SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 6.

1. NÁZOV LIEKU

Kasirivimab a imdevimab 120 mg/ml koncentrát na infúzny roztok.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá 20 ml injekčná liekovka s kasirivimabom obsahuje 1 332 mg kasirivimabu na 11,1 ml (120 mg/ml) a každá 20 ml injekčná liekovka s imdevimabom obsahuje 1 332 mg imdevimabu na 11,1 ml (120 mg/ml).

Každá 6 ml injekčná liekovka s kasirivimabom obsahuje 300 mg kasirivimabu na 2,5 ml (120 mg/ml) a každá 6 ml injekčná liekovka s imdevimabom obsahuje 300 mg imdevimabu na 2,5 ml (120 mg/ml).

Kasirivimab a imdevimab sú ľudské monoklonálne protilátky podtriedy imunoglobulín G1 (IgG1) vyrobené technológiou rekombinantnej deoxyribonukleovej kyseliny (DNA) v ovariálnych bunkách čínskeho škrečka.

Pomocná látka> <Pomocné látky> so známym účinkom
Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Koncentrát na infúzny roztok.

Číry až mierne opalescenčný a bezfarebný až svetložltý roztok s pH 6,0.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Kasirivimab a imdevimab sú indikované na liečbu potvrdeného ochorenia COVID-19 u pacientov vo veku 12 rokov a starších, ktorí nepotrebujú doplnkovú liečbu kyslíkom z dôvodu COVID-19 a ktorí majú vysoké riziko progresie do závažnej formy COVID-19.

Rizikové faktory môžu zahŕňať, ale nie výhradne:
- pokročilý vek,
- obezitu,
- kardiovaskulárne ochorenie vrátane hypertenzie,
- chronické ochorenie pľúc vrátane astmy,
- diabetes mellitus 1. typu alebo 2. typu,
- chronické ochorenie obličiek vrátane potreby dialyzačnej liečby,
- chronické ochorenie pečene,
- stavy spojené s imunosupresiou, na základe úsudku predpisujúcich lekárov. Príklady zahŕňajú: protinádorovú liečbu, transplantáciu kostnej drene alebo orgánov, imunodeficiencie,

infekciu HIV (ak je nedostatočne kontrolovaná alebo ak sú prítomné nálezy svedčiace o AIDS), kosáčikovitú anémiu, talasémiu a dlhodobé používanie liekov, ktoré oslabujú imunitný systém.

Obmedzenie použitia u pacientov so závažnou formou COVID-19
Monoklonálne protilátky, akými sú kasirivimab a imdevimab, sa môžu spájať s horšími klinickými výsledkami, keď sú podávané hospitalizovaným pacientom s COVID-19, ktorí potrebujú dodávku kyslíka pomocou zariadenia s vysokým prietokom alebo mechanickú ventiláciu.

4.2 Dávkovania a spôsob podávania

Liečbu kasirivimabom a imdevimabom musí začať a monitorovať kvalifikovaný poskytovateľ zdravotnej starostlivosti. Liečba má byť podávaná v prostredí, kde je možné zvládnuť reakciu na infúziu/alergickú reakciu.

Kasirivimab a imdevimab musia byť podané spolu formou jednorazovej intravenóznej infúzie.

Dávkovanie
Odporúčaná dávka kasirivimabu a imdevimabu je:

- 600 mg kasirivimabu a 600 mg imdevimabu, podaných spolu formou jednorazovej intravenóznej infúzie (pozri tabuľku 9)

  ALEBO

- 1 200 mg kasirivimabu a 1 200 mg imdevimabu, podaných spolu formou jednorazovej intravenóznej infúzie (pozri tabuľku 10).

Výsledky klinického skúšania fázy 3 týkajúce sa účinnosti a bezpečnosti boli pri obidvoch dávkach konzistentné (pozri časť 4.8 a časť 5.1). Ak nie dostupné balenie s dávkou 600 mg/600 mg, je možné použiť alternatívnu odporúčaná dávku 1 200 mg/1 200 mg.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek
U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávkovania (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene
U pacientov s poruchou funkcie pečene nebola farmakokinetika kasirivimabu a imdevimabu hodnotená. Nie je známe, či je u pacientov s poruchou funkcie pečene vhodná úprava dávkovania (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia
Bezpečnosť a účinnosť kasirivimabu a imdevimabu u detí mladších ako 12 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje. U pediatrických pacientov, ktorí sú vo veku 12 rokov a starší, sa neodporúča žiadna úprava dávkovania (pozri časť 5.2).

Spôsob podávania
Kasirivimab a imdevimab sa podávajú intravenóznou infúziou. Nepodávajte formou intramuskulárnej (i.m.) injekcie alebo subkutánnej (s.c.) injekcie.

Pokyny na riedenie kasirivimabu a imdevimabu pred podaním, pozri časť 6.6.

Podajte kasirivimab a imdevimab formou intravenóznej infúzie cez intravenóznu hadičku obsahujúcu sterilný, zabudovaný (*in-line*) alebo prídavný (*add-on*) 0,2 mikrometrový filter.

Ak u pacienta vzniknú akékoľvek prejavy reakcií súvisiacich s infúziou alebo iné nežiaduce udalosti, rýchlosť podávania infúzie sa môže spomaliť alebo sa jej podávanie môže prerušiť. Pacienti majú byť sledovaní počas podávania infúzie a aspoň jednu hodinu po skončení infúzie (pozri časť 4.4).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na kasirivimab alebo imdevimab alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť
Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Precitlivenosť vrátane reakcií súvisiacich s infúziou
V súvislosti s podávaním kasirivimabu a imdevimabu boli hlásené závažné reakcie z precitlivenosti vrátane anafylaxie. Ak sa vyskytnú prejavy alebo príznaky klinicky významnej reakcie z precitlivenosti alebo anafylaxie, ihneď ukončite podávanie lieku a začnite vhodnú medikamentóznu liečbu a/alebo podpornú liečbu.

V súvislosti s podávaním kasirivimabu a imdevimabu boli pozorované reakcie súvisiace s infúziou. Tieto reakcie môžu byť závažné alebo život ohrozujúce. Prejavy a príznaky reakcií súvisiacich s infúziou môžu zahŕňať, ale nie výhradne, horúčku, dýchacie ťažkosti, zníženú saturáciu krvi kyslíkom, zimnicu, nauzeu, arytmiu (napr. atriálnu fibriláciu, tachykardiu, bradykardiu), bolesť na hrudníku alebo nepríjemný pocit v oblasti hrudníka, slabosť, zmenený duševný stav, bolesť hlavy, bronchospazmus, hypotenziu, hypertenziu, angioedém, podráždenie hrdla, vyrážku vrátane urtikárie, pruritus, myalgiu, závrat, únavu a diaforézu. Ak sa vyskytne reakcia súvisiaca s infúziou, zvážte spomalenie alebo zastavenie podávania infúzie a podajte vhodné lieky a/alebo podpornú liečbu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie. Kasirivimab a imdevimab sú monoklonálne protilátky, ktoré nie sú vylučované obličkami ani metabolizované enzýmami cytochrómu P450; preto nie sú pravdepodobné interakcie pri súbežnom podávaní liekov, ktoré sú vylučované obličkami alebo ktoré sú substrátmi, induktormi alebo inhibítormi enzýmov cytochrómu P450.

Imunitná odpoveď
Interakcia s očkovacími látkami proti ochoreniu COVID-19 nebola skúmaná, a preto sa nedá vylúčiť.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita
K dispozícii je obmedzené množstvo údajov o použití kasirivimabu a imdevimabu u gravidných žien. Štúdie reprodukčnej toxicity na zvieratách sa neuskutočnili, avšak v štúdii skríženej reaktivity s tkanivami, v ktorej boli použité aj tkanivá ľudského plodu, sa nezistila žiadna klinicky závažná väzba kasirivimabu a imdevimabu (pozri časť 5.3). Je známe, že ľudské protilátky podtriedy imunoglobulín G1 (IgG1) prechádzajú placentárnou bariérou; preto existuje možnosť prechodu kasirivimabu a imdevimabu z matky na vyvíjajúci sa plod. Nie je známe, či sa tento potenciálny prechod kasirivimabu a imdevimabu premietne do prínosu alebo rizika liečby pre vyvíjajúci sa plod. Kasirivimab a imdevimab sa majú používať počas gravidity, iba ak možný prínos prevyšuje možné riziko pre matku a plod, berúc do úvahy všetky súvisiace zdravotné aspekty.

Dojčenie
K dispozícii nie sú žiadne údaje o prítomnosti kasirivimabu a/alebo imdevimabu v ľudskom mlieku alebo v zvieracom mlieku, o ich účinkoch na dojčené dieťa alebo o ich účinkoch na tvorbu mlieka. Je známe, že matkine IgG protilátky sú prítomné v ľudskom mlieku. Pri zohľadňovaní prínosov dojčenia pre vývin a zdravie dieťaťa je tiež potrebné vziať do úvahy klinickú potrebu kasirivimabu a imdevimabu u matky a akékoľvek možné nežiaduce účinky u dojčeného dieťaťa, vyplývajúce z liečby kasirivimabom a imdevimabom alebo zo základného ochorenia matky. Dojčiace ženy s COVID-19 majú dodržiavať opatrenia, ktoré sú v súlade s klinickými odporúčaniami, aby predišli expozícii dojčaťa ochoreniu COVID-19.

Fertilita
Neuskutočnili sa žiadne štúdie fertility.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Kasirivimab a imdevimab nemajú žiadny alebo majú zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu
V klinických skúšaniach zahŕňajúcich zdravých dobrovoľníkov a pacientov bolo intravenózne podaným kasirivimabom a imdevimabom liečených celkovo viac ako 13 000 osôb.

Bezpečnostný profil kasirivimabu a imdevimabu je založený na analýzach údajov z R10933-10987-COV-2067, čo je randomizované, dvojito zaslepené, placebom kontrolované klinické skúšanie fázy 1/2 (n = 799) a fázy 3 (n = 5 531) u ambulantných (nehospitalizovaných) dospelých s príznakmi miernej až stredne závažnej formy COVID-19, u ktorých bol prvý pozitívny výsledok testu na infekciu vírusom SARS-CoV-2 stanovený zo vzorky odobratej v priebehu 3 dní pred začiatkom skúšanej liečby (t. j. pred podaním infúzie).

