

Przeciwciała monoklonalne w profilaktyce choroby COVID-19

Monoclonal antibodies in the prevention of COVID-19 disease

prof. dr hab. Krzysztof L. Krzystyniak^{1,2}

¹emerytowany profesor Université du Québec à Montréal (Kanada)

²Wyższa Szkoła Inżynierii i Zdrowia w Warszawie

ORCID: 0000-0002-9189-5940

Nr art. Lek.202204.03

■ **Słowa kluczowe:** COVID-19, terapeutyczne przeciwciała monoklonalne, bamlanivimab/etesevimab, casirivimab/imdevimab, regdanvimab, sotrovimab, tixagevimab/cilgavimab, PROVENT.

■ **Streszczenie:** Terapeutyczne przeciwciała monoklonalne, które chronią przed chorobą infekcyjną niezależnie od stanu immunologicznego i zapewniają szybką ochronę, są potencjalnymi opcjami w immunoprofilaktyce COVID-19. Niektóre kombinacje przeciwciał monoklonalnych są już dopuszczone do stosowania w trybie nagłym lub tymczasowym w profilaktyce, przed lub po zakażeniu COVID-19 albo do leczenia choroby o nasileniu łagodnym do umiarkowanego. Najnowsze dane dotyczące tixagevimabu/cilgavimabu potwierdzają zastosowanie pojedynczej dawki przeciwciał monoklonalnych w zapobieganiu objawowemu i ciężkiemu COVID-19.

■ **Keywords:** COVID-19, therapeutic monoclonal antibodies, bamlanivimab/etesevimab, casirivimab/imdevimab, regdanvimab, sotrovimab, tixagevimab/cilgavimab, PROVENT.

■ **Abstract:** Therapeutic monoclonal antibodies, which protect against infective disease irrespective of immune system status and provide rapid protection, are potential options for COVID-19 immunoprophylaxis. Some combinations of monoclonal antibodies are already in use through emergency or temporary authorization for preexposure or postexposure prophylaxis against Covid-19 or treatment of mild-to moderate disease. Recent data on tixagevimab/cilgavimab support the use of a single dose of monoclonal antibodies for the prevention of symptomatic and severe COVID-19.

Wprowadzenie

Terapeutyczne przeciwciała monoklonalne (*therapeutic monoclonal antibodies*) mają już swoją długą historię, zapoczątkowaną odkryciem metody ich produkcji w latach 70. XX w. przez Cesara Milsteina i Georgesa Kohlera (Nagroda Nobla w 1984 r.). Utworzyli oni hybrydę izolowanego uczulonego limfocyta B z komórką proliferującą, tym samym uzyskując nieograniczoną produkcję przeciwciała. W zasadzie przeciwciała monoklonalne jako lek to powielona do ilości miligramów/dawki terapeutycznej suma jednakowych cząsteczek immunoglobuliny (klon jednego białka, zazwyczaj IgG), skierowanych

przeciw jednemu antygenowi, a precyzyjnie mówiąc przeciw jednemu epitopowi tego antygeny. Po niepowodzeniach z lat 80. związanych z uczuleniem pacjentów na produkowane wówczas mysie przeciwciała, swoje zastosowanie do leczenia chłoniaków typu B znalazło w 1997 r. chimeryczne przeciwciała rituximab (Rituxan, Mab Thera). Obecnie dostępne są technologie produkcji 100% ludzkich przeciwciał. W Polsce pierwsza monografia *ZUMABY. Terapeutyczne przeciwciała monoklonalne* ukazała się w 2007 r. nakładem Wydawnictwa Medyk [1].

Bierna terapia przeciwciałami – obok masowych szczepień – może być uważana za immu-

noprofilaktykę mającą na celu ograniczenie epidemii COVID-19. Wprowadzenie do organizmu przeciwciała, które rozpoznaje epitopy obcej cząstki wirusa, może ograniczyć replikację wirusa i nasilenie choroby. Potrzebne w tym celu przeciwciała do immunoterapii biernej można uzyskać z krwi ozdowieńców lub przeciwciała może być wyprodukowane w specjalistycznym laboratorium farmaceutycznym. Immunoterapia poprzez podanie surowic rekonwalescentów zakażonym pacjentom może być skuteczna u ludzi w neutralizacji wirusa i zapobieganiu dalszej infekcji. Takie wysiłki były podejmowane w początkach pandemii COVID-19. Jednak stosowanie surowic ozdowieńców zawsze będzie się wiązało z ryzykiem kontaminacji innymi wirusami chorobotwórczymi, np. wirusem typu C zapalenia wątroby HCV (*hepatitis virus type C*) lub wirusem HIV (*human immunodeficiency virus*). Alternatywą jest stosowanie przeciwciał monoklonalnych.

