

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml roztwór do wstrzykiwań/infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Wielodawkowe fiolki zawierające 1332 mg substancji czynnej zapakowane wspólnie

Każda fiolka wielodawkowa z kazyrywymabem zawiera 1332 mg kazyrywymabu w 11,1 ml (120 mg/ml).

Każda fiolka wielodawkowa z imdewymabem zawiera 1332 mg imdewymabu w 11,1 ml (120 mg/ml).

Kazyrywymab i imdewymab są dwoma rekombinowanymi ludzkimi przeciwciałami monoklonalnymi klasy IgG1 wytwarzanymi w komórkach jajnika chomika chińskiego metodą rekombinacji DNA.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań/infuzji.

Przejrzysty lub lekko opalizujący roztwór od bezbarwnego do bladożółtego, o pH 6,0.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Ronapreve jest wskazany do stosowania w:

- leczeniu COVID-19 u osób dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych o masie ciała co najmniej 40 kg, którzy nie wymagają tlenoterapii i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19.
- leczeniu COVID-19 u osób dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych o masie ciała co najmniej 40 kg otrzymujących tlenoterapię, u których test na obecność przeciwciał przeciw SARS-CoV-2 dał wynik negatywny.
- profilaktyce COVID-19 u osób dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych o masie ciała co najmniej 40 kg.

Przy zastosowaniu produktu leczniczego Ronapreve należy wziąć pod uwagę informacje dotyczące aktywności Ronapreve wobec wariantów wirusa wzbudzających obawy. Patrz punkty 4.4 i 5.1.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podawanie powinno się odbywać w warunkach zapewniających możliwość leczenia ciężkich reakcji nadwrażliwości, takich jak anafilaksja. Pacjentów należy monitorować po podaniu produktu leczniczego, zgodnie z obowiązującymi lokalnie zasadami.

Dawkowanie

Leczenie

Dawkowanie u pacjentów niewymagających tlenoterapii wynosi 600 mg kazyrywymabu i 600 mg imdewymabu, podawane w pojedynczej infuzji dożylniej albo we wstrzyknięciu podskórnym (patrz Tabele 1 i 3). Patrz punkty 4.4 i 5.1. Tylko tym pacjentom kazyrywymab z imdewymabem należy podać w ciągu 7 dni od wystąpienia objawów COVID-19.

U pacjentów wymagających tlenoterapii (w tym wymagających terapii przy pomocy urządzeń zapewniających podaż tlenu o niskim i wysokim przepływie, wentylacji mechanicznej lub ciągłego pozaustrojowego natleniania krwi (ang. *extracorporeal membrane oxygenation*, ECMO) dawkowanie wynosi 4000 mg kazyrywymabu i 4000 mg imdewymabu, podawane w pojedynczej infuzji dożylniej (patrz Tabela 2 Charakterystyki Produktu Leczniczego Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml). Patrz punkt 5.1.

Profilaktyka

Profilaktyka poekspozycyjna

Dawkowanie u pacjentów dorosłych oraz u młodzieży w wieku 12 lat i starszych o masie ciała co najmniej 40 kg wynosi 600 mg kazyrywymabu i 600 mg imdewymabu, podawanych w pojedynczej infuzji dożylniej albo we wstrzyknięciu podskórnym (patrz Tabele 1 i 3). Kazyrywymab z imdewymabem należy podać jak najszybciej po kontakcie z osobą chorą na COVID-19.

Profilaktyka przedekspozycyjna

Dawka początkowa u pacjentów dorosłych oraz u młodzieży w wieku 12 lat i starszych, o masie ciała co najmniej 40 kg, wynosi 600 mg kazyrywymabu i 600 mg imdewymabu, podawanych w pojedynczej infuzji dożylniej albo we wstrzyknięciu podskórnym (patrz Tabele 1 i 3). Kolejne dawki 300 mg kazyrywymabu i 300 mg imdewymabu w podawane w pojedynczej infuzji dożylniej lub wstrzyknięciu podskórnym, mogą być podawane co 4 tygodnie, do czasu, gdy profilaktyka nie będzie już wymagana. Nie ma danych dotyczących powtarzania dawkowania po 24 tygodniach (po 6 dawkach).

Pominięcie dawki

W przypadku dawek powtarzanych w ramach profilaktyki przedekspozycyjnej, w razie pominięcia dawki produktu leczniczego Ronapreve należy ją podać możliwie jak najszybciej. Następnie należy odpowiednio zmodyfikować schemat dawkowania, tak aby utrzymać właściwy odstęp pomiędzy dawkami.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawkowania (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawkowania (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowania dawkowania (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności kazyrywymabu i imdewymabu u dzieci w wieku <12 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Ronapreve jest przeznaczony wyłącznie do podawania dożylnego lub podskórnego.

Infuzja dożylna

Szczegółowa instrukcja dotycząca przygotowania i podawania produktu leczniczego Ronapreve, patrz punkt 6.6.

Tabela 1: Instrukcje dotyczące zalecanego rozcieńczania i infuzji dożylniej 600 mg kazyrywymabu i 600 mg imdewymabu lub 300 mg kazyrywymabu i 300 mg imdewymabu

Wskazanie	Wielkość worka infuzyjnego uprzednio napełnionego roztworem chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworem dekstrozy o stężeniu 50 mg/ml (5%)	Dawka produktu leczniczego Ronapreve	Całkowita objętość 1 dawki	Objętość, którą należy pobrać z każdej odpowiedniej fiolki i wstrzyknąć do jednego worka infuzyjnego o pojemności 50-250 ml, uprzednio napełnionego roztworem chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworem dekstrozy o stężeniu 50 mg/ml (5%) do jednoczesnego podawania	Minimalny czas infuzji
Leczenie (pacjenci niewymagający tlenoterapii), profilaktyka poekspozycyjna (pojedyncza dawka), profilaktyka przedekspozycyjna (dawka początkowa)	50 ml, 100 ml, 150 ml	600 mg kazyrywymabu i 600 mg imdewymabu	10 ml	5 ml roztworu z jednej wielodawkowej fiolki zawierającej 1332 mg kazyrywymabu	20 minut
	250 ml			5 ml roztworu z jednej wielodawkowej fiolki zawierającej 1332 mg imdewymabu	30 minut

Wsказanie	Wielkość worka infuzyjnego uprzednio napelnionego roztworem chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworem dekstrozy o stężeniu 50 mg/ml (5%)	Dawka produktu leczniczego Ronapreve	Całkowita objętość 1 dawki	Objętość, którą należy pobrać z każdej odpowiedniej fiołki i wstrzyknąć do jednego worka infuzyjnego o pojemności 50-250 ml, uprzednio napelnionego roztworem chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworem dekstrozy o stężeniu 50 mg/ml (5%) do jednoczesnego podawania	Minimalny czas infuzji
Profilaktyka przedekspozycyjna (dawka powtarzana)	50 ml, 100 ml, 150 ml	300 mg kazyrywymabu i 300 mg imdewymabu	5 ml	2,5 ml roztworu z jednej wielodawkowej fiołki zawierającej 1332 mg kazyrywymabu	20 minut
	250 ml			2,5 ml roztworu z jednej wielodawkowej fiołki zawierającej 1332 mg imdewymabu	30 minut

Tabela 2: Instrukcje dotyczące zalecanego rozcieńczenia i infuzji dożylną dawki 4000 mg kazyrywymabu i 4000 mg imdewymabu

Wskazanie	Wielkość worka infuzyjnego uprzednio napełnionego roztworem chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworem dekstrozy o stężeniu 50 mg/ml (5%)	Dawka produktu leczniczego Ronapreve	Całkowita objętość 1 dawki	Objętość, którą należy pobrać z każdej odpowiedniej fiołki i wstrzyknąć do jednego worka infuzyjnego o pojemności 50-250 ml, uprzednio napełnionego roztworem chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworem dekstrozy o stężeniu 50 mg/ml (5%) do jednoczesnego podawania	Minimalny czas infuzji
Leczenie (pacjenci wymagający tlenoterapii)	250 ml*	4000 mg kazyrywymabu i 4000 mg imdewymabu	66,6 ml	11,1 ml łącznie kazyrywymabu z wielodawkowych fiołek zawierających 1 332 mg kazyrywymabu i 11,1 ml łącznie imdewymabu z wielodawkowych fiołek zawierających 1 332 mg imdewymabu	60 minut

* Przed dodaniem kazyrywymabu i imdewymabu pobrać i usunąć 66,6 ml roztworu chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworu dekstrozy o stężeniu 50 mg/ml (5%) z worka infuzyjnego

Można zmniejszyć szybkość podawania infuzji, przerwać bądź wcześniej zakończyć jej podawanie, jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy związane z infuzją lub inne działania niepożądane (patrz punkt 4.4.).