Údaje z fázy 3
Osoby boli liečené jednorazovou infúziou 1 200 mg dávky (600 mg kasirivimabu a 600 mg imdevimabu) (n = 827), alebo 2 400 mg dávky (1 200 mg kasirivimabu a 1 200 mg imdevimabu) (n = 1 849), alebo 8 000 mg dávky (4 000 mg kasirivimabu a 4 000 mg imdevimabu) (n = 1 012), alebo placeba (n = 1 843). Počas štúdie boli aktívne zisťované iba nasledovné nežiaduce udalosti: reakcie súvisiace s infúziou a reakcie z precitlivenosti stredne závažnej alebo vyššej intenzity, všetky závažné nežiaduce udalosti (*serious adverse events*, SAE) a akákoľvek nežiaduca udalosť súvisiaca s liečbou, ktorá viedla k návšteve kvôli lekárskej starostlivosti (*medically attended visits*, MAV), až do 29. dňa.

Závažné nežiaduce udalosti boli hlásené u 9 osôb (1,1 %) v skupine s 1 200 mg dávkou kasirivimabu a imdevimabu, u 24 osôb (1,3 %) v skupine s 2 400 mg dávkou kasirivimabu a imdevimabu, u 17 osôb (1,7 %) v skupine s 8 000 mg dávkou kasirivimabu a imdevimabu a u 74 osôb (4,0 %) v skupine s placebom. Väčšina SAE súvisela s COVID-19 a jeho komplikáciami. Fatálne udalosti sa vyskytli u celkovo 5 pacientov (0,3 %) v skupine s placebom a u 1 pacienta (0,1 %) v každej skupine s kasirivimabom a imdevimabom. Žiadna z fatálnych udalostí sa nepovažovala za súvisiacu so skúšanou liečbou. Kasirivimab a imdevimab nie sú odporúčané v 8 000 mg dávke (4 000 mg kasirivimabu a 4 000 mg imdevimabu).

Údaje z fázy 1/2
Ďalšie údaje o bezpečnosti z časti klinického skúšania predstavujúcej fázu 1/2 sa týkali osôb, ktoré boli liečené jednorazovou infúziou 2 400 mg dávky (1 200 mg kasirivimabu a 1 200 mg imdevimabu) (n = 258), alebo 8 000 mg dávky (4 000 mg kasirivimabu a 4 000 mg imdevimabu) (n = 260), alebo placeba (n = 262). Počas štúdie boli aktívne zisťované iba nasledovné nežiaduce udalosti: reakcie súvisiace s infúziou a reakcie z precitlivenosti stredne závažnej alebo vyššej intenzity vyskytujúce sa až do 29. dňa, všetky závažné nežiaduce udalosti (SAE); a iba vo fáze 1 sa zisťovali všetky nežiaduce udalosti 3. a 4. stupňa závažnosti, ktoré sa objavili počas liečby.

Závažné nežiaduce udalosti boli hlásené u 4 osôb (1,6 %) v skupine s 2 400 mg dávkou kasirivimabu a imdevimabu, u 2 osôb (0,8 %) v skupine s 8 000 mg dávkou kasirivimabu a imdevimabu a u 6 osôb (2,3 %) v skupine s placebom. Žiadna SAE sa nepovažovala za súvisiacu so skúšaným liekom. SAE, ktoré boli hlásené ako nežiaduce udalosti 3. alebo 4. stupňa, boli pneumónia, hyperglykémia, nauzea a vracanie (pri 2 400 mg dávke kasirivimabu a imdevimabu), črevná obštrukcia a dyspnoe (pri 8 000 mg dávke kasirivimabu a imdevimabu) a COVID-19, pneumónia a hypoxia (pri placebe). Kasirivimab a imdevimab nie sú odporúčané v 8 000 mg dávke (4 000 mg kasirivimabu a 4 000 mg imdevimabu).

Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií
V tabuľke 1 sú uvedené nežiaduce reakcie podľa triedy orgánových systémov a frekvencie s použitím nasledovnej konvencie: veľmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100); zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000); veľmi zriedkavé (< 1/10 000); neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 1: Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduca reakcia
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Menej časté	Reakcie súvisiace s infúziou[1]

[1] Príznaky hlásené ako reakcie súvisiace s infúziou (*infusion-related reactions*, IRR) sú opísané nižšie v odseku „Precitlivenosť vrátane anafylaxie a reakcií súvisiacich s infúziou“. Údaje o výskyte IRR pri 1 200 mg dávke, 2 400 mg dávke a 8 000 mg dávke boli združené.

Opis vybraných nežiaducich reakcií
Precitlivenosť vrátane anafylaxie a reakcií súvisiacich s infúziou
V klinickom programe bola hlásená jedna anafylaktická reakcia. Táto nežiaduca udalosť sa objavila v priebehu 1 hodiny od skončenia infúzie a vyžadovala liečbu adrenalínom. Táto nežiaduca udalosť odznela.

V časti klinického skúšania predstavujúcej fázu 3 boli reakcie súvisiace s infúziou 2. alebo vyššieho stupňa závažnosti hlásené u 2 osôb (0,2 %) v skupine s 1 200 mg dávkou (600 mg kasirivimabu a 600 mg imdevimabu), u 1 osoby (0,1 %) v skupine s 2 400 mg dávkou (1 200 mg kasirivimabu a 1 200 mg imdevimabu) a u 3 osôb (0,4 %) v skupine s 8 000 mg dávkou (4 000 mg kasirivimabu a 4 000 mg imdevimabu). Tieto prípady reakcií súvisiacich s infúziou boli stredne závažné a zahŕňali nauzeu, závrat, bolesť hlavy, hyperhidrózu, hyporeaktivitu (zníženú úroveň reakcií) na podnety, vyrážku a vracanie. V skupine s placebom bola hlásená jedna reakcia z precitlivenosti (urtikária).

V časti klinického skúšania predstavujúcej fázu 1/2 boli reakcie súvisiace s infúziou 2. alebo vyššieho stupňa závažnosti hlásené u 4 osôb (1,5 %) v skupine s 8 000 mg dávkou (4 000 mg kasirivimabu a 4 000 mg imdevimabu). Tieto prípady reakcií súvisiacich s infúziou boli stredne závažné a zahŕňali pyrexiu, zimnicu, urtikáriu, pruritus, bolesť brucha a návaly tepla. V skupine s placebom bola hlásená jedna reakcia súvisiaca s infúziou (nauzea) a v skupine s 2 400 mg dávkou (1 200 mg kasirivimabu a 1 200 mg imdevimabu) neboli hlásené žiadne reakcie súvisiace s infúziou.

Celkovo, vo fázach 1/2 a 3, u troch osôb, ktoré dostali 8 000 mg dávku kasirivimabu a imdevimabu, a u jednej osoby, ktorá dostala 2 400 mg dávku kasirivimabu a imdevimabu, viedli reakcie súvisiace s infúziou (urtikária, pruritus, návaly tepla, pyrexia, dýchavičnosť, pocit tiesne na hrudníku, nauzea, vracanie) k trvalému ukončeniu podávania infúzie. Všetky nežiaduce udalosti odzneli (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie
Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná ul. 11, SK-825 08 Bratislava 26, Tel: + 421 2 507 01 206, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk. Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie o nežiaducich účinkoch. Formulár na elektronické podávanie hlásení: https://portal.sukl.sk/eskadra/.

4.9 Predávkovanie

Nie sú skúsenosti s akútnym predávkovaním kasirivimabom a imdevimabom u ľudí. V klinických skúšaniach boli podávané dávky až do 8 000 mg (4 000 mg kasirivimabu a 4 000 mg imdevimabu, čo je viac ako 6-násobok najnižšej odporúčanej dávky) bez toho, že by sa vyskytla toxicita limitujúca dávku. Liečba predávkovania má pozostávať zo všeobecných podporných opatrení vrátane monitorovania vitálnych funkcií a sledovania klinického stavu pacienta. K dispozícii nie je špecifické antidotum pri predávkovaní kasirivimabom a imdevimabom.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Kasirivimab:
Farmakoterapeutická skupina: zatiaľ nepridelená. ATC kód: zatiaľ nepridelený.

Imdevimab:
Farmakoterapeutická skupina: zatiaľ nepridelená. ATC kód: zatiaľ nepridelený.

Mechanizmus účinku
Kasirivimab a imdevimab sú kombináciou dvoch rekombinantných ľudských monoklonálnych protilátok podtriedy IgG1, ktoré nemajú modifikovanú Fc oblasť, pričom obidve tieto protilátky sú zacielené na „spike“ proteín (t. j. povrchový glykoproteín výbežkov resp. proteín S) vírusu SARS-CoV-2. Kasirivimab a imdevimab (podané spolu) vykazujú neutralizačnú aktivitu pri koncentrácii 31,0 pmol/l (0,005 µg/ml), ktorá zaisťuje inhibíciu 50 % vírusovej infekcie v plak-redukčnom neutralizačnom teste (PRNT50). Kasirivimab a imdevimab sa viažu na neprekrývajúce sa epitopy receptor-viažucej domény (*receptor binding domain*, RBD) „spike“ proteínu. Blokovanie interakcie medzi „spike“ proteínom a angiotenzín-konvertujúcim enzýmom 2 (*angiotensin-converting enzyme 2*, ACE2) vedie k inhibícii infekcie hostiteľských buniek.

Antivírusová aktivita
V teste neutralizácie vírusu SARS-CoV-2 vykonanom na bunkách Vero-E6, kasirivimab, imdevimab a kasirivimab a imdevimab (podané spolu) neutralizovali vírus SARS-CoV-2 (izolát USA-WA1/2020) pri koncentrácii 37,4 pmol/l (0,006 µg/ml), 42,1 pmol/l (0,006 µg/ml) a 31,0 pmol/l (0,005 µg/ml), v uvedenom poradí, ktorá zaistila inhibíciu 50 % vírusovej infekcie v plak-redukčnom neutralizačnom teste (PRNT50).

Účinok kasirivimabu a imdevimabu v podmienkach *in vivo* bol hodnotený na opiciach druhu makak rhesus a sýrskych/zlatých škrečkoch. Terapeutické podanie kasirivimabu a imdevimabu v dávke 25 mg/kg alebo 150 mg/kg makakom rhesus, ktoré boli infikované vírusom SARS-CoV-2, viedlo k rýchlejšiemu vymiznutiu (klírensu) vírusu vo vzorkách z výteru z nazofaryngu a z výteru z ústnej dutiny, ako aj k zmierneniu patologického nálezu na pľúcach, v porovnaní so zvieratami liečenými

placebom. Terapeutické podanie kasirivimabu a imdevimabu v dávke 5 mg/kg a v dávke 50 mg/kg škrečkom, ktoré boli infikované vírusom SARS-CoV-2, bolo terapeuticky prospešné, čo sa preukázalo obmedzeným úbytkom telesnej hmotnosti v porovnaní so zvieratami liečenými placebom.

Antivírusová rezistencia

Existuje potenciálne riziko zlyhania liečby z dôvodu vzniku variantov vírusu, ktoré sú rezistentné na kasirivimab a imdevimab podané spolu. Predpisujúci lekári majú pri zvažovaní možností liečby vziať do úvahy prevalenciu variantov vírusu SARS-CoV-2 v ich oblasti, ak sú údaje o prevalencii dostupné.