Pierwsze doniesienia na temat perspektyw zastosowania przeciwciała monoklonalnego CR3022 przeciw białku kolca wirusowego (*spike*) SARS-CoV-2 opublikowano już w początkach pandemii COVID-19 [2], informację na ten temat podano w monografii *Koronawirus COVID-19/MERS/SARS* [3]. Przegląd terapeutycznych przeciwciał monoklonalnych w leczeniu choroby COVID-19 zamieszczony został w Cochrane Library [4] i pracach przeglądowych [2,5]; w tym artykule zostały przedstawione w porządku alfabetycznym. Przegląd zawiera te przeciwciała, które otrzymały już swoją nazwę (nazewnictwo w jęz. ang.), czyli przeszły już co najmniej etap II/III badań klinicznych.

■ Przegląd przeciwciał monoklonalnych w leczeniu choroby COVID-19

Bamlanivimab/etesevimab

Pacjenci z łagodnym lub umiarkowanym COVID-19, którzy byli obarczeni wysokim ryzykiem progresji do ciężkiej choroby, otrzymali

pojedynczą infuzję dożylną środka neutralizującego złożonego z przeciwciał monoklonalnych (2800 mg bamlanivimabu i 2800 mg etesevimabu, podawanych razem) w ciągu 3 dni po laboratoryjnym rozpoznaniu zakażenia koronawirusem zespołu ostrej niewydolności oddechowej 2 (SARS-CoV-2) [6].

Od listopada 2020 r. dla przeciwciał monoklonalnych, bamlanivimabu i casirivimabu/imdevimabu istnieje autoryzacja amerykańskiej agencji FDA do stosowania tych leków w sytuacjach awaryjnych EUA (*emergency use approval*) [5].

Casirivimab/imdevimab

Casirivimab/imdevimab (Ronapreve™; REGEN-COV™) to połączenie dwóch neutralizujących monoklonalnych immunoglobulin (IgG1) przeciwko białku kolcowemu wariantu wirusa SARS-CoV-2 z początków pandemii, wywołującego chorobę (COVID-19). Jako farmaceutyk, casirivimab/imdevimab otrzymał pierwsze zezwolenie na zastosowanie awaryjne w leczeniu COVID-19 w listopadzie 2020 r. w USA, podobne zezwolenia przyznano następnie w różnych innych krajach, w tym w Indiach, Kanadzie i Szwajcarii. W lutym 2021 r. casirivimab/imdevimab uzyskał pozytywną opinię naukową w UE w zakresie leczenia COVID-19, a w lipcu 2021 r. otrzymał pierwszą aprobatę w Japonii w leczeniu choroby COVID-19 o łagodnym lub umiarkowanym przebiegu. W sierpniu 2021 r. lek ten uzyskał warunkowe zatwierdzenie do profilaktyki i leczenia ostrej infekcji COVID-19 w Wielkiej Brytanii [7].

W badaniach kohortowych w czasie nasilenia wariantu Delta koronawirusa w USA, leczenia szpitalnego wymagało 2,6% pacjentów otrzymujących casirivimab/imdevimab, w porównaniu z 16,6% pacjentów wysokiego ryzyka, którzy nie otrzymywali tych przeciwciał (iloraz szans [OR]: 0,138) [8]. Ogólnie leczenie casirivimabem/imdevimabem wiązało się z niższym odsetkiem hospitalizacji wśród zaszczepionych

i nieszczepionych na COVID-19. W odniesieniu do następnych wariantów wirusa: Omicron BA.2.12.1, BA.4 oraz BA.5, przeciwciało casirivimab straciło właściwości ich neutralizacji. Natomiast przeciwciało imdevimab zachowało neutralizujący potencjał wobec tych wariantów wirusowych [9].