Wstrzyknięcie podskórne

Szczegółowa instrukcja dotycząca przygotowania i podawania produktu leczniczego Ronapreve, patrz punkt 6.6.

Wstrzyknięcia podskórne kazyrywymabu i imdewymabu należy wykonywać kolejno w różne miejsca ciała (w górną część uda, zewnętrzną część ramienia lub w brzuch, unikając obszaru 5 cm wokół pępka oraz linii talii).

Tabela 3: Przygotowanie 600 mg kazyrywymabu i 600 mg imdewymabu lub 300 mg kazyrywymabu i 300 mg imdewymabu) do wstrzyknięć podskórnych

Wskazanie	Dawka produktu leczniczego Ronapreve	Całkowita objętość 1 dawki	Objętość, którą należy pobrać z każdej odpowiedniej fiołki, aby przygotować 4 strzykawki
Leczenie (pacjenci niewymagający tlenoterapii), profilaktyka poekspozycyjna (pojedyncza dawka), profilaktyka przedekspozycyjna (dawka początkowa)	600 mg kazyrywymabu i 600 mg imdewymabu	10 ml	2,5 ml (2x) roztworu z jednej wielodawkowej fiołki zawierającej 1332 mg kazyrywymabu 2,5 ml (2x) roztworu z jednej wielodawkowej fiołki zawierającej z 1332 mg imdewymabu
Wskazanie	Dawka produktu leczniczego Ronapreve	Całkowita objętość 1 dawki	Objętość, którą należy pobrać z każdej odpowiedniej fiołki, aby przygotować 2 strzykawki
Profilaktyka przedekspozycyjna (dawka powtarzana)	300 mg kazyrywymabu i 300 mg imdewymabu	5 ml	2,5 ml roztworu z jednej wielodawkowej fiołki zawierającej 1332 mg kazyrywymabu 2,5 ml roztworu z jednej wielodawkowej fiołki zawierającej z 1332 mg imdewymabu

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu leczniczego.

Aktywność wobec wariantów wirusa SARS-CoV-2

Decyzje dotyczące stosowania produktu leczniczego Ronapreve w leczeniu lub profilaktyce powinny uwzględniać wiedzę dotyczącą charakterystyki krążących wirusów SARS-CoV-2, w tym różnice regionalne lub geograficzne oraz dostępne informacje na temat wzorców wrażliwości na produkt leczniczy Ronapreve. Patrz punkt 5.1.

Jeżeli są dostępne dane z testów molekularnych lub sekwencjonowania, należy uwzględnić je przy wyborze leczenia przeciwwirusowego, aby wykluczyć warianty SARS-CoV-2, które wykazują zmniejszoną wrażliwość na produkt leczniczy Ronapreve.

Podawanie podskórne w leczeniu COVID-19

Skuteczność kliniczna produktu leczniczego Ronapreve podawanego podskórnie w leczeniu COVID-19 nie została oceniona w badaniach klinicznych (patrz punkt 5.1). Farmakokinetyka kazyrywymabu i imdewymabu w ciągu pierwszych 48 godzin po podaniu podskórnym 600 mg każdego z przeciwciał monoklonalnych wskazuje na mniejszą ekspozycję w surowicy w porównaniu z podaniem dożylnym tej samej dawki. Nie wiadomo, czy różnice w początkowej ekspozycji ogólnoustrojowej powodują różnice w skuteczności klinicznej. Zaleca się stosowanie podskórnej drogi podania tylko wtedy, gdy podanie dożylne nie jest możliwe i mogłoby spowodować opóźnienie leczenia.

Reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksja

Podczas podawania kazyrywymabu i imdewymabu obserwowano reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksję (patrz punkt 4.8). W razie wystąpienia objawów podmiotowych lub przedmiotowych istotnej klinicznie reakcji nadwrażliwości lub anafilaksji należy natychmiast przerwać podawanie produktu leczniczego i rozpocząć stosowanie odpowiednich leków i (lub) leczenia wspomagającego.

Po podaniu dożylnym i podskórnym obserwowano przypadki omdleń z drgawkami (patrz punkt 4.8). Omdlenia z drgawkami należy różnicować z napadami padaczkowymi i postępować zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Reakcje związane z infuzją

Po dożylnym podaniu kazyrywymabu i imdewymabu obserwowano reakcje związane z infuzją (ang. *infusion related reactions*, IRRs).

Reakcje związane z infuzją obserwowane w badaniach klinicznych miały w większości nasilenie umiarkowane i występowały na ogół w trakcie infuzji lub w ciągu 24 godzin od infuzji. Do często zgłaszanych objawów podmiotowych i przedmiotowych tych reakcji należały nudności, dreszcze, zawroty głowy (lub omdlenia), wysypka, pokrzywka, świąd, przyspieszony oddech i uderzenia gorąca. Jednak reakcje związane z infuzją mogą występować jako ciężkie lub zagrażające życiu zdarzenia i mogą obejmować inne objawy podmiotowe i przedmiotowe.

W razie wystąpienia reakcji związanej z infuzją, infuzję można przerwać, zmniejszyć jej szybkość lub zakończyć.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono formalnych badań dotyczących interakcji z lekami. Kazyrywymab i imdewymab są przeciwciałami monoklonalnymi, które nie są wydalane przez nerki i nie są metabolizowane przez enzymy cytochromu P450. Z tego względu interakcje z równocześnie stosowanymi produktami leczniczymi, które są wydalane przez nerki lub które są substratami, induktorami lub inhibitorami enzymów cytochromu P450, są mało prawdopodobne.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania kazyrywymabu i imdewymabu u kobiet w ciąży. Nie przeprowadzono badań na zwierzętach dotyczących szkodliwego wpływu na reprodukcję. Wiadomo, że ludzkie przeciwciała będące immunoglobulinami klasy G1 (IgG1) przenikają przez barierę łożyskową. Nie wiadomo, czy potencjalne przenikanie kazyrywymabu i imdewymabu przez barierę łożyskową zapewnia jakiegokolwiek korzyści lecznicze lub powoduje zagrożenia dla rozwijającego się płodu. Ponieważ kazyrywymab i imdewymab są bezpośrednio

ukierunkowane na białko kolca (ang. *spike protein*) SARS-CoV-2 oraz w związku z brakiem reaktywności krzyżowej z tkankami rozrodczymi lub płodowymi w badaniach reaktywności krzyżowej z tkankami, nie oczekuje się negatywnego wpływu na rozwijający się płód. Ronapreve należy stosować w czasie ciąży jedynie wtedy, gdy potencjalne korzyści uzasadniają potencjalne ryzyko dla matki i płodu, biorąc pod uwagę wszystkie powiązane czynniki zdrowotne. Jeżeli kobieta zajdzie w ciążę w trakcie przyjmowania tego produktu leczniczego, należy ją poinformować, że nie wiadomo, jakie jest potencjalne ryzyko dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy kazyrywymab i imdewymab przenikają do mleka ludzkiego, ale wiadomo, że matczyne IgG przenikają do mleka podczas pierwszych dni po urodzeniu. Ponieważ kazyrywymab i imdewymab są bezpośrednio ukierunkowane na białko kolca SARS-CoV-2 oraz ze względu na małe wchłanianie ogólnoustrojowe po doustnym przyjęciu przeciwciał, można rozważyć podawanie produktu leczniczego Ronapreve w okresie karmienia piersią, jeśli jest to wskazane klinicznie.