Únikové varianty boli identifikované po dvoch pasážovaniach rekombinantného vírusu vezikulárnej stomatitídy (VSV) kódujúceho „spike“ proteín vírusu SARS-CoV-2 v bunkovej kultúre za prítomnosti samotného kasirivimabu alebo samotného imdevimabu, ale nie po dvoch pasážovaniach za prítomnosti kasirivimabu spolu s imdevimabom. Varianty, ktoré vykazovali zníženú citlivosť na samotný kasirivimab, zahŕňali varianty so substitúciami aminokyselín v „spike“ proteíne K417E (182-násobne znížená citlivosť), K417N (7-násobne znížená citlivosť), K417R (61-násobne znížená citlivosť), Y453F (> 438-násobne znížená citlivosť), L455F (80-násobne znížená citlivosť), E484K (25-násobne znížená citlivosť), F486V (> 438-násobne znížená citlivosť) a Q493K (> 438-násobne znížená citlivosť). Varianty, ktoré vykazovali zníženú citlivosť na samotný imdevimab, obsahovali substitúcie K444N (> 755-násobne znížená citlivosť), K444Q (> 548-násobne znížená citlivosť), K444T (> 1 033-násobne znížená citlivosť) a V445A (548-násobne znížená citlivosť). Varianty, ktoré vykazovali zníženú citlivosť na kasirivimab spolu s imdevimabom, obsahovali substitúcie K444T (6-násobne znížená citlivosť) a V445A (5-násobne znížená citlivosť).

V neutralizačných testoch so pseudotypmi VSV, vytvorenými za použitia 39 rôznych variantov „spike“ proteínu identifikovaných v cirkulujúcom víruse SARS-CoV-2, varianty so zníženou citlivosťou na samotný kasirivimab zahŕňali varianty so substitúciami Q409E (4-násobne znížená citlivosť), G476S (5-násobne znížená citlivosť) a S494P (5-násobne znížená citlivosť), a varianty so zníženou citlivosťou na samotný imdevimab zahŕňali variant so substitúciou N439K (463-násobne znížená citlivosť). Ďalšie substitúcie, ktoré boli skúmané v testoch so pseudovírusmi a ktoré vykazovali zníženú citlivosť na samotný kasirivimab, zahŕňali substitúcie E484Q (9-násobne znížená citlivosť) a Q493E (446-násobne znížená citlivosť). Kasirivimab spolu s imdevimabom si zachovali účinnosť voči všetkým testovaným variantom.

Kasirivimab a imdevimab, samostatne a spolu, si zachovali neutralizačnú aktivitu proti pseudovírusu vykazujúcemu všetky substitúcie v „spike“ proteíne zistené pri línii B.1.1.7 (pôvodom z Veľkej Británie) a proti pseudovírusu vykazujúcemu iba substitúciu N501Y zistenú pri línii B.1.1.7 a pri ďalších cirkulujúcich líniách (tabuľka 2). Kasirivimab spolu s imdevimabom si zachovali neutralizačnú aktivitu proti jednotlivým pseudovírusom vykazujúcim buď všetky substitúcie v „spike“ proteíne, alebo samostatné substitúcie K417N, E484K alebo N501Y, zistené pri línii B.1.1351 (pôvodom z Južnej Afriky), a proti pseudovírusu vykazujúcemu kombináciu K417T+E484K zistenú pri línii P.1 (pôvodom z Brazílie), i keď samotný kasirivimab, ale nie imdevimab, mal zníženú aktivitu proti pseudovírusu vykazujúcemu K417N alebo E484K, ako je spomenuté vyššie. Substitúcia E484K je zistená aj pri línii B.1.526 (pôvodom z New Yorku). Kasirivimab a imdevimab, samostatne a spolu, si zachovali neutralizačnú aktivitu proti pseudovírusu so substitúciou L452R zistenou pri líniách B.1.427/B.1.429 (pôvodom z Kalifornie).

Tabuľka 2 Údaje z neutralizačných testov so pseudovírusmi týkajúce sa variantov SARS-CoV-2 so substitúciami pri použití kasirivimabu spolu s imdevimabom

Línia so substitúciou v „spike“ proteíne	Kľúčové skúmané substitúcie	Zníženie citlivosti v násobkoch
B.1.1.7 (pôvodom z Veľkej Británie)	N501Y[a]	žiadna zmena[c]
B.1.351 (pôvodom z Južnej Afriky)	K417N, E484K, N501Y[b]	žiadna zmena[c]
P.1 (pôvodom z Brazílie)	K417T + E484K	žiadna zmena[c]
B.1.427/B.1.429 (pôvodom z Kalifornie)	L452R	žiadna zmena[c]
B.1.526 (pôvodom z New Yorku)[d]	E484K	žiadna zmena[c]

[a] Testovaný bol pseudovírus exprimujúci „spike“ proteín variantu v plnej dĺžke. V porovnaní so „spike“ proteínom divokého (nezmutovaného) vírusu sa v „spike“ proteíne variantu nachádzajú nasledovné zmeny: del69-70, del145, N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, D1118H.
[b] Testovaný bol pseudovírus exprimujúci „spike“ proteín variantu v plnej dĺžke. V porovnaní so „spike“ proteínom divokého (nezmutovaného) vírusu sa v „spike“ proteíne variantu nachádzajú nasledovné zmeny: D80Y, D215Y, del241-243, K417N, E484K, N501Y, D614G, A701V.
[c] Žiadna zmena: < 2-násobné zníženie citlivosti.
[d] Nie všetky izoláty z línie pochádzajúcej z New Yorku prechovávajú substitúciu E484K (podľa údajov k februáru 2021).

Nie je známe, ako údaje o pseudovírusoch korelujú s klinickými výsledkami.

Predbežné údaje z klinického skúšania R10933-10987-COV-2067 ukázali, že iba jeden variant (so substitúciou G446V) sa vyskytol na úrovni ≥ 15 % alelickej frakcie a bol detegovaný u 3/66 osôb, u ktorých boli k dispozícii údaje zo sekvenovania nukleotidov v jednom časovom bode (a to v čase zaradenia do štúdie u jednej osoby zo skupiny s placebom a jednej osoby zo skupiny s 2 400 mg dávkou kasirivimabu a imdevimabu a na 25. deň u jednej osoby zo skupiny s 8 000 mg dávkou kasirivimabu a imdevimabu). Variant so substitúciou G446V mal v neutralizačnom teste so pseudočasticami VSV 135-násobne zníženú citlivosť na imdevimab v porovnaní s divokým (nezmutovaným) vírusom, ale zachoval si citlivosť na samotný kasirivimab a na kasirivimab spolu s imdevimabom.

Je možné, že varianty súvisiace s rezistenciou na kasirivimab spolu s imdevimabom môžu vykazovať skríženú rezistenciu na iné monoklonálne protilátky, ktoré sú zacielené na receptor-viažucu doménu vírusu SARS-CoV-2. Klinický dopad nie je známy.

Oslabenie imunitnej odpovede
Existuje teoretické riziko, že podanie protilátky môže oslabiť endogénnu imunitnú odpoveď na SARS-CoV-2 a zvýšiť náchylnosť pacientov na reinfekciu.

Farmakodynamické účinky
Klinické skúšanie R10933-10987-COV-2067 hodnotilo kasirivimab a imdevimab v dávkach až 6,66-násobne vyšších ako je najnižšia odporúčaná dávka (600 mg kasirivimabu a 600 mg imdevimabu; 1 200 mg kasirivimabu a 1 200 mg imdevimabu; 4 000 mg kasirivimabu a 4 000 mg imdevimabu) u ambulantných pacientov s COVID-19. Zistila sa plochá krivka vyjadrujúca vzťah dávka-odpoveď (t. j. závislosť odpovede na liečbu od veľkosti dávky) z hľadiska účinnosti pri všetkých dávkach kasirivimabu a imdevimabu, a to na základe vírusovej záťaže a klinických výsledkov.

Klinická účinnosť a bezpečnosť
Údaje sú založené na analýzach údajov z klinického skúšania fázy 1/2/3 s adaptívnym dizajnom, označeného ako R10933-10987-COV-2067. R10933-10987-COV-2067 je randomizované, dvojito zaslepené, placebom kontrolované klinické skúšanie skúmajúce kasirivimab spolu s imdevimabom pri liečbe dospelých osôb s miernou až stredne závažnou formou COVID-19 (osoby s príznakmi COVID-19, ktoré nie sú hospitalizované). Do klinického skúšania boli zaradené dospelé osoby, ktoré neboli hospitalizované a mali minimálne 1 alebo viac príznakov COVID-19, ktorých závažnosť bola aspoň mierna. Liečba sa začala do 3 dní od získania pozitívneho výsledku testu na infekciu vírusom SARS-CoV-2.

Údaje z fázy 3 zo štúdie R10933-10987-COV-2067
V časti klinického skúšania predstavujúceho fázu 3 bolo 4 567 osôb randomizovaných na podanie jednorazovej intravenóznej (i.v.) infúzie 1 200 mg dávky (600 mg kasirivimabu a 600 mg imdevimabu) (n = 838), alebo 2 400 mg dávky (1 200 mg kasirivimabu a 1 200 mg imdevimabu) (n = 1 529), alebo 8 000 mg dávky (4 000 mg kasirivimabu a 4 000 mg imdevimabu) (n = 700), alebo placeba (n = 1 500). Dve dávky kasirivimabu a imdevimabu použité na začiatku fázy 3 boli 8 000 mg a 2 400 mg; na základe analýz účinnosti z fázy 1/2, ktoré preukázali, že dávky 8 000 mg a 2 400 mg sú z hľadiska účinnosti podobné, bol protokol pre fázu 3 upravený tak, aby boli dávky 2 400 mg a 1 200 mg porovnané s placebom a aby boli údaje získané pri 8 000 mg dávke spracované pomocou deskriptívnej analýzy. Porovnania sa uskutočnili medzi pacientmi randomizovanými na špecifické dávky kasirivimabu a imdevimabu a pacientmi, ktorí boli v rovnakom čase randomizovaní na placebo.

Na začiatku štúdie bol medián veku osôb 50 rokov (pričom 14 % osôb bolo vo veku 65 rokov alebo starších), 52 % osôb bolo žien, 84 % bolo belošského pôvodu, 36 % bolo hispánskeho alebo latinskoamerického pôvodu a 5 % bolo černošského pôvodu; všetky osoby mali 1 alebo viac rizikových faktorov pre závažnú formu COVID-19. Medián trvania príznakov bol 3 dni; priemerná vírusová záťaž bola 6,69 $\log_{10}$ kópií/ml pri zaradení do štúdie. Demografické charakteristiky a charakteristiky ochorenia na začiatku štúdie boli medzi liečebnými skupinami s kasirivimabom a imdevibom a s placebom dobre vyvážené.