Regdanvimab

Regdanvimab (Regkirona™, Celltrion Inc.) jest rekombinowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym do stosowania w leczeniu choroby COVID-19). Regdanvimab uzyskał pierwszy raz pełną aprobatę we wrześniu 2021 r. w Korei Południowej w leczeniu COVID-19 u starszych pacjentów w wieku > 50 lat z co najmniej jednym podstawowym schorzeniem (otyłość, choroba układu krążenia, przewlekła choroba płuc, cukrzyca, przewlekła choroba nerek, przewlekła choroba wątroby oraz leczenie lekami immunosupresyjnymi) i łagodnymi objawami COVID-19 oraz u dorosłych pacjentów z umiarkowanymi objawami COVID-19. Zalecana dawka to 40 mg/kg, podawana jako 60-minutowa infuzja dożylna.

W październiku 2021 r. wniosek o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dla regdanvimabu został zgłoszony do EMA (*European Medicines Agency*), której stwierdzenie, że przeciwciało może być stosowane w proponowanym wskazaniu ukazało się w marcu 2021 r. Według przeglądu Cochrane [4] leczenie regdanvimabem może zmniejszyć ryzyko przyjęć do szpitala lub zgonu u pacjentów ambulatoryjnych z łagodnym do umiarkowanego COVID-19 w porównaniu z placebo [współczynniki ryzyka: 0,45 (0,14–1,42) dla 40 mg/kg; 0,56 (0,19–1,60) dla 80 mg/kg] [10].

Sotrovimab

Sotrovimab (Xevudy®) jest rekombinowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym opracowanym przez Vir Biotechnology we współpracy z GlaxoSmithKline do leczenia choroby COVID-19. Sotrovimab otrzymał w maju 2021 r.

w USA swoje pierwsze zezwolenie na zastosowanie awaryjne EUA, a także zezwolenia tymczasowe, awaryjne lub warunkowe udzielone następnie w kilku krajach. W grudniu 2021 r. sotrovimab otrzymał pierwszą pełną aprobatę w UE do stosowania u młodzieży (w wieku ≥ 12 lat i ważących ≥ 40 kg) oraz dla osób dorosłych z COVID-19, które nie wymagają suplementacji tlenem i są w grupie wysokiego ryzyka progresji do ciężkiego przebiegu choroby COVID-19 [11].

W badaniach III fazy zidentyfikowano 1% objawowych pacjentów w grupie otrzymującej sotrovimab (pojedyncza dawka 500 mg w infuzji), w porównaniu z 7% pacjentów w grupie placebo, u których wystąpiła progresja choroby prowadząca do hospitalizacji lub zgonu (względna redukcja ryzyka 85%) [12].

Tixagevimab/cilgavimab

Tixagevimab/cilgavimab to kombinacja dwóch przeciwciał monoklonalnych, które posiadają potencjał neutralizujący podwarianty Omicron BA.5, BA.4 i BA.2.

Objawy COVID-19 wystąpił u 0,2% spośród 3441 uczestników badania otrzymujących jednorazowo domięśniowo 300 mg przeciwciał oraz u 1% spośród 1731 uczestników w grupie placebo. W kwietniu 2022 r. opublikowano dane dotyczące skuteczności leku w profilaktyce przedekspozycyjnej COVID-19 [13]. Lek znacząco (o 76,7%) obniżał ryzyko wystąpienia objawowej choroby COVID-19 w analizie podstawowej i o 82,8% w analizie po 6 miesiącach w porównaniu z grupą placebo.

PROVENT

Ogólnie w badaniu III fazy PROVENT2 (AstraZeneca U.S. PROVENT ClinicalTrials NCT04625725) zastosowano kombinację przeciwciał tixagevimab/cilgavimab, dla których wykazano statystycznie istotne zmniejszenie ryzyka wystąpienia objawowego COVID-19 w porównaniu z placebo, przy zachowaniu ochrony przed wirusem przez co najmniej 6 miesięcy. Warto podkreślić, że ponad 75%

uczestników tego badania w analizie podstawowej miało choroby współistniejące, co może wpływać na ryzyko cięższego przebiegu COVID-19.