Płodność

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu produktu leczniczego na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ronapreve nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Łącznie w badaniach klinicznych 8 596 uczestników było leczonych kazyrywymabem i imdewymabem (u 6 173 podawano je dożylnie, a u 2 423 podskórnice).

Najczęściej zgłoszonymi działaniami niepożądanymi są reakcje nadwrażliwości, które obejmują reakcje związane z infuzją (IRRs) i reakcje w miejscu wstrzyknięcia (ang. *injection site reactions*, ISRs).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane w Tabeli 4 są wymienione poniżej według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstość występowania zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $\leq 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Tabela 4: Tabela wykaz działań niepożądanych zidentyfikowanych w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Kategoria częstości
Podanie dożylnie		
Zaburzenia układu immunologicznego	Anafilaksja	Rzadko
	Nadwrażliwość	Rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy* Omdlenia z drgawkami	Niezbyt często Nieznana
Zaburzenia naczyniowe	Uderzenia gorąca*	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Przyspieszony oddech*	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności*	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd*	Niezbyt często
	Wysypka*	Niezbyt często
	Pokrzywka*	Rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Dreszcze*	Niezbyt często
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Reakcje związane z infuzją	Niezbyt często
Podanie podskórne		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Powiększenie węzłów chłonnych	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd ^{1*}	Rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia ¹	Często

¹ Reakcje w miejscu wstrzyknięcia obejmują rumień, świąd, wybroczyny, obrzęk, ból, tkliwość, pokrzywkę i omdlenia z drgawkami

* W niektórych przypadkach objawy reakcji związanych z infuzją i reakcji w miejscu wstrzyknięcia opisywano jako pojedyncze działania niepożądane

Dzieci i młodzież

Podanie dożylnie

W badaniu RECOVERY 4 nastolatków w wieku ≥ 12 lat i < 18 lat otrzymało leczenie kazyrywymabem i imdewymabem. Profil bezpieczeństwa obserwowany w tej ograniczonej populacji był podobny do profilu bezpieczeństwa u dorosłych pacjentów.

Podanie podskórne

W badaniu COV-2069, 66 uczestników (młodzież) w wieku ≥ 12 i < 18 lat otrzymało leczenie kazyrywymabem i imdewymabem. Obserwowany u nich profil bezpieczeństwa był podobny do stwierdzanego u dorosłych pacjentów.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych podawano dawki do 4000 mg zarówno kazyrywymabu jaki i imdewymabu. Brak danych dotyczących dawek przekraczających tę dawkę.

Nie jest znane swoiste antidotum do stosowania w przypadku przedawkowania kazyrywymabu i imdewymabu. Postępowanie w przypadku przedawkowania polega na zastosowaniu ogólnego leczenia wspomagającego, w tym monitorowania parametrów życiowych oraz obserwacji stanu klinicznego pacjenta.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Surowice odpornościowe i immunoglobuliny, przeciwciała monoklonalne o działaniu przeciwwirusowym.

Kod ATC: J06BD07

Mechanizm działania

Kazyrywymab (IgG1 κ) i imdewymab (IgG1 λ) są dwoma rekombinowanymi ludzkimi przeciwciałami monoklonalnymi z niezmodyfikowanymi fragmentami Fc. Kazyrywymab i imdewymab wiążą się z niezachodzącymi na siebie epitopami domeny wiążącej receptor (ang. *receptor binding domain*, RBD) białka kolca (ang. *spike protein*) wirusa SARS-CoV-2. Zapobiega to wiązaniu się RBD z ludzkim receptorem ACE2, zapobiegając w ten sposób wnikaniu wirusa do komórek.

Działanie przeciwwirusowe *in vitro*

W badaniu neutralizacji wirusa SARS-CoV-2 w komórkach Vero E6 kazyrywymab, imdewymab oraz kazyrywymab z imdewymabem łącznie neutralizowały wirusa SARS-CoV-2 (izolat USA-WA1/2020) z wartościami EC₅₀ wynoszącymi odpowiednio 37,4 pM (0,006 μ g/ml), 42,1 pM (0,006 μ g/ml) i 31,0 pM (0,005 μ g/ml).

Oporność

Istnieje potencjalne ryzyko niepowodzenia leczenia z powodu powstania wariantów wirusa opornych na kazyrywymab i imdewymab podawanych łącznie.

Oceniano aktywność neutralizującą kazyrywymabu stosowanego pojedynczo, imdewymabu stosowanego pojedynczo oraz kazyrywymabu i imdewymabu stosowanych łącznie wobec wariantów białka S, w tym znanych wariantów wzbudzających obawy lub zainteresowanie, wariantów zidentyfikowanych w badaniach *in vitro* nad mechanizmami ucieczki immunologicznej i wariantów określonych na podstawie dostępnych publicznie danych na temat genomu SARS-CoV-2 uzyskanych od zespołu Global Initiative on Sharing All Influenza Data (GISAID). Aktywność neutralizującą kazyrywymabu i imdewymabu wobec wariantów wzbudzających obawy lub zainteresowanie przedstawiono w Tabeli 5.

Tabela 5: Dane dotyczące neutralizacji pseudotypowanych cząstek wirusopodobnych z pełną sekwencją lub z kluczowymi substytucjami wariantów białka S wirusa SARS-CoV-2 z wariantów wzbudzających obawy lub zainteresowanie* przez kazyrywymab i imdewymab stosowane pojedynczo lub łącznie

Linia wirusa z substytucjami w genie białka kolca	Najważniejsze oceniane substytucje	Zmniejszona wrażliwość na kazyrywymab i imdewymab stosowane łącznie	Zmniejszona wrażliwość na kazyrywymab stosowany pojedynczo	Zmniejszona wrażliwość na imdewymab stosowany pojedynczo
B.1.1.7 (pochodzenie z Wielkiej Brytanii/Alfa)	Pełne białko S ^a	bez zmiany ^e	bez zmiany ^e	bez zmiany ^e
B.1.351 (pochodzenie z RPA/Beta)	Pełne białko S ^b	bez zmiany ^e	45-krotnie	bez zmiany ^e
P.1 (pochodzenie z Brazylii/Gamma)	Pełne białko S ^c	bez zmiany ^e	418-krotnie	bez zmiany ^e
B.1.427/B.1.429 (pochodzenie z Kalifornii/Epsilon)	L452R	bez zmiany ^e	bez zmiany ^e	bez zmiany ^e
B.1.526 (pochodzenie z Nowego Jorku/Jota) ^f	E484K	bez zmiany ^e	25-krotnie	bez zmiany ^e
B.1.617.1/B.1.617.3 (pochodzenie z Indii/Kappa)	L452R+E484Q	bez zmiany ^e	7-krotnie	bez zmiany ^e
B.1.617.2/ AY.3 (pochodzenie z Indii/Delta)	L452R+T478K	bez zmiany ^e	bez zmiany ^e	bez zmiany ^e
AY.1/AY.2 ^g (pochodzenie z Indii/Delta [+K417N])	K417N+L452R+T478K ^d	bez zmiany ^e	9-krotnie	bez zmiany ^e
B.1.621/B.1.621.1 (pochodzenie z Kolumbii/Mu)	R346K, E484K, N501Y	bez zmiany ^e	23-krotnie	bez zmiany ^e
C.37 (pochodzenie z Peru/Lambda)	L452Q+F490S	bez zmiany ^e	bez zmiany ^e	bez zmiany ^e
B.1.1.529/BA.1 (Omikron)	Pełne białko S ^h	>1013-krotnie	>1732-krotnie	>754-krotnie

^a Badano pseudotypowane VLP z ekspresją całego wariantu białka kolca. W tym wariantcie stwierdzono następujące zmiany w stosunku do białka kolca typu dzikiego: del69-70, del145, N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, D1118H.

^b Badano pseudotypowane VLP z ekspresją całego wariantu białka kolca. W tym wariantcie stwierdzono następujące zmiany w stosunku do białka kolca typu dzikiego: D80Y, D215Y, del241-243, K417N, E484K, N501Y, D614G, A701V.

