrom)

B. primární nebo sekundární imunodeficit - kategorie středního rizika:

- jiná biologická léčba (např. blokátory TNF)
- dlouhodobá terapie kortikosteroidy v denní dávce vyšší než 0,2 mg/kg/den prednisonu (nebo ekvivalentu takové dávky při použití jiného kortikosteroidu), azathioprinem či cyklofosfamidem
- osoby v chronickém dialyzačním programu
- pokročilá HIV infekce (absolutní počet CD4+ lymfocytů <200/mm³)

Podání přípravku EVUSHLED u osoby v indikační skupině B. je možné pouze za současného splnění těchto podmínek:

- byla očkovaná plným dávkovacím schématem včetně posilující nebo dodatečné dávky (neplatí pro osoby, které nebyly očkovány z důvodu kontraindikace - viz manuál MZ ČR pro očkovací místa)
- má laboratorně doloženu séronegativitu protilátek proti S proteinu.

III. Způsob použití přípravku EVUSHELD

1. Přípravek EVUSHELD se podává v dávce 150 mg/1,5 ml tixagevimabu a 150 mg/1,5 ml cilgavimabu ve dvou samostatných po sobě následujících intramuskulárních injekcích. Injekce se aplikují na rozdílná místa, ideálně do hýžděvého svalu na opačných stranách. Injekce mají být aplikovány bezprostředně po natažení. Pokud to není možné, lze je podat nejvýše do 4 hodin (ať už při pokojové teplotě či v chladničce).
2. Dávka není třeba upravovat v těhotenství či při kojení, u seniorů ani u osob s renální insuficiencí (včetně dialýzy). Nejsou známy klinicky významné lékové interakce.
3. Kontraindikací je pouze předchozí vážná hypersenzitivní reakce na jakoukoliv složku přípravku EVUSHELD.
4. Jako jiné nitrosvalové injekce, také EVUSHELD musí být podáván s opatrností osobám s trombocytopenií či s jinou klinicky významnou krvácivou poruchou. Ve výjimečných případech absolutní kontraindikace nitrosvalového podání lze aplikovat intravenózně.
5. O podávání v těhotenství a během kojení není dostatek údajů. Humánní imunoglobuliny IgG1 procházejí placentou k plodu a jsou přítomny v mateřském mléku. Přípravek EVUSHELD by proto měl být v těhotenství a při kojení podáván pouze tehdy, pokud potenciální benefit převáží potenciální riziko.
6. Přípravek nesmí být použit k léčbě covidu-19 ani k postexpoziční profylaxi.
7. Přípravek může být podán nejdříve 14 dnů po aplikaci vakcíny proti covidu-19. Očkování proti covidu-19 je možné s odstupem 6 měsíců od podání přípravku Evusheld, proto by měla vakcinace předcházet podání tohoto přípravku u všech pacientů, u kterých je to možné.
8. V případě pokračující cirkulace viru SARS-CoV-2 v populaci ve variantě citlivé ke kombinaci tixagevimavu s cilgavimabem a trvajících indikací (viz výše) může být aplikace přípravku EVUSHELD opakována nejdříve za 6 měsíců.
9. Použití přípravku EVUSHELD 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).
10. Podání přípravku EVUSHELD indikuje lékař se specializovanou způsobilostí (praktický lékař, ambulantní specialista, lékař v nemocnici).
11. Při aplikaci se postupuje dle SPC a pokynů výrobce.
12. Preexpoziční profylaxe (přípravek EVUSHELD) je podávána v místech, kde je minimalizováno riziko kontaktu s infekcí SARS-CoV-2. Aplikaci provádějí obvykle specializovaná pracoviště, která dispenzarizují imunokompromitované pacienty (transplantační centra, onkologická a hematologická pracoviště, aplikační místa poskytující biologickou léčbu apod.).
13. Aplikace přípravku EVUSHELD zahrnuje:
 - a) odběr anamnézy a klinické vyšetření 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) injekční aplikaci léčivého přípravku,
- d) krátkodobou observaci (obvykle 30 – 60 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

IV. Odborná východiska

Tixagevimab a cilgavimab jsou humánní imunoglobuliny izotypu IgG1 produkované rekombinantní DNA technologií. Aminokyselinovými substituenty (YTE™ technologie, inserce mutací ve třech aminokyselinách CH2 domény těžkého řetězce) je významně prodloužen jejich poločas a současně redukována efektorová funkce protilátek omezením jejich vazby na Fc receptor. Tím je sníženo riziko „antibody-dependent disease enhancement“ (ADDE), kdy virus-specifické protilátky napomáhají vstupu viru do fagocytárních buněk a tím podporují rozvoj infekce či nemoci. Dále je snížena také vazba C1q složky komplementu. Tyto neutralizační monoklonální protilátky se váží současně na nepřekrývající se části receptor binding domény (RBD) virového spike proteinu a blokují tak jeho interakci s humánním receptorem ACE2, vazbě a průniku viru buněčnou membránou hostitelské buňky. Synergistický efekt současného podání dvou monoklonálních protilátek umožňuje použití nižších dávek a snižuje riziko mutací s únikem rezistentních variant SARS-CoV-2.

Po nitrosvalové aplikaci dosahují maximální sérové koncentrace 14. den a jejich biologický poločas je 87,9 resp. 82,9 dne. Sérová koncentrace po 210 dnech od aplikace byla 4000 ng/ml.

V neutralizačním testu na Vero buňkách s použitím původního kmene SARS-CoV-2 byla hodnota EC₅₀ pro kombinaci obou protilátek 10 ng/ml. Neutralizační aktivita u variant Alpha, Delta a Gamma zůstala zachována resp. neklesla více jak 5krát. U varianty Beta je aktivita tixagevimabu snížena 6,3krát, aktivita cilgavimabu shodná. Citlivost varianty omicron je snížena 12 – 30krát, s hodnotou EC₅₀ nepřesahující 277 ng/ml.