Procedura PROVENT to składające się z pięciu zmiennych narzędzia kliniczne zaprojektowane dla klinicystów, dla oceny i lepszego zrozumienia warunków jednorocznego przeżycia pacjentów, którzy otrzymują wentylację mechaniczną w znacznie dłuższych okresach niż przeciętnie. Większość pacjentów z COVID-19 ma łagodne objawy, niemniej jednak w ciężkim przebiegu tej choroby pewna liczba pacjentów wymaga hospitalizacji, głównie suplementacji tlenem; około co piąty hospitalizowany pacjent wymaga przyjęcia na oddział intensywnej terapii (OIOM) w celu wspomagania oddychania, czyli wentylacji inwazyjnej [14]. Oryginalny raport opisujący zasady PROVENT w przedłużonej wentylacji mechanicznej powstał w 2008 r. [15]. Stworzono uproszczoną prognostyczną regułę punktacji (*PROVENT 14 Score*), ocenianą na podstawie obszaru pod krzywą AUC (*Area Under Curve*) [16]. Ogólnie model prognostyczny PROVENT może wspierać kliniczną ocenę rokowań dla pacjentów wymagających co najmniej 14 dni wentylacji mechanicznej. Typowo mierzone jest tętnicze parcjalne ciśnienie tlenu PaO_2 (*arterial partial pressure of oxygen*), jednak nie wszędzie możliwe jest wykonanie tego pomiaru.

Badania „Praktyka wentylacji w COVID-19” (PROVENT-COVID) były inicjatywą specjalistów holenderskich, w wielośrodkowej kohorcie obserwacyjnej, przeprowadzonej w 22 oddziałach OIOM [14]. Oceniono wartość prognostyczną wskaźnika oksigenacji $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ (*pulse oximetry saturation SpO2*, wysycenie pulsoksymetryczne; *fraction of inspired oxygen FiO2*, frakcja wdychanego tlenu) dla oceny ryzyka zgonu u krytycznie chorych pacjentów wentylowanych inwazyjnie z powodu ARDS w chorobie COVID-19.

Wskaźnik $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ jest użytecznym parametrem oksigenacji o wartości prognostycznej u pacjentów z zespołem ostrej niewydolności oddechowej ARDS (*acute respiratory distress*

syndrome). Jednak dokładność predykcyjną wskaźnika $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ u pacjentów z COVID-19 może obniżyć szereg czynników, jak przesunięcie krzywej dysocjacji oksyhemoglobiny z powodu hiperkapnii, gorączki, zaburzeń metabolicznych, często występujących u pacjentów z ARDS z powodu COVID-19. W cytowanych badaniach wykazano, że wskaźnik $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ miał istotny związek z 28-dniową śmiertelnością, gdzie $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ w 2. i 3. dniu miało wartość prognostyczną dla oceny ryzyka zgonu pacjenta. Ponadto wykazano istotną korelację między wskaźnikiem $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ obliczonym ze współczynnika $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ a zmierzonymi wartościami $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, jednak obliczone wartości $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ były generalnie niedoszacowane. Autorzy sugerują stosowanie wskaźnika $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ jako alternatywy dla $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, zwłaszcza w przypadku ograniczonych możliwości pomiaru PaO_2 [14].

■ Podsumowanie

Kombinacja długo działających przeciwciał monoklonalnych – obok masowych szczepień – jest jedynym lekiem zatwierdzonym do stosowania w profilaktyce choroby COVID-19, zarówno dla osób zaszczepionych, jak niezaszczepionych.

Ważnym argumentem przemawiającym za stosowaniem profilaktyki przeciwciał monoklonalnych jest fakt, że niektóre osoby, w tym osoby z obniżoną odpornością (np. otrzymujące leki immunosupresyjne) nie mogą korzystać z osłony szczepień, a mogą być w grupie podwyższonego ryzyka ciężkiego przebiegu choroby COVID-19. Tacy pacjenci otrzymali ten środek w ramach immunoprofilaktyki, w procedurze zezwolenia na użycie awaryjne EUA [13].

Wstępne wyniki świadczą o długotrwałej skuteczności preparatu tixagevimab/cilgavimab użytych w jednej dawce (dwa kolejne domięśniowe zastrzyki), w celu zapobiegania objawowym i ciężkim przypadkom COVID-19 u osób z obniżoną odpornością. © P

Piśmiennictwo:

1. Ball S. Zumaby. Terapeutyczne przeciwciała monoklonalne. 2007. Wydawnictwo Medyk, Warszawa, 111 s.
2. Shanmugaraj B, Siri wattananon K, Wangkanont K, Phoolcharoen W. Perspectives on monoclonal antibody therapy as potential therapeutic intervention for Coronavirus disease-19 (COVID-19). *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2020 Mar;38(1):10-18. doi: 10.12932/AP-200220-0773. PMID: 32134278.
3. Krzystyniak K.L. Koronawirus COVID-19/ MERS/ SARS. 2022. Wydanie III uzupełnione i zaktualizowane. Wydawnictwo Medyk, Warszawa, 108 s.
4. Kreuzberger N, Hirsch C, Chai KL, et al. SARS-CoV-2-neutralizing monoclonal antibodies for treatment of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021 Sep 2;9(9):CD013825. doi: 10.1002/14651858.CD013825.pub2. PMID: 34473343; PMCID: PMC8411904.
5. Chung JY, Thone MN, Kwon YJ. COVID-19 vaccines: The status and perspectives in delivery points of view. *Adv Drug Deliv Rev.* 2021 Mar;170:1-25. doi: 10.1016/j.addr.2020.12.011. Epub 2020 Dec 24. PMID: 33359141; PMCID: PMC7759095.
6. Dougan M, Nirula A, Azizad M, et al. Bamlanivimab plus Etesevimab in mild or moderate Covid-19. *N Engl J Med.* 2021 Oct 7;385(15):1382-1392. doi: 10.1056/NEJMoa2102685. Epub 2021 Jul 14. PMID: 34260849; PMCID: PMC8314785.
7. Deeks ED. Casirivimab/Imdevimab: First Approval. *Drugs.* 2021 Nov;81(17):2047-2055. doi: 10.1007/s40265-021-01620-z. PMID: 34716907; PMCID: PMC8556815.
8. Bierle DM, Ganesh R, Razonable RR. Breakthrough COVID-19 and casirivimab-imdevimab treatment during a SARS-CoV-2 B.1.617.2 (Delta) surge. *J Clin Virol.* 2021 Dec;145:105026. doi: 10.1016/j.jcv.2021.105026. Epub 2021 Nov 8. PMID: 34775142; PMCID: PMC8574126.
9. Takashita E, Yamayoshi S, Simon V, et al. Efficacy of antibodies and antiviral drugs against Omicron BA.2.12.1, BA.4, and BA.5 Subvariants. *N Engl J Med.* 2022 Jul 20;NEJMc2207519. doi: 10.1056/NEJMc2207519. Epub ahead of print. PMID: 35857646; PMCID: PMC9342381.
10. Syed YY. Regdanvimab: First approval. *Drugs.* 2021 Dec;81(18):2133-2137. doi: 10.1007/s40265-021-01626-7. Erratum in: *Drugs.* 2021 Nov 16;; PMID: 34724174; PMCID: PMC8558754.
11. Heo YA. Sotrovimab: First approval. *Drugs.* 2022 Mar;82(4):477-484. doi: 10.1007/s40265-022-01690-7. PMID: 35286623; PMCID: PMC8919156.
12. Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E, et al. Early treatment for Covid-19 with SARS-CoV-2 neutralizing antibody Sotrovimab. *N Engl J Med.* 2021 Nov 18;385(21):1941-1950. doi: 10.1056/NEJMoa2107934. Epub 2021 Oct 27. PMID: 34706189.
13. Levin MJ, Ustianowski A, De Wit S, et al. Intramuscular AZD7442 (Tixagevimab-Cilgavimab) for prevention of Covid-19. *N Engl J Med.* 2022 Jun 9;386(23):2188-2200. doi: 10.1056/NEJMoa2116620. Epub 2022 Apr 20. PMID: 35443106; PMCID: PMC9069994.
14. Roozeman JP, Mazzinari G, Serpa Neto A, et al. Prognostication using SpO₂/FiO₂ in invasively ventilated ICU patients with ARDS due to COVID-19 - Insights from the PRoVENT-COVID study. *J Crit Care.* 2022 Apr;68:31-37. doi: 10.1016/j.jcrc.2021.11.009. Epub 2021 Dec 3. PMID: 34872014; PMCID: PMC8641962.
15. Cox CE, Carson SS. The Evolution of the ProVent score from medical to surgical applications. *Ann Am Thorac Soc.* 2015 Dec;12(12):1747-8. doi: 10.1513/AnnalsATS.201510-693ED. PMID: 26653187; PMCID: PMC4722832.
16. Hough CL, Caldwell ES, Cox CE, et al. Development and validation of a mortality prediction model for patients receiving 14 days of mechanical ventilation. *Crit Care Med.* 2015 Nov;43(11):2339-45. doi: 10.1097/CCM.0000000000001205. PMID: 26247337; PMCID: PMC4788381.