^c Badano pseudotypowane VLP z ekspresją całego wariantu białka kolca. W tym wariantcie stwierdzono następujące zmiany w stosunku do białka kolca typu dzikiego: L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417T, E484K, N501Y, D614G, H655Y, T1027I, V1176F

^d Dla AY.1: Badano pseudotypowane VLP z ekspresją całego wariantu białka kolca. W tym wariantcie stwierdzono następujące zmiany w stosunku do białka kolca typu dzikiego: (T19R, G142D, E156G, F157-, F158-, K417N, L452R, T478K, D614G, P681R, D950N).

^e Bez zmiany: zmniejszenie wrażliwości ≤ 5 -krotnie.

^f Nie we wszystkich izolatach z linii z Nowego Jorku stwierdza się substytucję E484K (według danych z lutego 2021 r.).

^g Powszechnie znany jako „Delta plus”

^h Badano pseudotypowane VLP z ekspresją całego wariantu białka kolca. W tym wariantcie stwierdzono następujące zmiany w stosunku do białka kolca typu dzikiego: A67V, del69-70, T95I, G142D/del143-145, del211/L212I, ins214EPE, G339D, S371L, S373P, S375F, K417N, N440K, G446S, S477N, T478K, E484A, Q493R, G496S, Q498R, N501Y, Y505H, T547K, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, N856K, Q954H, N969K, L981F.

*Warianty wzbudzające obawy lub zainteresowanie są zdefiniowane przez amerykańską agencję Centers for Disease Control and Prevention (CDC, 2021) (<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-info.html>)

W Tabeli 5 przedstawiono obszerny wykaz autentycznych wariantów wirusa SARS-CoV-2 wzbudzających obawy lub zainteresowanie, ocenianych pod kątem wrażliwości na kazyrywymab i imdewymab stosowane pojedynczo i łącznie.

Tabela 5: Dane dotyczące neutralizacji wzbudzających obawy lub zainteresowanie, autentycznych wariantów wirusa SARS-CoV-2 przez kazyrywymab i imdewymab stosowane pojedynczo lub łącznie

Linia wirusa z substytucją w genie białka kolca	Zmniejszona wrażliwość na kazyrywymab i imdewymab stosowane łącznie	Zmniejszona wrażliwość na kazyrywymab stosowany pojedynczo	Zmniejszona wrażliwość na imdewymab stosowany pojedynczo
B.1.1.7 (pochodzenie z Wielkiej Brytanii/Alfa)	bez zmiany ^a	bez zmiany ^a	bez zmiany ^a
B.1.351 (pochodzenie z RPA/Beta)	bez zmiany ^a	5-krotnie	bez zmiany ^a
P.1 (pochodzenie z Brazylii/Gamma)	bez zmiany ^a	371-krotnie	bez zmiany ^a
B.1.617.1 (pochodzenie z Indii/Kappa)	bez zmiany ^a	6-krotnie	bez zmiany ^a
B.1.617.2 (pochodzenie z Indii/Delta)	bez zmiany ^a	bez zmiany ^a	bez zmiany ^a

^a Bez zmiany: zmniejszenie wrażliwości \leq 5-krotnie.

Skuteczność kliniczna

Leczenie COVID-19

COV-2067

Badanie COV-2067 było randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo badaniem klinicznym oceniającym stosowanie kazyrywymabu i imdewymabu w leczeniu pacjentów z COVID-19 (pacjenci z objawami z SARS-CoV-2 wykrytym za pomocą ilościowej reakcji łańcuchowej polimerazy z odwrotną transkrypcją [RT-qPCR]), którzy nie wymagali podawania tlenu i byli narażeni na zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci choroby.

W kohorcie 1 fazy 3 tego badania uczestnicy, którzy nie byli uprzednio zaszczepieni przeciwko SARS-CoV-2, zostali losowo przydzieleni w ciągu 7 dni od wystąpienia objawów, do grup otrzymujących dożylnie pojedynczą dawkę 600 mg kazyrywymabu i 600 mg imdewymabu (n = 1347), 1200 mg kazyrywymabu i 1200 mg imdewymabu (n = 2036) lub placebo (n = 2009).

Uczestnicy w kohorcie 1 fazy 3 badania mieli co najmniej jeden wymieniony w protokole czynnik ryzyka progresji do ciężkiej postaci COVID-19 (co obejmowało wiek >50 lat, otyłość zdefiniowaną jako BMI ≥ 30 kg/m², chorobę układu sercowo-naczyniowego, w tym nadciśnienie tętnicze, przewlekłą chorobę płuc, w tym astmę, cukrzycę typu 1 i 2, przewlekłą chorobę nerek, w tym wymagającą dializoterapii, przewlekłą chorobę wątroby, ciążę i immunosupresję). Mediana wieku wynosiła 50 lat (13,1% uczestników było w wieku 65 lat lub starszych), a kobiety stanowiły 51,4% uczestników

badania. Wyjściowe dane demograficzne i charakterystyka choroby były dobrze zrównoważone we wszystkich grupach otrzymujących kazyrywymab i imdewymab oraz placebo.

Pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek pacjentów z ≥ 1 hospitalizacją związaną z COVID-19 lub zmarłych z dowolnej przyczyny do 29. dnia.

Tabela 7: Zestawienie wyników pierwszorzędownego punktu końcowego fazy 3 badania COV-2067

	1200 mg dożylnie	placebo	2400 mg dożylnie	placebo
	n = 1192	n = 1193	n = 1812	n = 1790
Pacjenci w mFAS z ≥ 1 hospitalizacją związaną z COVID-19 lub zgon do 29. dnia				
Zmniejszenie ryzyka	72,5% (p < 0,0001)		70,9% (p < 0,0001)	
Liczba pacjentów ze zdarzeniami	11 (0,9%)	40 (3,4%)	23 (1,3%)	78 (4,4%)

mFAS: zmodyfikowany pełny zestaw analiz obejmował osoby z dodatnim wynikiem SARS-CoV-2 RT-QPCR z wymazu z nosogardła (NP) podczas randomizacji i z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka ciężkiej postaci COVID-19

Według wpisów w dzienniczku codziennych objawów opracowanym specjalnie na potrzeby badania, mediana czasu do ustąpienia objawów została zmniejszona z 13 dni u pacjentów otrzymujących placebo do 10 dni u pacjentów otrzymujących dawki kazyrywymabu i imdewymabu (p < 0,0001).

RECOVERY

RECOVERY jest trwającym, wielośrodkowym, randomizowanym badaniem platformowym z grupą kontrolną, prowadzonym metodą otwartej próby w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania potencjalnych terapii u hospitalizowanych pacjentów z COVID-19. Do badania RECOVERY włączono hospitalizowanych uczestników na terapii bez podawania tlenu, nisko- lub wysokoprzepływową tlenoterapię, wentylacji nieinwazyjnej lub inwazyjnej ani ECMO. W tym badaniu 9785 uczestników ze Zjednoczonego Królestwa zostało losowo przydzielonych do otrzymania pojedynczej infuzji dożylniej 4000 mg kazyrywymabu i 4000 mg imdewymabu w skojarzeniu ze zwykle stosowanym leczeniem (n=4839) lub samego zwykle stosowanego standardowego leczenia (n=4 946; zwanego dalej samym zwykle stosowanym leczeniem). Oprócz zwykle stosowanego leczenia standardowego uczestnicy mogli otrzymywać od 0 do 4 terapii.

U uczestników występowało kliniczne podejrzenie zakażenia SARS-CoV-2 lub laboratoryjnie potwierdzone zakażenie SARS-CoV-2 i zostali oni włączeni do badania niezależnie od tego, czy wymagali wspomaganie oddychania, czy nie. Analizowane populacje zostały zdefiniowane na podstawie początkowych wyników badań serologicznych.