Primárnym cieľovým ukazovateľom bol percentuálny podiel osôb, u ktorých sa vyskytla ≥ 1 hospitalizácia v súvislosti s COVID-19 alebo úmrtie z akejkoľvek príčiny až do 29. dňa, a to u osôb, ktoré mali pri randomizácii pozitívny výsledok testu na prítomnosť SARS-CoV-2 stanovený metódou kvantitatívnej polymerázovej reťazovej reakcie s reverznou transkripciou (RT-qPCR) zo vzorky z výteru z nazofaryngu (NF) a aspoň jeden rizikový faktor pre závažnú formu COVID-19, t. j. modifikovaný celý súbor určený pre analýzu (*modified full analysis set*, mFAS). Vo fáze 3 sa v mFAS udalosti vyskytli u 7 (1,0 %) osôb liečených 1 200 mg dávkou kasirivimabu a imdevimabu v porovnaní s 24 (3,2 %) osobami, ktoré boli v rovnakom období randomizované na placebo, čím sa preukázalo 70,4 % zníženie počtu pacientov, u ktorých sa vyskytla hospitalizácia v súvislosti s COVID-19 alebo úmrtie z akejkoľvek príčiny ($p < 0,0024$); udalosti sa vyskytli u 18 (1,3 %) osôb liečených 2 400 mg dávkou kasirivimabu a imdevimabu v porovnaní so 62 (4,6 %) osobami randomizovanými na placebo, čím sa preukázalo 71,3 % zníženie v porovnaní s placebom (kasirivimab a imdevimab 1,3 % vs placebo 4,6 %, $p < 0,0001$). Pri jednotlivých dávkach boli pozorované konzistentné účinky, čo svedčí o tom, že účinok nezávisí od veľkosti dávky (pozri tabuľku 3). Výsledky boli konzistentné naprieč podskupinami pacientov, ktoré boli zadefinované podľa vírusovej záťaže alebo sérologického stavu pri zaradení do štúdie (pozri graf 1). Prínos v porovnaní s placebom bol pozorovaný už od 2. dňa (pozri graf 2 a graf 3).

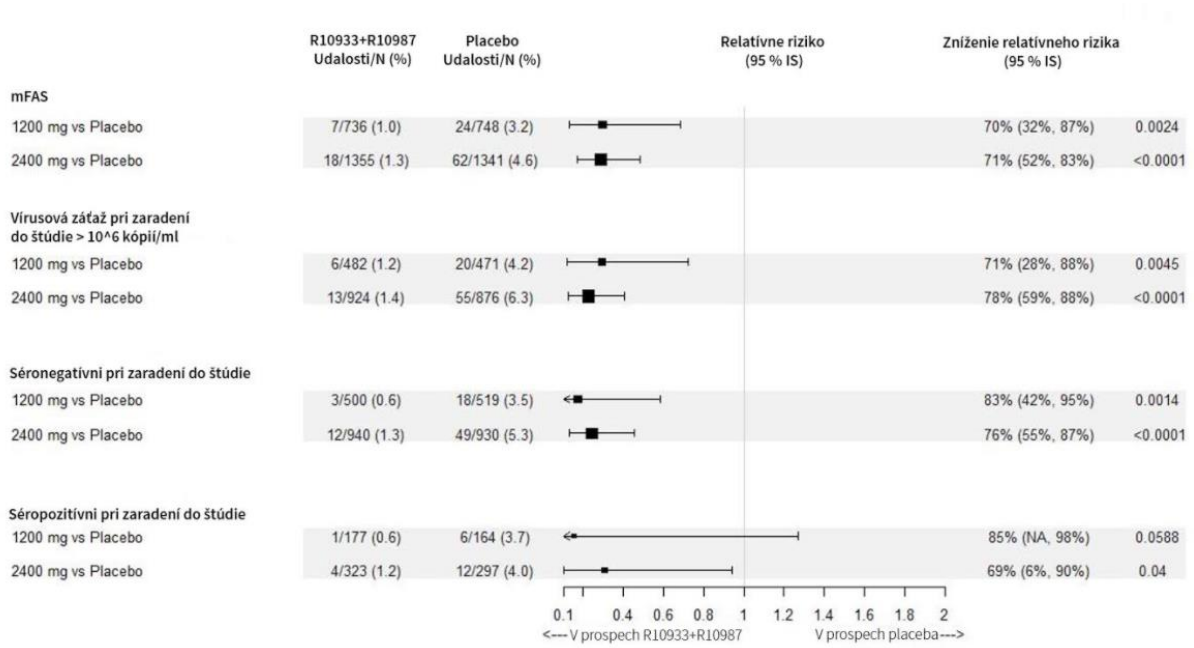
Kľúčovým sekundárnym cieľovým ukazovateľom bol čas do odznenia príznakov COVID-19. Medián času do zlepšenia príznakov, podľa záznamov v denníku príznakov špecificky vytvorenom pre toto klinické skúšanie, bol 10 dní u osôb liečených kasirivimabom a imdevimabom v porovnaní so 14 dňami u osôb liečených placebom ($p = 0,0001$ pre 1 200 mg vs placebo; $p < 0,0001$ pre 2 400 mg vs placebo). Výsledkom liečby kasirivimabom a imdevimabom bol o 4 dni kratší medián času do odznenia príznakov COVID-19 v porovnaní s osobami liečenými placebom. Tieto výsledky boli konzistentné naprieč podskupinami pacientov, ktoré boli zadefinované podľa vírusovej záťaže alebo sérologického stavu pri zaradení do štúdie (pozri graf 4). Hodnotené príznaky zahŕňali horúčku, zimnicu, bolesť hrdla, kašeľ, dýchavičnosť/dýchacie ťažkosti, nauzeu, vracanie, hnačku, bolesť hlavy, začervenanie/slzenie očí, bolesť svalov a kĺbov, stratu chuti/čuchu, únavu, nechutenstvo, zmätenosť, závrat, pocit tlaku/tiesne na hrudníku, bolesť na hrudníku, bolesť žalúdka, vyrážku, kýchanie, tvorbu spúta/hlienu, vodnatý výtok z nosa. Čas do odznenia príznakov COVID-19 bol definovaný ako čas od randomizácie do prvého dňa, počas ktorého osoba zvolila hodnotenie „žiadny príznak“ (skóre 0) pri všetkých z vyššie uvedených príznakov okrem kašľa, únavy a bolesti hlavy, ktoré mohli byť vyhodnotené ako „mierny/stredne závažný príznak“ (skóre 1) alebo „žiadny príznak“ (skóre 0).

Tabuľka 3: Súhrn kľúčových výsledkov fázy 3 zo štúdie R10933-10987-COV-2067

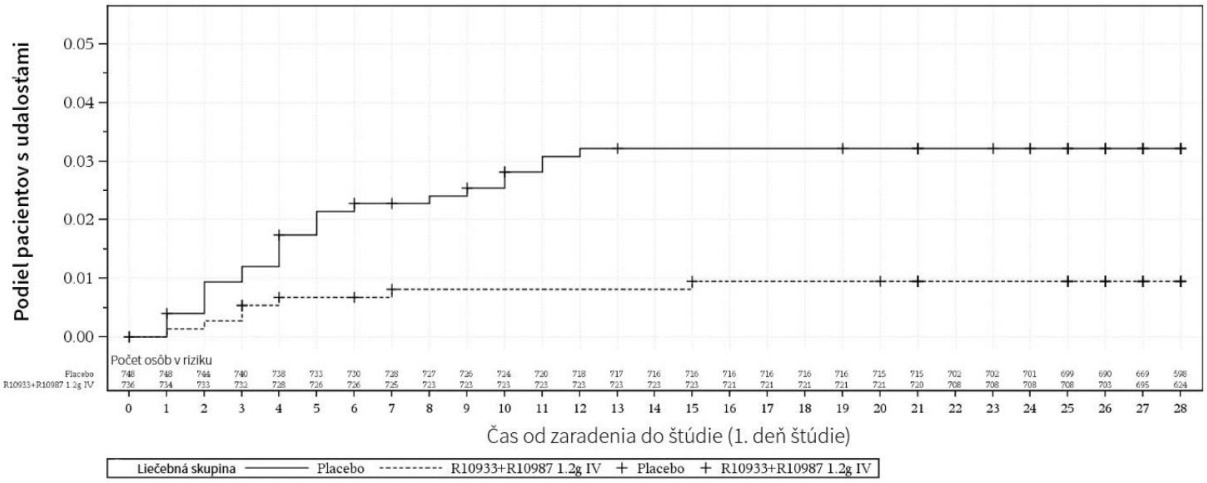
	1 200 mg i.v.	**Placebo**	**2 400 mg i.v.**	**Placebo**
	n = 736	n = 748	n = 1 355	n = 1 341
Pacienti, u ktorých sa vyskytla ≥ 1 hospitalizácia v súvislosti s COVID-19 alebo úmrtie až do 29. dňa				
Zníženie rizika	70 % (p = 0,0024)		71 % (p < 0,0001)	
Počet pacientov s udalosťou	7 (1,0 %)	24 (3,2 %)	18 (1,3 %)	62 (4,6 %)
Čas do odznenia príznakov COVID-19				
Medián počtu dní do odznenia príznakov	10	14	10	14
Medián zníženia (počtu dní)	4 (p < 0,0001)		4 (p < 0,0001)	

Celkovo možno konštatovať, že vo väčšine prípadov bola udalosťou hospitalizácia v súvislosti s COVID-19. V skupine s placebom sa vyskytli 3 úmrtia až do 29. dňa a 2 ďalšie úmrtia sa vyskytli po 29. dni, čo predstavuje celkovo 5 úmrtí až do konca obdobia sledovania (*follow-up*) v štúdii. V každej skupine so špecifickou dávkou kasirivimabu a imdevimabu sa vyskytlo 1 úmrtie. Tieto výsledky boli konzistentné naprieč podskupinami zadefinovanými podľa vírusovej záťaže > 10^6 kópií/ml alebo sérologického stavu pri zaradení do štúdie (pozri graf 1, graf 2 a graf 3).