V randomizované, dvojitě zaslepené placebem kontrolované studii fáze III s názvem PROVENT byla zkoumána účinnost přípravku EVUSHELD v dávce 300 mg i.m. v preexpoziční profylaxi u neočkovaných osob, které neprodělaly covid-19 a byly séronegativní. Zařazeno bylo 5172 osob starších 18 let ve zvýšeném riziku (věk nad 60 let ve 43 % případů, komorbidita jako např. obezita u 42 % osob, diabetes 14 %, CHOPN 5,3 %, imunokompromitování 3,8 %, nebo zvýšené riziko expozice). K rozvoji symptomatického covidu-19 potvrzeného PCR testem došlo v průběhu 183 dnů po aplikaci u 11/3441 (0,3 %) osob na EVUSHELDu a u 31/1731 (1,8 %) na placebo; s relativní redukcí rizika o 83 % (95 % CI: 66.0, 91.0, p>0,001). K zábraně vzniku jednoho symptomatického covidu-19 bylo tedy nutné podat EVUSHELD 67 osobám. Mezi subjekty, které obdržely EVUSHELD, se nevyskytl žádný případ závažného covidu-19 (s pneumonií či hypoxémií) ve srovnání s 5 takovými případy v placebové skupině.

Studie STORM CHASER zkoumala účinnost přípravku EVUSHELD v dávce 300 mg i.m. v postexpoziční profylaxi u osob recentně exponovaných viru SARS-CoV-2 (do 8 dnů od kontaktu) a neprokázala statisticky významnou redukcí symptomatických případů covidu-19 oproti placebo. U podskupiny účastníků, kteří byli PCR negativní v době randomizace, bylo dosaženo relativní redukce symptomatických případů v sedmi dnech po aplikaci o 51 % (5/715 vs 5/358).

Ve studii TACKLE byli zařazeni pacienti s mírným a středně těžkým covidem-19, kteří nevyžadovali hospitalizaci. Podání přípravku EVUSHELD v dávce 600 mg i.m. do 7 dnů od počátku příznaků vedlo k relativní redukcí rizika hospitalizace a smrti z jakékoliv příčiny v následujících 28 dnech oproti placebo o 50 % (18/407 vs 37/415).

Nežádoucí účinky se zásadně nelišily od placebové skupiny, u pacientů na EVUSHELDu byly častější bolesti hlavy (6% vs 5%) a únava (4% vs 3%). Mezi osobami, které obdržely EVUSHELD ve studii PROVENT, byl oproti placebové skupině častěji hlášen infarkt myokardu, srdeční selhání či arytmie. Nebyl nalezen jasný časový ani kauzální vztah

a postižení byli pacienti s anamnézou nebo rizikovými faktory kardiovaskulárního onemocnění. U těchto osob by proto měl být zvažován poměr rizika a přínosu a měly by být poučeny, že mají v případě známek srdeční příhody ihned vyhledat lékařskou pomoc. V reálné praxi nebyly evidovány projevy kardiální toxicity ani častější tromboembolické komplikace.

Tixagevimab a cilgavimab nejsou vylučovány ledvinami a nejsou metabolizovány cytochromem p450, nejsou proto známé ani očekávané klinicky významné lékové interakce.

Literatura:

Saunders KO. Conceptual approaches to modulating antibody effector functions and circulation half-life. *Front Immunol* 2019;10:1296

Levin M, Ustianowski A, De Wit S, et al. LB5. PROVENT: Phase 3 Study of Efficacy and Safety of AZD7442 (Tixagevimab/Cilgavimab) for Pre-exposure Prophylaxis of COVID-19 in Adults. *Open Forum Infectious Diseases* 2021;Suppl 1:S810-S810

AstraZeneca. Update on AZD7442 STORM CHASER trial in post-exposure prevention of symptomatic COVID-19. <https://www.astrazeneca.com/content/astraz/media-centre/press-releases/2021/update-on-azd7442-storm-chaser-trial.html>. Published online 15.6.2021

AstraZeneca. AZD7442 reduced risk of developing severe COVID-19 or death in TACKLE Phase III outpatient treatment trial. <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2021/azd7442-phiii-trial-positive-in-covid-outpatients.html>. Published online 11.10.2021

AstraZeneca. Evusheld long-acting antibody combination retains neutralising activity against Omicron variant in studies from Oxford and Washington Universities. <https://www.astrazeneca.com/content/astraz/media-centre/press-releases/2021/evusheld-long-acting-antibody-combination-retains-neutralising-activity-against-omicron-variant-in-studies-from-oxford-and-washington-universities.html>. Published online 23.12.2021

Barrière J, Carles M, Audigier-Valette C, et al. Third dose of anti-SARS-CoV-2 vaccine for patients with cancer: Should humoral responses be monitored? A position article. *European Journal of Cancer* 2022;162:182-193

FDA. Fact sheet for healthcare providers: emergency use authorization for EVUSHELD (tixagevimab co-packaged with cilgavimab). <https://www.fda.gov/media/154701/download>. Published online 8.12.2021

Ministerstvo zdravotnictví ČR. Kontraindikace očkování proti onemocnění covid-19 (manuál pro očkovací místa). Dostupné na <https://koronavirus.mzcr.cz/wp-content/uploads/2022/01/Kontraindikace-ockovani-proti-onemocneni-covid-19-manual-pro-ockovaci-mista.pdf>

MUDr. Pavel Dlouhý, předseda SIL

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

MUDr. Petr Šonka, předseda SPL

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

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

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

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

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

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

prof. MUDr. Jiří Mayer, CSc., předseda ČHS