W punkcie początkowym średni wiek wynosił 62 lata (przy czym 30% uczestników było w wieku 70 lat lub starszych, do badania włączono 11 nastolatków w wieku od ≥ 12 do < 18 lat), a 63% uczestników stanowili mężczyźni. Początkowe dane demograficzne i charakterystyka choroby były dobrze wyważone pomiędzy grupami terapeutycznymi przyjmującymi kazyrywymab i imdewymab lub samo zwykle stosowane leczenie. Uczestnicy byli włączani do badania w czasie, gdy w Zjednoczonym Królestwie dominującym wariantem był wariant B.1.1.7 (alfa). Wspomaganie oddychania stosowane u uczestników obejmowało: 7% uczestników bez tlenoterapii, 61% otrzymujących bierną tlenoterapię, u 26% stosowano wentylację nieinwazyjną, a u 6% – wentylację inwazyjną (w tym ECMO u 17 pacjentów). Wśród pacjentów, którzy byli seronegatywni na początku badania, 10% pacjentów nie otrzymywało tlenoterapii na początku badania, 66% otrzymywało bierną tlenoterapię, u 21% stosowano wentylację nieinwazyjną, a u 2% - wentylację inwazyjną (w tym ECMO u jednego uczestnika). Około 94% wszystkich uczestników poddanych randomizacji otrzymywało kortykosteroidy w ramach standardowego leczenia podstawowego.

Pierwszorzędownym punktem końcowym była śmiertelność z dowolnej przyczyny w okresie 28 dni u wszystkich uczestników losowo przydzielonych do grup terapeutycznych, którzy na początku badania uzyskali ujemny wynik badań serologicznych. Wyniki przedstawiono w Tabeli 8.

Tabela 8: Podsumowanie pierwszorzędownych punktów końcowych w badaniu RECOVERY

	4000 mg kazyrywymabu i 4000 mg imdewymabu (dożylnie) i standardowe leczenie	Samo zwykle stosowane leczenie
	n=1 633	n=1 520
Śmiertelność z dowolnej przyczyny w okresie 28 dni u uczestników seronegatywnych		
Liczba uczestników, u których wystąpił zgon z dowolnej przyczyny (%)	396 (24%)	452 (30%)
Stosunek częstości (95% CI)	0,79 (0,69 – 0,91) (p=0,0009)	

U uczestników seropozytywnych śmiertelność z dowolnej przyczyny w okresie 28 dni wynosiła 16% (410/2 636) w grupie otrzymującej kazyrywymab z imdewymabem oraz 15% (384/2 636) w grupie otrzymującej wyłącznie zwykle stosowane leczenie (stosunek częstości 1,09 [95% CI: 0,94; 1,25]).

U uczestników seronegatywnych w wieku ≥ 80 lat śmiertelność z dowolnej przyczyny w okresie 28 dni wynosiła 54,5% (126/231) i 57,5% (134/233) odpowiednio w grupie otrzymującej kazyrywymab z imdewymabem oraz w grupie otrzymującej wyłącznie zwykle stosowane leczenie (stosunek częstości 0,97 [95% CI: 0,76; 1,25]).

Badania statystyczne drugorzędownego punktu końcowego przeprowadzono poza stosowaną hierarchią testowania i dlatego uznaje się je za opisowe.

Drugorzędowny punkt końcowy, którym był wypis ze szpitala w ciągu 28 dni, występował częściej w całej populacji uczestników seronegatywnych poddanych randomizacji, leczonych kazyrywymabem i imdewymabem w porównaniu z uczestnikami, którzy otrzymali tylko zwykle stosowane leczenie (64% w porównaniu z 58%; stosunek częstości 1,19 [95% CI: 1,09, 1,31]) z medianą czasu trwania hospitalizacji krótszą o 4 dni (13 dni w porównaniu z 17 dniami).

W całej seronegatywnej populacji uczestników losowo przydzielonych do grup terapeutycznych, która w punkcie początkowym nie otrzymywała inwazyjnej wentylacji mechanicznej, leczenie kazyrywymabem i imdewymabem wiązało się z mniejszym ryzykiem progresji do złożonego punktu końcowego, którym była inwazyjna wentylacja mechaniczna lub zgon (31% w porównaniu z 37%; stosunek ryzyka 0,83 [95% CI: 0,75; 0,92]).

COV-2066

COV-2066 było randomizowanym badaniem klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo, w którym oceniano kazyrywymab i imdewymab w leczeniu hospitalizowanych pacjentów z COVID-19 podłączonych do urządzeń do niskoprzepływowej tlenoterapii (np. przez maskę twarzową lub wazy donosowe) lub nieotrzymujących tlenoterapii. W tym badaniu fazy II/III, 1197 uczestników miało dodatni wynik testu RT-qPCR na obecność SARS-CoV-2 w punkcie początkowym i zostało losowo przydzielonych w stosunku 1:1:1 do otrzymania pojedynczej infuzji dożylniej 1 200 mg kazyrywymabu i 1200 mg imdewymabu (n=406), 4000 mg kazyrywymabu i 4000 mg imdewymabu (n=398) lub placebo (n=393), przy czym wszyscy uczestnicy otrzymujący kazyrywymab i imdewymab lub placebo otrzymywali także zwykle stosowane leczenie na COVID-19. Całkowita wielkość próby była mniejsza niż przewidywana z powodu wcześniejszego zakończenia badania po kilku miesiącach niskich wskaźników rekrutacji. Ogólnie obserwowano podobne działania u uczestników nieotrzymujących tlenoterapii lub podłączonych do urządzeń niskoprzepływowej tlenoterapii otrzymujących kazyrywymab i imdewymab w dawce

2 400 mg oraz kazyrywymab i imdewymab w dawce 8 000 mg, co wskazuje na brak efektu dawki w tej populacji. Te grupy otrzymujące różne dawki zostały uwzględnione łącznie podczas porównania z grupą placebo w analizie skuteczności.

W punkcie początkowym mediana wieku wyniosła 62 lata (przy czym 44% uczestników było w wieku 65 lat lub starszych), 54% uczestników stanowili mężczyźni, 43% miało ujemny wynik badań serologicznych, 48% było serododatnich, a u 9% status serologiczny był nieznany. W punkcie początkowym wspomaganie oddychania stosowane u uczestników obejmowało: 44% uczestników bez tlenoterapii i 56% podłączonych do urządzeń do niskoprzepływowej tlenoterapii. Przed randomizacją około 33% uczestników otrzymywało remdesiwir, a 50% otrzymywało ogólnoustrojowo działające kortykosteroidy w ramach podstawowego zwykle stosowanego leczenia. Początkowe dane demograficzne i charakterystyka choroby były dobrze wyważone pomiędzy grupami terapeutycznymi otrzymującymi kazyrywymab i imdewymab a grupą otrzymującą placebo.

Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności wirusologicznej była średnia ważona w czasie (ang. time weighted average, TWA) codziennej zmiany wiremii (\log_{10} kopii/ml) od punktu początkowego do dnia 7. włącznie, mierzonej metodą RT-qPCR z wymazów z nosogardła, u pacjentów, którzy byli seronegatywni i mieli dodatni wynik SARS-CoV-2 RT-qPCR w punkcie początkowym. Leczenie kazyrywymabem i imdewymabem w grupie otrzymującej dawki skojarzone spowodowało statystycznie istotne zmniejszenie średniej LS wiremii (\log_{10} kopii/ml) w porównaniu z placebo ($-0,28 \log_{10}$ kopii/ml/dobę dla kazyrywymabu i imdewymabu; $p=0,0172$).

Pierwszorzędowym klinicznym punktem końcowym był odsetek uczestników, którzy zmarli lub włączono u nich wentylację mechaniczną w grupie uczestników z dodatnim wynikiem SARS-CoV-2 RT-qPCR.

Leczenie kazyrywymabem i imdewymabem w grupie otrzymującej dawki skojarzone spowodowało zmniejszenie odsetka uczestników z wysoką wiremią, którzy zmarli lub u których zastosowano wentylację mechaniczną w okresie od dnia 6. do dnia 29., jednak ten punkt końcowy nie osiągnął istotności statystycznej (względne zmniejszenie ryzyka [ang. relative risk reduction, RRR] 25,5% [95% CI: -16,2%. 52,2%]; $p=0,2048$).

Leczenie kazyrywymabem i imdewymabem w grupie otrzymującej dawki skojarzone spowodowało względne zmniejszenie ryzyka (RRR) 47,1% (95% CI: 10,2%, 68,8%) w odniesieniu do odsetka seronegatywnych uczestników, którzy zmarli lub u których zastosowano wentylację mechaniczną od dnia 6. do dnia 29.