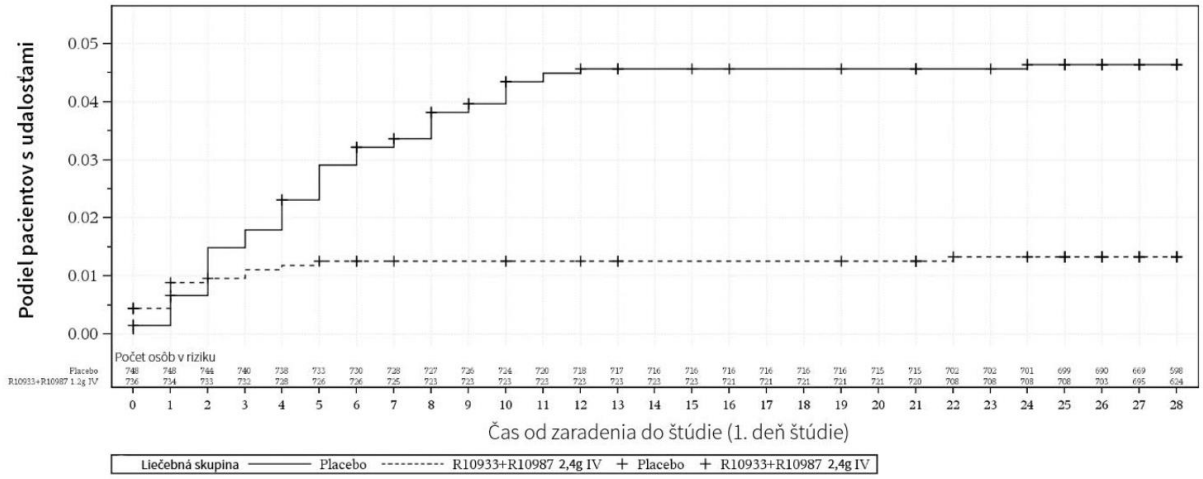
Graf 1: Hospitalizácie v súvislosti s COVID-19 alebo úmrtie z akejkoľvek príčiny až do 29. dňa



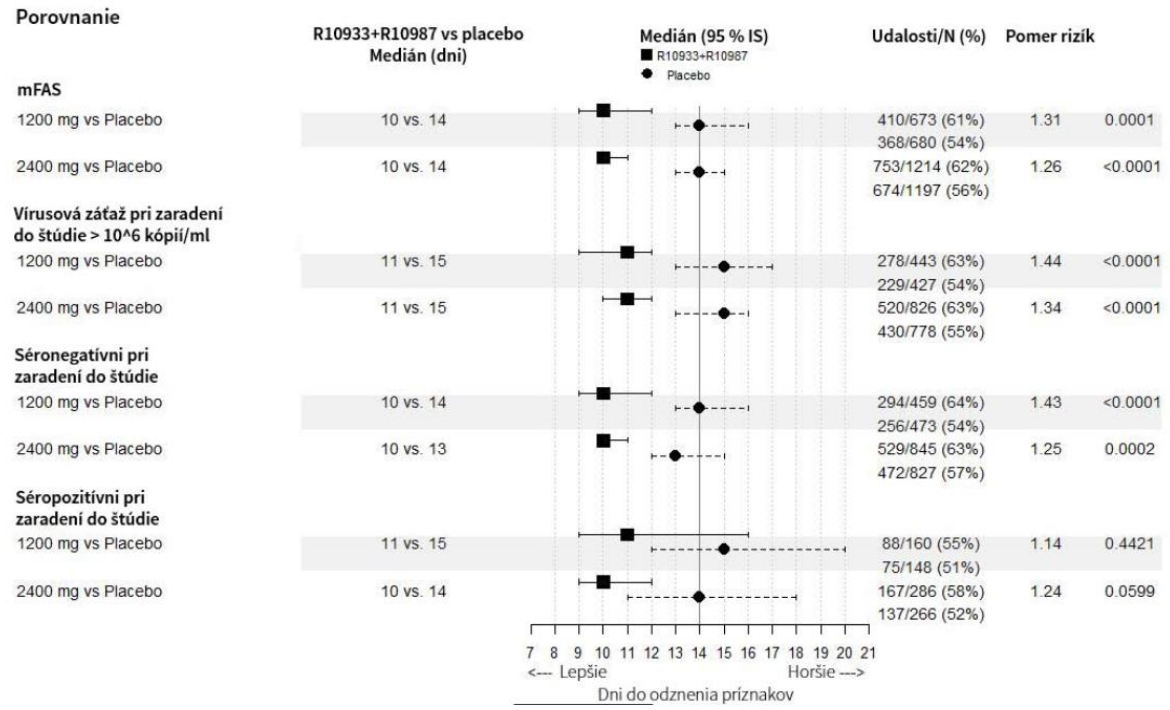
Graf 2: Čas do hospitalizácie v súvislosti s COVID-19 alebo úmrtia z akejkoľvek príčiny až do 29. dňa pri REGEN-COV 1 200 mg i.v.



Graf 3: Čas do hospitalizácie v súvislosti s COVID-19 alebo úmrtia z akejkoľvek príčiny až do 29. dňa pri REGEN-COV 2 400 mg i.v.

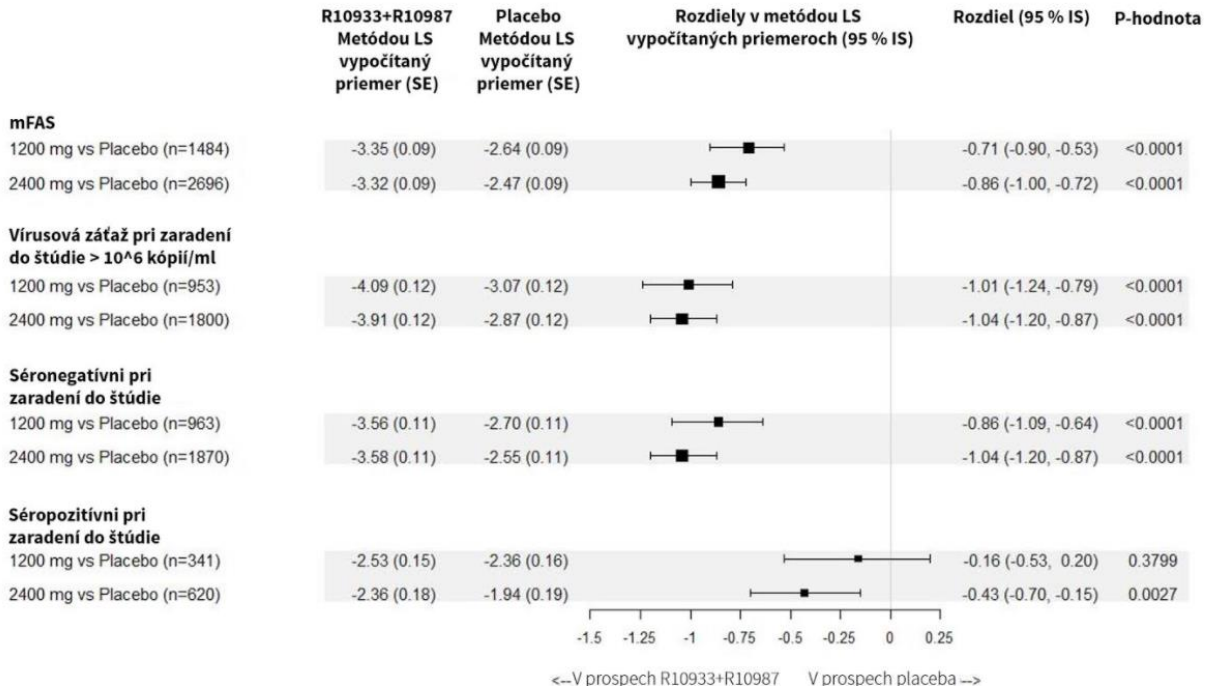


Graf 4: Čas do odznenia príznakov



Liečba kasirivimabom a imdevimabom v porovnaní s placebom viedla k štatisticky významnému zníženiu metódou najmenších štvorcov (*least squares*, LS) vypočítanej priemernej vírusovej záťaže (log_{10} kópií/ml) na 7. deň v porovnaní s hodnotou pri zaradení do štúdie (-0,71 log_{10} kópií/ml pri 1 200 mg dávke a -0,86 log_{10} kópií/ml pri 2 400 mg dávke; $p < 0,0001$). Zníženia boli pozorované v celom mFAS a v ďalších podskupinách vrátane osôb, ktoré mali pri zaradení do štúdie vírusovú záťaž > 10^6 kópií/ml, alebo ktoré boli pri zaradení do štúdie séronegatívne. Pri jednotlivých dávkach boli pozorované konzistentné účinky, čo svedčí o tom, že účinok nezávisí od veľkosti dávky.
Graf 5 zobrazuje priemernú zmenu vírusovej záťaže SARS-CoV-2 na 7. deň v porovnaní s hodnotou pri zaradení do štúdie.

Graf 5: Zmena vírusovej záťaže SARS-CoV-2 (log_{10} kópií/ml) na 7 deň v porovnaní s hodnotou pri zaradení do štúdie



Výsledky z časti štúdie R10933-10987-COV-2067 predstavujúcej fázu 3 potvrdzujú účinnosť kasirivimabu a imdevimabu, ktorá bola predtým pozorovaná v analýzach z fázy 1/2.

Údaje z fázy 1/2 zo štúdie R10933-10987-COV-2067
Účinnosť kasirivimabu a imdevimabu u 799 ambulantných dospelých s COVID-19 bola hodnotená v randomizovanom, dvojito zaslepenom, placebom kontrolovanom klinickom skúšaní fázy 1/2, označenom ako štúdia 1 (NCT04425629). Pacienti boli randomizovaní v pomere 1:1:1 na podanie jednorazovej intravenóznej (i.v.) infúzie 2 400 mg dávky kombinácie kasirivimabu a imdevimabu (1 200 mg kasirivimabu a 1 200 mg imdevimabu) (n = 266), 8 000 mg dávky kombinácie kasirivimabu a imdevimabu (4 000 mg kasirivimabu a 4 000 mg imdevimabu) (n = 267), alebo placeba (n = 266). Aby boli osoby vhodné na zaradenie do štúdie, museli mať laboratórne potvrdenú infekciu vírusom SARS-CoV-2, nástup príznakov ochorenia COVID-19 v priebehu ≤ 7 dní pred randomizáciou, hodnotu saturácie krvi O2 udržanú na úrovni ≥ 93 % pri dýchaní okolitého vzduchu, v minulosti ani v súčasnosti sa u nich nesmela používať potenciálne účinná liečba COVID-19 (napr. transfúzia plazmy rekonvalescentov, kortikosteroidy alebo remdesivir) a v minulosti ani v súčasnosti nesmeli byť hospitalizované z dôvodu liečby COVID-19.

Dĺžka trvania štúdie bola 28 dní u každého pacienta. Počas celého obdobia štúdie sa odoberali vzorky z výterov z nazofaryngu (NF); zbierali sa aj informácie o akejkoľvek návšteve kvôli lekárskej starostlivosti z dôvodu COVID-19.