W analizie *post hoc* obejmującej wszystkich zrandomizowanych seronegatywnych uczestników w wieku ≥ 80 lat śmiertelność z dowolnej przyczyny od dnia 1. do dnia 29. wyniosła 18,1% (19/105 uczestników) i 30,0% (18/60 uczestników) odpowiednio w grupie otrzymującej kazyrywymab+imdewymab (dawki skojarzone) i w grupach placebo (stosunek ryzyka 0,60 [95% CI: 0,34; 1,06]).

Profilaktyka COVID-19

COV-2069 było randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo badaniem klinicznym porównującym podawane podskórnie 600 mg kazyrywymabu i 600 mg imdewymabu z placebo w profilaktyce COVID-19 u osób bezobjawowych mających kontakt w gospodarstwie domowym z osobami zakażonymi SARS-CoV-2, u których występują objawy (przypadek indeksowy). Uczestnicy nie byli wcześniej zaszczepieni przeciwko SARS-CoV-2.

Uczestników badania przydzielono losowo w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej kazyrywymab i imdewymab lub placebo, podawane w ciągu 96 godzin od pobrania pierwszej próbki diagnostycznej, która dała pozytywny wynik (RT-qPCR) na obecność SARS-CoV-2.

Losowo przydzieleni uczestnicy z ujemnym wynikiem testu RT-qPCR na obecność SARS-CoV-2 na wizycie początkowej w badaniu zostali włączeni do kohorty A, natomiast uczestnicy z dodatnim wynikiem testu RT-qPCR na obecność SARS-CoV-2 zostali włączeni do kohorty B.

Kohorta A

Do populacji objętej analizą podstawową włączono uczestników z ujemnym wynikiem testu RT-qPCR na obecność SARS-CoV-2 i seronegatywnych na początku badania. Uczestnicy, którzy byli seropozytywni lub mieli nieokreśloną lub brakującą serologię na początku badania, zostali wykluczeni z pierwotnej analizy skuteczności.

W populacji objętej podstawową analizą w punkcie początkowym mediana wieku wynosiła 44 lata (9% uczestników było w wieku 65 lub starszych), a kobiety stanowiły 54% uczestników badania. W punkcie początkowym dane demograficzne i charakterystyka choroby były dobrze zrównoważone we wszystkich grupach otrzymujących kazyrywymab i imdewymab oraz placebo.

Pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek uczestników badania, u których rozwinęła się objawowa choroba COVID-19 potwierdzona testem RT-qPCR do dnia 29. Uzyskano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka rozwoju COVID-19 o 81% po leczeniu kazyrywymabem i imdewymabem w porównaniu z placebo. W analizie wrażliwości, która obejmowała wszystkich uczestników z ujemnym wynikiem RT-qPCR w punkcie początkowym, niezależnie od statusu serologicznego na początku badania, stwierdzono statystycznie istotne 82% zmniejszenie ryzyka rozwoju COVID-19 w przypadku leczenia kazyrywymabem i imdewymabem w porównaniu z placebo.

Tabela 9: Analiza pierwotna badania COV-2069, kohorta A

	Kazyrywymab i imdewymab (pojedyncza dawka 1200 mg)	Placebo
Populacja do analizy podstawowej: osoby seronegatywne na początku badania	n = 753	n = 752
Ryzyko COVID-19		
Do dnia 29. (pierwszorzędowny punkt końcowy)		
Nieskorygowane zmniejszenie ryzyka (skorygowany iloraz szans, wartość p) ¹	81% (0,17; p < 0,0001)	
Liczba osób ze zdarzeniami	11 (1,5%)	59 (7,8%)

¹ Przedział ufności (CI) z wartością p jest oparty na ilorazie szans (grupa kazyrywymabu i imdewymabu vs grupa placebo) przy użyciu modelu regresji logistycznej ze stałymi jednoznacznymi efektami grupy leczonej, grupy wiekowej (wiek w latach: >=12 do < 50 i >=50) oraz regionu (USA vs poza USA).

Kohorta B

Do populacji objętej analizą podstawową włączono uczestników bezobjawowych z dodatnim wynikiem testu RT-qPCR na obecność SARS-CoV-2 i seronegatywnych na początku badania.

W populacji objętej podstawową analizą w punkcie początkowym mediana wieku wynosiła 40 lat (11% uczestników było w wieku 65 lub starszych), a kobiety stanowiły 55% uczestników. W punkcie początkowym dane demograficzne i charakterystyka choroby były dobrze zrównoważone we wszystkich grupach otrzymujących kazyrywymab i imdewymab oraz placebo.

Pierwszorzędownym punktem końcowym dotyczącym skuteczności był odsetek uczestników badania, u których rozwinęła się choroba COVID-19 potwierdzona testem RT-qPCR do dnia 29. Stwierdzono zmniejszenie ryzyka rozwoju COVID-19 o 31% podczas leczenia kazyrywymabem i imdewymabem w porównaniu do placebo. W analizie wrażliwości, do której włączono wszystkich uczestników z dodatnim wynikiem testu RT-qPCR w punkcie początkowym, niezależnie od statusu serologicznego na początku badania, stwierdzono 35% zmniejszenie ryzyka COVID-19 potwierdzonej testem RT-qPCR po zastosowaniu kazyrywymabu i imdewymabu w porównaniu z placebo.

Tabela 10: Analiza pierwotna badania COV-2069, kohorta B

	Kazyrywymab i imdewymab (pojedyncza dawka 1200 mg)	Placebo
Populacja do analizy podstawowej: osoby seronegatywne na początku badania	n = 100	n = 104
Ryzyko COVID-19		
Zmniejszenie ryzyka ogółem do dnia 29 (pierwszorzędowy punkt końcowy)		
Nieskorygowane zmniejszenie ryzyka (skorygowany iloraz szans, wartość p) ¹	31% (0,54; p = 0,0380)	
Liczba osób ze zdarzeniami	29 (29%)	44 (42,3%)

¹ Przedział ufności (CI) z wartością p jest oparty na ilorazie szans (grupa kazyrywymabu i imdewymabu vs grupa placebo) przy użyciu modelu regresji logistycznej ze stałymi jednoznaczynymi efektami grupy leczonej, grupy wiekowej (wiek w latach: >=12 do < 50 i >=50) oraz regionu (USA vs poza USA).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Zarówno kazyrywymab, jak i imdewymab wykazywały liniową, proporcjonalną do dawki farmakokinetykę w zakresie dawek podawanych dożylnie (150 do 4000 mg każdego przeciwciała monoklonalnego) i podskórnie (300 i 600 mg każdego przeciwciała monoklonalnego) ocenianych w badaniach klinicznych.

Średnie stężenie maksymalne (C_{max}), pole pod krzywą w okresie od 0 do 28 dni (AUC_{0-28}) oraz stężenie po 28 dniach od podania (C_{28}) w odniesieniu do kazyrywymabu i imdewymabu były porównywalne po podaniu pojedynczej dawki 1200 mg (po 600 mg każdego przeciwciała monoklonalnego) dożylnie (odpowiednio 182,7 mg/l, 1754,9 mg.dobę/l, 37,9 mg/l dla kazyrywymabu i odpowiednio 181,7 mg/l, 1 600,8 mg.dobę/l, 27,3 mg/l dla imdewymabu) lub pojedynczej dawki 1200 mg (po 600 mg każdego przeciwciała monoklonalnego) podskórnie (odpowiednio 52,5 mg/l, 1121,7 mg.dobę/l, 30,5 mg/l dla kazyrywymabu i odpowiednio 49,2 mg/l, 1016,9 mg.dobę/l, 25,9 mg/l dla imdewymabu).

W schemacie dożylnego podawania dawki 8000 mg (4000 mg każdego przeciwciała monoklonalnego) pacjentom wymagającym tlenoterapii, średnie maksymalne stężenie (C_{max}), pole pod krzywą w okresie od dnia 0. do dnia 28. (AUC_{0-28}) i stężenie po 28 dniach od podania dawki (C_{28}) kazyrywymabu i imdewymabu wynosiły odpowiednio 1 046 mg/l, 9 280 mg.dobę/l, 165,2 mg/l dla kazyrywymabu i odpowiednio 1 132 mg/l, 8 789 mg.dobę/l i 136,2 mg/l dla imdewymabu, po podaniu pojedynczej dawki dożylniej.

W przypadku profilaktyki przedekspozycyjnej z zastosowaniem schematów z dożylnym i podskórnym podaniem raz na miesiąc dawki po 300 mg kazyrywymabu i imdewymabu po przyjęciu dawki początkowej (nasycającej) po 600 mg kazyrywymabu i imdewymabu, mediany przewidywanego najmniejszego stężenia kazyrywymabu i imdewymabu w surowicy w stanie stacjonarnym są podobne do obserwowanych średnich stężeń w surowicy w dniu 29. po podskórnym podaniu pojedynczej dawki kazyrywymabu i imdewymabu wynoszącej 1200 mg (600 mg kazyrywymabu i 600 mg imdewymabu).

Wchłanianie

Kazyrywymab i imdewymab podawane w pojedynczej dawce dożylniej osiągają maksymalne stężenia w surowicy pod koniec infuzji. Wartości oszacowane mediany (zakres) czasu do osiągnięcia maksymalnego stężenia kazyrywymabu i imdewymabu w surowicy (T_{max}) po podskórnym podaniu pojedynczej dawki po 600 mg każdego przeciwciała monoklonalnego wynoszą 6,7 (zakres 3,4–13,6) dni i 6,6 (zakres 3,4–13,6) dni odpowiednio dla kazyrywymabu i imdewymabu. Po podskórnym

podaniu każdego przeciwciała monoklonalnego w postaci pojedynczej dawki po 600 mg, szacowana biodostępność kazyrywymabu i imdewymabu wynosiła odpowiednio 71,8% i 71,7%.

Dystrybucja

Całkowita objętość dystrybucji oszacowana w analizie farmakokinetyki populacyjnej wynosiła 7,072 l i 7,183 l odpowiednio dla kazyrywymabu i imdewymabu.

Metabolizm

Spodziewane jest, że kazyrywymab i imdewymab, jako ludzkie przeciwciała monoklonalne IgG1, są rozkładane na małe peptydy i aminokwasy poprzez szlaki kataboliczne w taki sam sposób, jak endogenna IgG.

Eliminacja

Średnie (5., 95. percentyl) okresy półtrwania w fazie eliminacji z surowicy po podaniu dawki 600 mg każdego z przeciwciał monoklonalnych wynosiły 29,8 (16,4; 43,1) dni i 26,2 (16,9; 35,6) dni, odpowiednio dla kazyrywymabu i imdewymabu. Wartości średniego klirensu (5. i 95. percentyl) wynosiły 0,188 (0,11; 0,30) oraz 0,227 (0,15; 0,35) odpowiednio dla kazyrywymabu i imdewymabu.

U pacjentów wymagających tlenoterapii średnie (5. i 95. percentyl) okresy półtrwania eliminacji z surowicy po podaniu dawki po 4000 mg każdego przeciwciała monoklonalnego wyniosły 21,9 (12,4; 36,9) dnia i 18,8 (11,7; 29,4) dnia, odpowiednio dla kazyrywymabu i imdewymabu. Wartości średniego klirensu (5. i 95. percentyl) wynosiły 0,303 (0,156; 0,514) oraz 0,347 (0,188; 0,566) odpowiednio dla kazyrywymabu i imdewymabu.

Dzieci i młodzież

U młodzieży z COVID-19 (w wieku 12 lat i starszych, o masie ciała co najmniej 40 kg w badaniu COV-2067) otrzymującej pojedynczą dawkę dożylną 1200 mg, średnie \pm SD stężenie na koniec infuzji i 28 dni po podaniu wynosiło $172 \pm 96,9$ mg/l i $54,3 \pm 17,7$ mg/l dla kazyrywymabu oraz 183 ± 101 mg/l i $45,3 \pm 13,1$ mg/l dla imdewymabu.

U młodzieży niezakażonej wirusem SARS-CoV-2 (w wieku 12 lat i starszych, o masie ciała co najmniej 40 kg w badaniu COV-2069), która otrzymała pojedynczą dawkę podskórną 1200 mg, średnie \pm SD stężenie po 28 dniach od przyjęcia dawki wynosiło $44,9 \pm 14,7$ mg/l dla kazyrywymabu i $36,5 \pm 13,2$ mg/l dla imdewymabu.

Nie ustalono dotychczas farmakokinetyki kazyrywymabu i imdewymabu u dzieci w wieku < 12 lat.

Nie ustalono dotychczas farmakokinetyki kazyrywymabu i imdewymabu u dzieci w wieku < 18 lat, które wymagały tlenoterapii.

Pacjenci w podeszłym wieku

W analizie PK populacyjnej wiek (od 18 do 96 lat) nie został zidentyfikowany jako istotny czynnik wpływający na PK kazyrywymabu czy imdewymabu.

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest spodziewane, by kazyrywymab i imdewymab były w istotnym stopniu eliminowane przez nerki ze względu na ich masę cząsteczkową (> 69 kDa).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest spodziewane, by kazyrywymab i imdewymab były w istotnym stopniu eliminowane przez wątrobę.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono badań kazyryzwymabu i imdewymabu dotyczących rakotwórczości, genotoksyczności oraz toksycznego wpływu na rozród. Nie jest spodziewane, by przeciwciała takie jak kazyrywymab i imdewymab wykazywały działanie genotoksyczne lub rakotwórcze. Nie wykryto wiązania w badaniach krzyżowych reakcji tkankowych z kazyrywymabem i imdewymabem z użyciem tkanek dorosłych ludzi i małp oraz tkanek ludzkich płodów.

W badaniu toksykologicznym na małpach (*Cynomolgus*), zaobserwowano nieszkodliwe zmiany parametrów wątrobowych (niewielkie przemijające zwiększenia aktywności AspAT i AlAT).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

L-histydyna
L-histydyny chlorowodorek jednowodny
polisorbát 80
sacharoza
woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka: 2 lata

Wielodawkowe fiolki zawierające 1332 mg substancji czynnej zapakowane wspólnie

Po pierwszym przebicciu korka, jeśli zawartość fiolki nie zostanie zużyta natychmiast, produkt leczniczy w fiolce można przechowywać przez 16 godzin w temperaturze pokojowej do 25°C lub przez nie więcej niż 48 godzin w lodówce (2°C do 8°C). Poza tymi przedziałami czasowymi i w innych warunkach za przechowywanie w trakcie stosowania odpowiada użytkownik.

Rozcieńczony roztwór do podawania dożylnego

Roztwór w fiolce wymaga rozcieńczenia przed podaniem. Przygotowany roztwór do infuzji należy zużyć natychmiast. Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność produktu leczniczego w trakcie przechowywania przez 20 godzin w temperaturze pokojowej (do 25°C) i przez 72 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia przygotowany roztwór do infuzji należy zużyć natychmiast. Jeśli produkt leczniczy nie zostanie zużyty natychmiast, za zapewnienie właściwych warunków i czasu przechowywania produktu leczniczego przed podaniem odpowiada użytkownik, przy czym czas ten nie powinien przekroczyć 24 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że rozcieńczenie przeprowadzono w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych. W przypadku przechowywania w lodówce worek do infuzji dożylny należy doprowadzić do temperatury pokojowej, wyjmując go z lodówki około 30 minut przed podaniem.

Przechowywanie strzykawek do podania podskórnego

Zawartość przygotowanych strzykawek należy podać natychmiast. Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność produktu leczniczego w trakcie przechowywania przez 24 godziny w temperaturze pokojowej (do 25°C) i przez 72 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C. Jeśli produkt leczniczy nie zostanie zużyty natychmiast, za zapewnienie właściwych warunków i czasu przechowywania produktu leczniczego przed podaniem odpowiada użytkownik, przy czym czas ten nie powinien przekroczyć 24 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że przygotowanie nastąpiło w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych. W przypadku przechowywania w lodówce strzykawki należy doprowadzić do temperatury pokojowej, wyjmując je z lodówki około 10–15 minut przed podaniem.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Nie wstrząsać.