Úvodná deskriptívna analýza virologických cieľových ukazovateľov sa uskutočnila u prvých 275 pacientov (analyzovaná skupina č. 1). Aby sa nezávislým spôsobom zreplikovali deskriptívne analýzy vykonané u prvých 275 pacientov, primárne virologické analýzy (pozri tabuľku 5) sa uskutočnili u ďalších 524 pacientov (analyzovaná skupina č. 2). Primárne klinické analýzy sa uskutočnili v celej populácii 799 pacientov (analyzovaná skupina č. 1/č. 2).

Demografické a východiskové charakteristiky týchto 3 analyzovaných skupín sú uvedené nižšie v tabuľke 4.

Tabuľka 4: Demografické a východiskové charakteristiky v štúdii 1

Parameter	Analyzovaná skupina č. 1 n = 275	Analyzovaná skupina č. 2 n = 524	Analyzovaná skupina č. 1/č. 2 n = 799
Priemerný vek, roky (rozmedzie)	44 (18 – 81)	41 (18 – 89)	42 (18 – 89)
% nad 50 rokov	32	28	29
% nad 65 rokov	7	7	7
% žien	51	54	53
% osôb belošského pôvodu	82	87	85
% osôb černošského pôvodu	13	7	9
% osôb ázijského pôvodu	1	2	2
% osôb hispánskeho alebo latinskoamerického pôvodu	56	48	50
% osôb s vysokým rizikom[a] (≥ 1 rizikový faktor pre závažnú formu COVID-19)	64	59	61
% obéznych osôb	42	35	37
Medián trvania príznakov (dni)	3	3	3
Virologický parameter pri zaradení do štúdie			
% séronegatívnych osôb	41	56	51
Priemerná hodnota log_{10} kópií/ml	6,60	6,34	6,41
% séronegatívnych osôb	45	34	38
Priemerná hodnota log_{10} kópií/ml	3,30	3,49	3,43
% iných	14	11	11

[a] Štúdia 1 definovala pacientov ako vysokorizikových, ak mali 1 alebo viaceré nasledovné rizikové faktory: vek > 50 rokov; BMI > 30 kg/m^2 na základe údajov o vitálnych znakoch v CRF (Case Report Form - záznamový formulár účastníka klinického skúšania); kardiovaskulárne ochorenie vrátane hypertenzie; chronické ochorenie obličiek vrátane potreby dialyzačnej liečby; chronické ochorenie pľúc vrátane astmy; chronické metabolické ochorenie vrátane diabetu; chronické ochorenie pečene; a stavy spojené s imunosupresiou, na základe úsudku skúšajúceho lekára.

Virologické cieľové ukazovatele v analyzovanej skupine č. 1 boli deskriptívne a boli prospektívne testované hierarchickým spôsobom v analyzovanej skupine č. 2; metóda štatistickej hierarchie sa uplatnila aj pri testovaní klinických cieľových ukazovateľov v analyzovanej skupine č. 1/č. 2.

Pri všetkých cieľových ukazovateľoch účinnosti sa analýzy uskutočnili v modifikovanom celom súbore určenom pre analýzu (*modified full analysis set*, mFAS), ktorý bol definovaný ako osoby, ktoré mali pri zaradení do štúdie pozitívny výsledok testu stanovený metódou kvantitatívnej polymerázovej reťazovej reakcie s reverznou transkripciou (RT-qPCR). V analyzovanej skupine č. 2 bolo primárnym virologickým cieľovým ukazovateľom zníženie hodnoty dennej vírusovej záťaže (log_{10} kópií/ml) až do 7. dňa v porovnaní s hodnotou pri zaradení do štúdie (čo sa hodnotilo ako priemerná hodnota časovo váženej priemernej dennej zmeny). Kľúčovým klinickým cieľovým ukazovateľom (analyzovaná skupina č. 1/č. 2) bolo percento pacientov, ktorí mali pri zaradení do štúdie pozitívny výsledok RT-qPCR testu a u ktorých bola potrebná 1 alebo viacej návštev kvôli lekárskej starostlivosti (*medically attended visits*, MAV) z dôvodu progresie COVID-19. Pozrite si tabuľku 5 pre výsledky testované hierarchickým spôsobom v analyzovanej skupine č. 2 a v analyzovanej skupine č. 1/č. 2, uvedené vedľa deskriptívnych výsledkov týkajúcich sa analyzovanej skupiny č. 1.

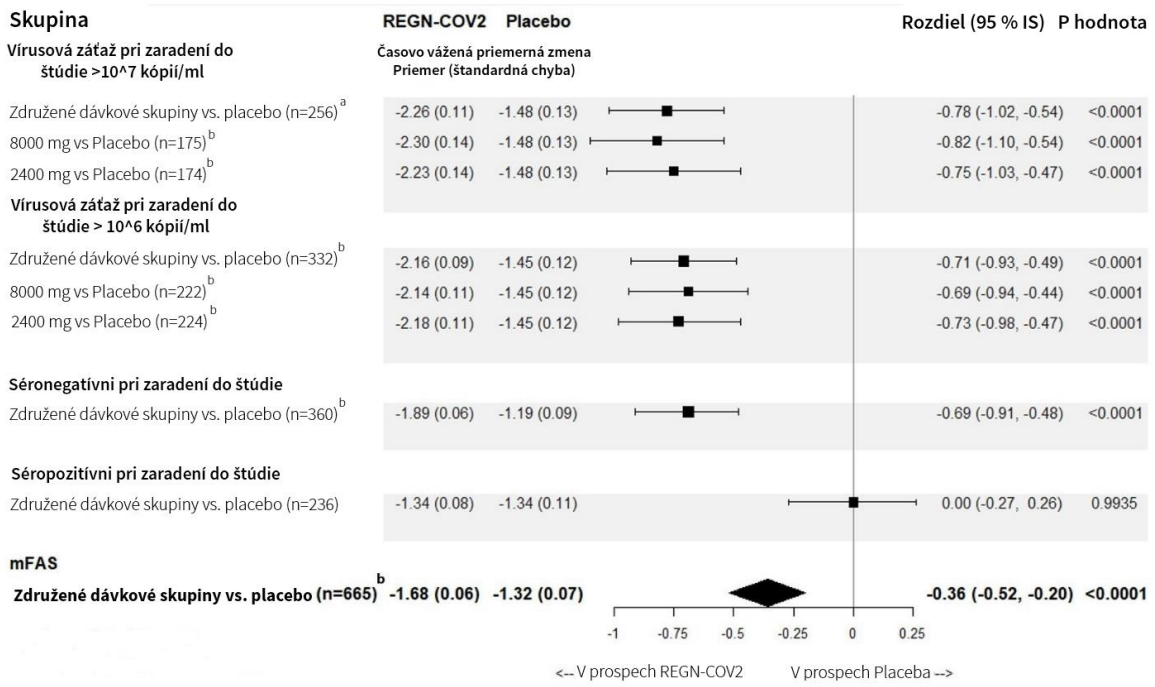
Deskriptívne virologické cieľové ukazovatele v analyzovanej skupine č. 1 boli hierarchickým spôsobom testované a potvrdené v analyzovanej skupine č. 2 (pozri tabuľku 5). U všetkých pacientov liečených kasirivimabom a imdevimabom došlo k významnému zníženiu vírusovej záťaže, meranej vo vzorkách z nazofaryngu pomocou RT-qPCR až do 7. dňa, pozri graf 6. Najväčšie zníženie vírusovej záťaže bolo pozorované u pacientov, ktorí mali pri zaradení do štúdie vysokú vírusovú záťaž ($> 10^6$ alebo $> 10^7$ kópií/ml), a u pacientov, ktorí boli pri zaradení do štúdie séronegatívni, pozri graf 7.

Tabuľka 5: Hierarchia testov pre analyzovanú skupinu č. 2 a analyzovanú skupinu č. 1/č. 2

Hierarchia testov hypotéz	Analyzovaná skupina č. 1 n = 228	Analyzovaná skupina č. 2 n = 437
1. TWA (time-weighted average – časovo vážená priemerná) denná zmena vírusovej záťaže až do 7. dňa (D7) v porovnaní s hodnotou pri zaradení do štúdie (D1) u osôb v mFAS, ktoré mali pri zaradení do štúdie vírusovú záťaž > 10^7 kópií/ml, pre združené dávkové skupiny vs placebo	Rozdiel oproti placebu (p-hodnota): -1,21 (0,0001)	Rozdiel oproti placebu (p-hodnota): -0,68 (< 0,0001)
2. TWA denná zmena vírusovej záťaže až do D7 v porovnaní s hodnotou pri zaradení do štúdie (D1) u osôb v mFAS, ktoré mali pri zaradení do štúdie vírusovú záťaž > 10^6 kópií/ml, pre združené dávkové skupiny vs placebo	-0,95 (0,0003)	-0,65 (< 0,0001)
3. TWA denná zmena vírusovej záťaže až do D7 v porovnaní s hodnotou pri zaradení do štúdie (D1) u séronegatívnych osôb v mFAS, pre združené dávkové skupiny vs placebo	-0,56 (0,0165)	-0,73 (< 0,0001)
4. TWA denná zmena vírusovej záťaže až do D7 v porovnaní s hodnotou pri zaradení do štúdie (D1) v mFAS, pre združené dávkové skupiny vs placebo	-0,41 (0,0089)	-0,36 (0,0003)
5. TWA denná zmena vírusovej záťaže až do 7. dňa (D7) v porovnaní s hodnotou pri zaradení do štúdie (D1) u osôb v mFAS, ktoré mali pri zaradení do štúdie vírusovú záťaž > 10^7 kópií/ml, pre skupinu s 8 000 mg dávkou vs placebo	-1,32 (0,0002)	-0,68 (< 0,0001)
6. TWA denná zmena vírusovej záťaže až do 7. dňa (D7) v porovnaní s hodnotou pri zaradení do štúdie (D1) u osôb v mFAS, ktoré mali pri zaradení do štúdie vírusovú záťaž > 10^7 kópií/ml, pre skupinu s 2 400 mg dávkou vs placebo	-1,03 (0,0061)	-0,68 (< 0,0001)
7. TWA denná zmena vírusovej záťaže až do 7. dňa (D7) v porovnaní s hodnotou pri zaradení do štúdie (D1) u osôb v mFAS, ktoré mali pri zaradení do štúdie vírusovú záťaž > 10^6 kópií/ml, pre skupinu s 8 000 mg dávkou vs placebo	-1,14 (0,0002)	-0,58 (< 0,0001)
8. TWA denná zmena vírusovej záťaže až do 7. dňa (D7) v porovnaní s hodnotou pri zaradení do štúdie (D1) u osôb v mFAS, ktoré mali pri zaradení do štúdie vírusovú záťaž > 10^6 kópií/ml, pre skupinu s 2 400 mg dávkou vs placebo	-0,81 (0,0063)	-0,73 (< 0,0001)
	Analyzovaná skupina č. 1/č. 2 n = 665	
9. Percento pacientov s MAV až do D29 v mFAS, pre združené dávkové skupiny vs placebo (pacienti č. 1 – 799)	Liečba kombináciou: 12/434 (2,8 %) Placebo: 15/231 (6,5 %) P = 0,0240	
10. Percento pacientov s vybranými MAV (hospitalizácia, návšteva pohotovosti alebo návšteva ambulancie rýchlej lekárskej pomoci) až do D29 v mFAS, pre združené dávkové skupiny vs placebo (pacienti č. 1 – 799)	Liečba kombináciou: 10/434 (2,3 %) Placebo: 10/231 (4,3 %) P = 0,1575	

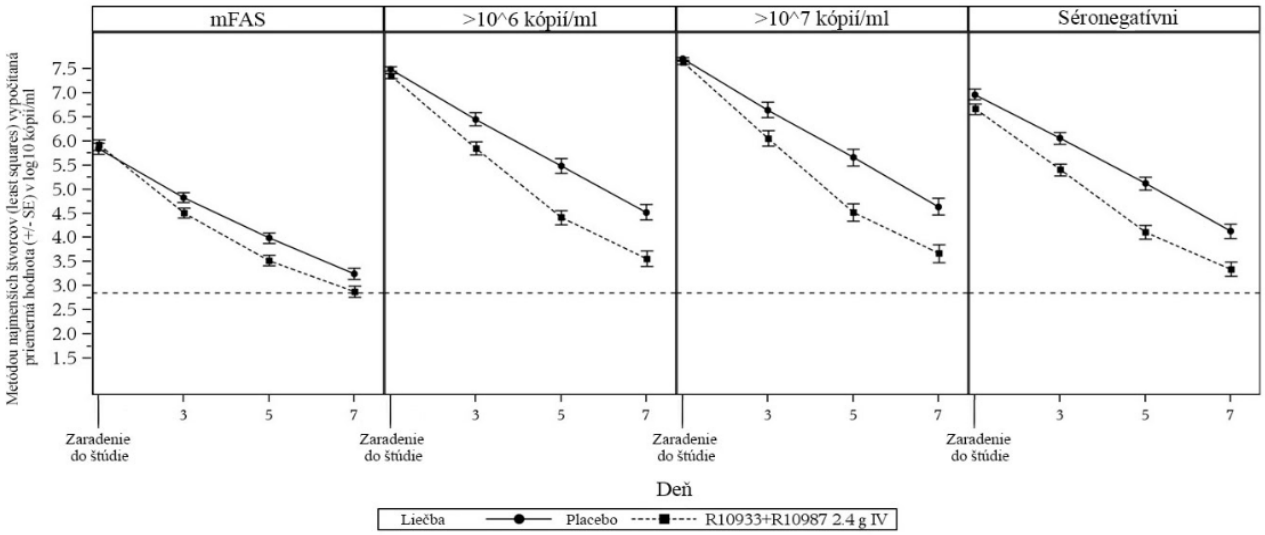
Deskriptívne štatistické údaje (nominálne p-hodnoty) týkajúce sa analyzovanej skupiny č. 1 neboli zahrnuté do hierarchie testov hypotéz, ale sú poskytnuté pre porovnanie vedľa seba.

Graf 6: Zníženie časovo váženej priemernej dennej vírusovej záťaže (log_{10} kópií/ml) až do 7. dňa (mFAS, analyzovaná skupina č. 1/č. 2)



[a] Primárny virologický cieľový ukazovateľ
[b] Hierarchickým spôsobom testovaný vopred špecifikovaný cieľový ukazovateľ
Séronegativita bola definovaná ako neprítomnosť merateľných IgG proti „spike“ proteínu, IgA proti „spike“ proteínu a IgG proti nukleokapsidovému proteínu a séropozitivita bola definovaná ako prítomnosť merateľných IgG proti „spike“ proteínu, IgA proti „spike“ proteínu a/alebo IgG proti nukleokapsidovému proteínu.

Graf 7: Hodnota vírusovej záťaže na stupnici log_{10} na každej návšteve až do 7. dňa, vo vzorkách z nazofaryngu (mFAS, analyzovaná skupina č. 1/č. 2)



Hoci v tomto klinickom skúšaní fázy 2 bola na zadefinovanie primárneho cieľového ukazovateľa použitá vírusová záťaž, klinické údaje, ktoré preukazujú, že kasirivimab a imdevimab môžu byť účinné, pochádzajú z vopred definovaného sekundárneho cieľového ukazovateľa, ktorým boli návštevy kvôli lekárskej starostlivosti (*medically attended visits*, MAV). Návštevy kvôli lekárskej starostlivosti zahŕňali hospitalizácie, návštevy pohotovosti, návštevy ambulancie rýchlej lekárskej pomoci alebo telefonickú konzultáciu s lekárom/návštevu ambulancie lekára. MAV vrátane hospitalizácií alebo návštev pohotovosti z dôvodu ochorenia COVID-19 boli potrebné u nižšieho percenta pacientov, ktorí boli liečení kasirivimabom a imdevimabom, v porovnaní s pacientmi, ktorí

dostali placebo (pozri tabuľku 6). Výsledky týkajúce sa cieľového ukazovateľa MAV svedčili o relatívne plochej krivke vyjadrujúcej vzťah odpoveď-dávka. Zníženie absolútneho rizika pri kasirivimabe a imdevimabe v porovnaní s placebom je väčšie u osôb, ktorým hrozí vyššie riziko hospitalizácie podľa kritérií pre vysoké riziko (tabuľka 7).

Tabuľka 6: Návštevy kvôli lekárskej starostlivosti u všetkých pacientov, mFAS, analyzovaná skupina č. 1/č. 2

Liečba	N	Udalosti	Percento pacientov
Návštevy kvôli lekárskej starostlivosti považované za udalosti			
Placebo	231	15	6,5 %
2 400 mg dávka kasirivimabu a imdevimabu	215	6	2,8 %
8 000 mg dávka kasirivimabu a imdevimabu	219	6	2,7 %
Obidve dávky kasirivimabu a imdevimabu	434	12	2,8 %
Hospitalizácia alebo návštevy pohotovosti považované za udalosti			
Placebo	231	10	4,3 %
2 400 mg dávka kasirivimabu a imdevimabu	215	4	1,9 %
8 000 mg dávka kasirivimabu a imdevimabu	219	4	1,8 %
Obidve dávky kasirivimabu a imdevimabu	434	8	1,8 %

Analyzovaná skupina č. 1/č. 2 je definovaná ako 665 pacientov, ktorí boli zaradení do fázy 1 a fázy 2 štúdie COV-2067.

Tabuľka 7: Návštevy kvôli lekárskej starostlivosti u rizikových pacientov, mFAS, analyzovaná skupina č. 1/č. 2

Liečba	N	Udalosti	Percento pacientov
Návštevy kvôli lekárskej starostlivosti považované za udalosti			
Placebo	142	13	9,2 %
2 400 mg dávka kasirivimabu a imdevimabu	134	3	2,2 %
8 000 mg dávka kasirivimabu a imdevimabu	132	4	3 %
Obidve dávky kasirivimabu a imdevimabu	266	7	2,6 %
Hospitalizácia alebo návštevy pohotovosti považované za udalosti			
Placebo	142	9	6,3 %
2 400 mg dávka kasirivimabu a imdevimabu	134	2	1,5 %
8 000 mg dávka kasirivimabu a imdevimabu	132	3	2,3 %
Obidve dávky kasirivimabu a imdevimabu	266	5	1,9 %

Analyzovaná skupina č. 1/č. 2 je definovaná ako 665 pacientov, ktorí boli zaradení do fázy 1 a fázy 2 štúdie COV-2067.

Pediatrická populácia
V súčasnosti nie sú k dispozícii žiadne údaje (informácie o použití v pediatrickej populácie, pozri časti 4.2 a 5.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika kasirivimabu a imdevimabu u 45 ambulantných pacientov s COVID-19 vo veku 18 až 72 rokov je lineárna a úmerná dávke v rozsahu od 1 200 mg kasirivimabu a 1 200 mg imdevimabu do 4 000 mg kasirivimabu a 4 000 mg imdevimabu, keď sa podávajú v kombinácii formou jednorazovej (i.v.) infúzie. Farmakokinetické parametre jednotlivých protilátok po podaní 2 400 mg i.v. dávky kasirivimabu a imdevimabu (1 200 mg na každú protilátku) sú uvedené v tabuľke 8.

Tabuľka 8: Farmakokinetické parametre kasirivimabu a imdevimabu u ambulantných pacientov s COVID-19

Farmakokinetický parameter[a]	Kasirivimab 1 200 mg[b]	Imdevimab 1 200 mg[b]
Priemerná (SD) C_{max} (mg/l)	325 (214)	364 (265)
Priemerná (SD) AUC_{0-28} (mg•deň/l)	3 393 (1 887)	3 492 (2 916)
Priemerná (SD) C_{28} (mg/l)[c]	68,0 (45,2)	64,9 (53,9)

[a] n = 22 pre C_{max}; n = 16 pre AUC_{0-28} kasirivimabu a n = 17 pre AUC_{0-28} imdevimabu; n = 17 pre C_{28}
[b] Podaná bola celková dávka 2 400 mg kasirivimabu a imdevimabu; 1 200 mg kasirivimabu a 1 200 mg imdevimabu, v pomere 1:1
[c] Koncentrácia pozorovaná po 28 dňoch od podania

Metabolické dráhy kasirivimabu a imdevimabu neboli charakterizované. Keďže kasirivimab aj imdevimab sú ľudské monoklonálne IgG1 protilátky, predpokladá sa, že sú degradované na malé peptidy a aminokyseliny katabolickými dráhami rovnakým spôsobom ako endogénny IgG.

Osobitné skupiny pacientov

Vplyv veku, poruchy funkcie obličiek alebo poruchy funkcie pečene na farmakokinetiku kasirivimabu a imdevimabu nie je známy. Predpokladá sa, že pri odporúčanej dávkovacej schéme sa u pacientov vo veku 12 rokov a starších a s telesnou hmotnosťou aspoň 40 kg dosiahnu expozície kasirivimabu a imdevimabu v sére porovnateľné s expozíciami pozorovanými u dospelých, pretože do klinického skúšania R10933-10987-COV-2067 boli zahrnutí dospelí s podobnou telesnou hmotnosťou. Nepredpokladá sa, že porucha funkcie obličiek ovplyvní farmakokinetiku kasirivimabu a imdevimabu, keďže je známe, že monoklonálne protilátky s molekulovou hmotnosťou > 50 kDa nie sú vylučované obličkami. Preto sa tiež predpokladá, že dialýza neovplyvní farmakokinetiku kasirivimabu a imdevimabu.