Przechowywać fiołki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy Ronapreve jest dostępny w fiołkach z przezroczystego szkła typu I o pojemności 20 ml.

Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml roztwór do wstrzykiwań/infuzji, fiołki wielodawkowe

Każde pudełko tekturowe zawiera 1 fiołkę każdego z przeciwciał:

Opakowanie z dwiema fiołkami z przezroczystego szkła typu I o pojemności 20 ml z korkiem z gumy butylowej, z których jedna fiołka zawiera 11,1 ml roztworu kazyrywymabu w dawce 1332 mg, a druga fiołka zawiera 11,1 ml roztworu imdewymabu w dawce 1332 mg.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przygotowanie produktu leczniczego Ronapreve do infuzji dożyłnej

Produkt leczniczy Ronapreve powinien być przygotowany przez fachowy personel medyczny stosujący technikę aseptyczną:

1. Wyjąć fiołki z kazyrywymabem i imdewymabem z lodówki i pozostawić je do osiągnięcia temperatury pokojowej na około 20 minut przed przygotowaniem.
 - Nie wystawiać na bezpośrednie działanie wysokiej temperatury.
 - Nie wstrząsać fiołkami.
2. Fiołki z kazyrywymabem i imdewymabem należy obejrzeć przed podaniem, aby upewnić się, że nie zawierają żadnych widocznych cząstek stałych oraz że roztwór nie zmienił zabarwienia. W razie zauważenia widocznych cząstek stałych lub zmiany koloru roztworu fiołkę należy wyrzucić i wymienić na nową.
 - Roztwór w każdej fiołce powinien być przezroczysty do lekko opalizującego, bezbarwny do bladożółtego.
3. Uzyskać napełniony worek do infuzji dożylnych (wykonany z polichlorku winylu [PVC] lub poliolefin [PO]), zawierający 50 ml, 100 ml, 150 ml lub 250 ml roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworu dekstrozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%).

4. Używając sterylnej strzykawki i igły, pobrać odpowiednią objętość roztworu kazyrywymabu i imdewymabu z każdej odpowiedniej fiołki i wstrzyknąć do napełnionego worka infuzyjnego zawierającego roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztwór dekstrozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%) (patrz punkt 4.2, Tabela 1).
5. Delikatnie wymieszać zawartość worka do infuzji poprzez odwracanie go. Nie wstrząsać.
6. Produkt leczniczy Ronapreve nie zawiera środków konserwujących, w związku z tym rozcieńczony roztwór do infuzji należy podać natychmiast.

Podawanie produktu leczniczego Ronapreve w infuzji dożylniej

- Zgromadzić zalecone materiały do infuzji:
 - Zestaw do infuzji z polichlorku winylu (PVC), PVC powlekanego polietylenem (PE) lub poliuretanu (PU)
 - Filtr końcowy obecny na stałe lub dołączany do zestawu infuzyjnego, o wielkości porów od 0,2 μm do 5 μm , z polieterosulfonu, polisulfonu lub poliamidu, do podań dożylnych.
- Podłączyć zestaw do infuzji do worka infuzyjnego.
- Napełnić zestaw do infuzji.
- Podać cały roztwór do infuzji znajdujący się w worku z użyciem pompy lub grawitacyjnie za pośrednictwem linii dożylniej zawierającej jałowy filtr końcowy obecny na stałe lub dołączany do zestawu infuzyjnego, o wielkości porów od 0,2 μm do 5 μm , z polieterosulfonu, polisulfonu lub poliamidu, do podań dożylnych.
- Przygotowanego roztworu do infuzji nie należy podawać równocześnie z żadnym innym produktem leczniczym. Nie wiadomo, czy kazyrywymab i imdewymab do wstrzykiwań wykazuje zgodność farmaceutyczną z roztworami dożylnymi i produktami leczniczymi innymi niż roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztwór dekstrozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%).
- Po zakończeniu infuzji przepłukać cewniki roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworem dekstrozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%), aby zapewnić podanie wymaganej dawki.
- Pacjentów należy monitorować po podaniu infuzji dożylniej, zgodnie z obowiązującymi lokalnie wytycznymi.

Przygotowanie produktu leczniczego Ronapreve do wstrzyknięcia podskórnego

Wyjąć fiołki z kazyrywymabem i imdewymabem z lodówki i pozostawić je do osiągnięcia temperatury pokojowej przez około 20 minut przed przygotowaniem.

Nie wystawiać na bezpośrednie działanie wysokiej temperatury.

Nie wstrząsać fiołek.

Fiołki z kazyrywymabem i imdewymabem należy obejrzeć przed podaniem, aby upewnić się, że nie zawierają żadnych widocznych cząstek stałych oraz że roztwór nie zmienił zabarwienia. W razie zauważenia widocznych cząstek stałych lub zmiany koloru roztworu fiołkę należy wyrzucić i wymienić na nową. Roztwór w każdej fiołce powinien być przezroczysty do lekko opalizującego, bezbarwny do bladożółtego.

1. Produkt leczniczy Ronapreve należy przygotować z użyciem właściwej liczby strzykawek (patrz punkt 4.2, Tabela 3). Przygotować polipropylenowe strzykawki o pojemności 3 ml lub 5 ml z końcówką typu luer i z igłami transferowymi o rozmiarze 21G.
2. Używając sterylnej igły i strzykawki, pobrać odpowiednią objętość roztworu kazyrywymabu i imdewymabu z każdej odpowiedniej fiołki do oddzielnych strzykawek (patrz punkt 4.2, Tabela 3 **Error! Reference source not found.**), tak aby uzyskać łącznie 4 strzykawki w przypadku łącznej całkowitej dawki 1200 mg i 2 strzykawki w przypadku łącznej całkowitej dawki 600 mg. Przechowywać wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego zgodnie z zaleceniami w punkcie 6.3.
3. Wymienić igłę transferową 21G na igłę 25G lub 27G do wstrzykiwań podskórnych.

4. Ten produkt leczniczy nie zawiera środków konserwujących, w związku z tym zawartość przygotowanych strzykawkę należy podać natychmiast. Jeżeli natychmiastowe podanie nie jest możliwe, przechowywać przygotowany roztwór kazyrywymabu i imdewymabu w temperaturze od 2°C do 8°C nie dłużej niż 72 godziny i w temperaturze pokojowej do 25°C nie dłużej niż 24 godziny. W przypadku przechowywania w lodówce strzykawkę należy doprowadzić do temperatury pokojowej, wyjmując je z lodówki około 10–15 minut przed podaniem.

Podawanie produktu leczniczego Ronapreve we wstrzyknięciu podskórnym

- W celu podania produktu leczniczego Ronapreve w dawce 1200 mg (600 mg kazyrywymabu i 600 mg imdewymabu) zebrać 4 strzykawkę (patrz punkt 4.2, Tabela 3 **Error! Reference source not found.**) i przygotować je do wstrzyknięć podskórnych.
- W celu podania produktu leczniczego Ronapreve w dawce 600 mg (300 mg kazyrywymabu i 300 mg imdewymabu) zebrać 2 strzykawkę (patrz punkt 4.2, Tabela 3 **Error! Reference source not found.**) i przygotować je do wstrzyknięć podskórnych.
- Ze względu na objętość, podawać kolejno wstrzyknięcia podskórne, każde w inne miejsca ciała (w górną część uda, zewnętrzną część ramienia lub w brzuch, unikając obszaru 5 cm wokół pępka i linii talii).

Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Należy ściśle przestrzegać poniższych zaleceń dotyczących stosowania i utylizacji strzykawkę i innych ostrych narzędzi medycznych:

- Nigdy nie należy ponownie używać raz wykorzystanych igieł i strzykawkę.
- Wszystkie zużyte igły i strzykawkę należy umieścić w pojemniku na ostre odpady (jednorazowy pojemnik odporny na przekłucie).

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1601/002

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12 listopada 2021

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

20 czerwca 2023

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>