Starší pacienti
K dispozícii sú obmedzené údaje o bezpečnosti a účinnosti u pacientov vo veku 65 rokov a starších. Zo 4 567 pacientov s infekciou vírusom SARS-CoV-2, ktorí boli randomizovaní v klinickom skúšaní u ambulantných pacientov (R10933-10987-COV-2067), bolo 14 % vo veku 65 rokov a starších a 4 % boli vo veku 75 rokov alebo starší. Rozdiel vo farmakokinetike kasirivimabu a imdevimabu u geriatrických pacientov v porovnaní s mladšími pacientmi nie je známy.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické toxikologické profily kasirivimabu a imdevimabu boli charakterizované na základe údajov zo štúdie toxicity po opakovanom podávaní vykonanej na opiciach rodu Cynomolgus. Tieto monoklonálne protilátky boli podávané raz za týždeň, a to samostatne (50 mg/kg) formou i.v. bolusovej injekcie a v kombinácii (až do 150 mg/kg/protilátku) formou i.v. alebo s.c. injekcie. Podávanie samotného kasirivimabu, samotného imdevimabu a kasirivimabu spolu s imdevimabom raz za týždeň bolo dobre znášané pri všetkých veľkostiach dávky a nepozorovali sa žiadne účinky súvisiace s liečbou ani žiadne nežiaduce účinky počas 4-týždňového obdobia podávania liekov alebo v čase pitvy. Uskutočnila sa *ex vivo* štúdia skríženej reaktivity s tkanivami, v ktorej boli použité panely normálnych ľudských tkanív a tkanív opíc Cynomolgus. V žiadnom z ľudských alebo opičích tkanív sa nezistila „off-target“ (mimocieľová) väzba kasirivimabu alebo imdevimabu, čo sa očakávalo, keďže obidve tieto monoklonálne protilátky sa viažu na exogénny proteín.

Štúdie zamerané na karcinogenitu, genotoxicitu, reprodukčnú toxicitu a fertilitu sa s kasirivimabom a imdevimabom neuskutočnili.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

L-histidín
L-histidínium-chlorid, monohydrát
polysorbát 80
sacharóza
voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Nevykonali sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka: 24 mesiacov

Po otvorení: Po otvorení sa má liek nariediť a ihneď podať infúziou.

Po nariedení: nariedený roztok sa môže uchovávať najviac 4 hodiny pri izbovej teplote (do 25 °C) alebo najviac 36 hodín v chladničke pri teplote 2 °C až 8 °C.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v chladničke pri teplote 2 °C až 8 °C v pôvodnej škatuľke na ochranu pred svetlom.
Neuchovávajte v mrazničke.
Injekčnými liekovkami netraste.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Kasirivimab a imdevimab sa dodávajú v injekčných liekovkách z číreho skla typu 1 s objemom 20 ml alebo 6 ml.

Každá škatuľka obsahuje 2 injekčné liekovky. Každé balenie obsahuje:

1 injekčnú liekovku s 1 332 mg/11,1 ml kasirivimabu a 1 injekčnú liekovku s 1 332 mg/11,1 ml imdevimabu alebo
1 injekčnú liekovku s 300 mg/2,5 ml kasirivimabu a 1 injekčnú liekovku s 300 mg/2,5 ml imdevimabu.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

<u>Pokyny na riedenie</u>
Kasirivimab a imdevimab sú určené iba na jednorazové použitie. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Kasirivimab a imdevimab má pripraviť zdravotnícky pracovník za použitia aseptickej techniky:

1. Vyberte injekčnú liekovku s kasirivimabom a injekčnú liekovku s imdevimabom z chladničky, kde sa uchovávajú, a pred prípravou ich nechajte počas približne 20 minút dosiahnuť izbovú teplotu. Nevystavujte ich priamemu teplu. Injekčnými liekovkami netraste.
2. Pred podaním zrakom skontrolujte, či injekčná liekovka s kasirivimabom a injekčná liekovka s imdevimabom neobsahuje tuhé častice alebo nemá zmenenú farbu. Ak spozorujete tuhé častice alebo zmenu farby, musíte koncentráty zlikvidovať a použiť nové injekčné liekovky.
   - Koncentráty v injekčných liekovkách majú byť číre až mierne opalescenčné, bezfarebné až svetložlté.
3. Zaobstarajte si predplnený infúzny vak, ktorý obsahuje buď 50 ml, 100 ml, 150 ml, alebo 250 ml 0,9 % injekčného roztoku chloridu sodného.
4. Ak podávate dávku 600 mg/600 mg
   - Odoberte 5 ml kasirivimabu a 5 ml imdevimabu z príslušných injekčných liekoviek pomocou dvoch samostatných injekčných striekačiek (pozri tabuľku 9) a celých 10 ml vstreknite do predplneného infúzneho vaku obsahujúceho 0,9 % injekčný roztok chloridu sodného (pozri tabuľku 9). Zlikvidujte všetok liek, ktorý zostal v injekčných liekovkách.

   ALEBO

   Ak podávate dávku 1 200 mg/1 200 mg
   - Odoberte 10 ml kasirivimabu a 10 ml imdevimabu z príslušných injekčných liekoviek pomocou dvoch samostatných injekčných striekačiek (pozri tabuľku 10) a celých 20 ml vstreknite do predplneného infúzneho vaku obsahujúceho 0,9 % injekčný roztok chloridu sodného (pozri tabuľku 10). Zlikvidujte všetok liek, ktorý zostal v injekčných liekovkách.
5. Rukou jemne prevráťte infúzny vak približne desaťkrát, aby sa jeho obsah premiešal. Netraste ním.
6. Tento liek neobsahuje konzervačné látky, a preto sa má nariedený infúzny roztok podať okamžite.
   - Ak okamžité podanie nie je možné, uchovávajte nariedený infúzny roztok kasirivimabu a imdevimabu v chladničke pri teplote 2 °C až 8 °C (36 °F až 46 °F) najviac 36 hodín alebo pri izbovej teplote do 25 °C (77 °F) najviac 4 hodiny. Ak sa infúzny roztok uchováva v chladničke, pred podaním ho počas približne 30 minút nechajte dosiahnuť izbovú teplotu.

Tabuľka 9: Pokyny na odporúčané dávkovanie, riedenie a podávanie 600 mg kasirivimabu a 600 mg imdevimabu formou i.v. infúzie

1 200 mg dávka[a] kasirivimabu a imdevimabu. Pridajte: • **5 ml kasirivimabu (použite 1 injekčnú liekovku s 11,1 ml liečiva alebo 2 injekčné liekovky s 2,5 ml liečiva) a** • **5 ml imdevimabu (použite 1 injekčnú liekovku s 11,1 ml liečiva alebo 2 injekčné liekovky s 2,5 ml),** **t. j. celkovo 10 ml, do predplneného infúzneho vaku s 0,9 % roztokom chloridu sodného a podajte podľa nasledovných pokynov[b]**		
Veľkosť predplneného infúzneho vaku s 0,9 % roztokom chloridu sodného	**Maximálna rýchlosť podávania infúzie**	**Minimálna doba podávania infúzie**
50 ml	180 ml/h	20 minút
100 ml	330 ml/h	20 minút
150 ml	480 ml/h	20 minút
250 ml	520 ml/h	30 minút

[a] 600 mg kasirivimabu a 600 mg imdevimabu sa má pridať do toho istého infúzneho vaku a spolu podať formou jednorazovej intravenóznej infúzie.
[b] Po skončení podávania infúzie prepláchnite infúznu súpravu 0,9 % injekčným roztokom chloridu sodného.

Tabuľka 10: Pokyny na odporúčané dávkovanie, riedenie a podávanie 1 200 mg kasirivimabu a 1 200 mg imdevimabu formou i.v. infúzie

2 400 mg dávka[a] kasirivimabu a imdevimabu. Pridajte: • **10 ml kasirivimabu (použite 1 injekčnú liekovku s 11,1 ml liečiva alebo 4 injekčné liekovky s 2,5 ml liečiva) a** • **10 ml imdevimabu (použite 1 injekčnú liekovku s 11,1 ml liečiva alebo 4 injekčné liekovky s 2,5 ml),** **t. j. celkovo 20 ml, do predplneného infúzneho vaku s 0,9 % roztokom chloridu sodného a podajte podľa nasledovných pokynov[b]**		
Veľkosť predplneného infúzneho vaku s 0,9 % roztokom chloridu sodného	**Maximálna rýchlosť podávania infúzie**	**Minimálna doba podávania infúzie**
50 ml	210 ml/h	20 minút
100 ml	360 ml/h	20 minút
150 ml	510 ml/h	20 minút
250 ml	540 ml/h	30 minút

[a] 1 200 mg kasirivimabu a 1 200 mg imdevimabu sa má pridať do toho istého infúzneho vaku a spolu podať formou jednorazovej intravenóznej infúzie.
[b] Po skončení podávania infúzie prepláchnite infúznu súpravu 0,9 % injekčným roztokom chloridu sodného.

Podávanie

Infúzny roztok kasirivimabu a imdevimabu má podávať kvalifikovaný zdravotnícky pracovník za použitia aseptickej techniky.

- Nachystajte si odporúčané pomôcky potrebné pre infúziu:
  - infúznu súpravu vyrobenú z polyvinylchloridu (PVC), PVC potiahnutého polyetylénom (PE) alebo z polyuretánu (PU),
  - zabudovaný (*in-line*) alebo prídavný (*add-on*) 0,2 mikrometrový polyétersulfónový (PES) filter.
- Pripojte infúznu súpravu k infúznemu vaku.
- Predplňte („prime“) infúznu súpravu.
- Podajte celý infúzny roztok vo vaku pumpou alebo pôsobením gravitácie cez intravenóznu hadičku, ktorá obsahujúce sterilný zabudovaný (*in-line*) alebo prídavný (*add-on*) 0,2 mikrometrový polyétersulfónový (PES) filter (pozri tabuľku 9 a tabuľku 10). Keďže predplnené vaky s fyziologickým roztokom môžu obsahovať prebytok, má sa podať celý infúzny roztok vo vaku, aby sa predišlo podaniu nedostatočnej dávky (poddávkovaniu).
- Pripravený infúzny roztok sa nemá podávať súbežne so žiadnym iným liekom. Kompatibilita infúzneho roztoku kasirivimabu a imdevimabu s i.v. roztokmi a liekmi inými než 0,9 % injekčný roztok chloridu sodného nie je známa.
- Po skončení podávania infúzie prepláchnite infúznu súpravu 0,9 % injekčným roztokom chloridu sodného, aby sa zaistilo podanie potrebnej dávky.
- Nepoužitý liek zlikvidujte.
- Sledujte klinický stav pacientov počas podávania infúzie a pacientov pozorujte aspoň 1 hodinu po skončení infúzie.

Likvidácia
Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: DD mesiac RRRR

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU