



Praha 25. dubna 2023

Č. j.: MZDR 3725/2021-25/OLZP



MZDRX01O2GPI

ROZHODNUTÍ

Ministerstvo zdravotnictví (dále jen „Ministerstvo“) jako správní úřad příslušný podle § 11 písm. o) zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech), ve znění pozdějších předpisů (dále jen „zákon o léčivech“) rozhodlo o tomto opatření:

I.

V zájmu ochrany veřejného zdraví v souvislosti s šířením onemocnění covid-19, způsobeného virem SARS-CoV-2, za účelem zajištění dostupnosti léčivých přípravků významných pro poskytování zdravotní péče Ministerstvo v souladu s § 8 odst. 6 zákona o léčivech

dočasně povoluje

distribuci, výdej a používání neregistrovaného humánního **léčivého přípravku REGN-COV2 s obsahem léčivých látek casirivimab a imdevimab**, koncentráty pro infuzní roztok (dále jen „léčivý přípravek REGN-COV2“) pro léčebné použití (indikace, dávkování a způsob podání je specifikován v písm. A), postexpoziční profylaxi po úzkém kontaktu s osobou infikovanou SARS-CoV-2 (indikace, dávkování a způsob podání je specifikován v písm. B) a podání pacientům hospitalizovaným z důvodu onemocnění covid-19 (indikace, dávkování a způsob podání je specifikován v písm. C).

A. Léčivý přípravek REGN-COV2 je v případě nákazy variantou viru SARS-CoV-2, na který je účinný, určen k léčbě pacientů s prokázaným mírným a středně těžkým onemocněním covid-19, kteří jsou ve vysokém riziku progresu do závažného průběhu onemocnění covid-19 s potřebou hospitalizace (včetně osob dříve očkovaných proti covid-19), pokud splňují následující kritéria:

- dospělí a děti starší 12 let vážící alespoň 40 kg,
- pozitivita testu na SARS-CoV-2 (antigenní či PCR),
- do 7 dnů od nástupu příznaků covidu-19,
- klinický stav pacienta nevyžaduje hospitalizaci pro covid-19 (na pacienty, kteří jsou hospitalizováni z jiného důvodu, než je covid-19, se vztahují identická kritéria podání jako pro nehospitalizované osoby); podání pacientům

hospitalizovaným z důvodu onemocnění covid-19 (indikace, dávkování a způsob podání je specifikován v písm. C tohoto výroku),

- klinický stav pacienta nevyžaduje léčebné podávání kyslíku pro covid-19,
- dlouhodobá prognóza pacienta je vyhodnocena jako příznivá.

Pacient s vysokým rizikem je definován jako ten, kdo splňuje alespoň jedno z následujících kritérií:

- index tělesné hmotnosti (BMI) $\geq 35 \text{ kg/m}^2$,
- chronické onemocnění ledvin v dispenzarizaci, klasifikace CKD 3 – CKD 5 (resp. snížení clearance kreatininu pod 60 ml/min, včetně dialyzovaných osob),
- jaterní cirhóza
- diabetes mellitus léčený perorálními antidiabetiky (PAD) či inzulinem,
- primární nebo sekundární imunodeficit, imunosupresivní léčba, tedy zejména
 - transplantace solidního orgánu nebo transplantace kostní dřeně,
 - onkologické nebo hemato-onkologické onemocnění s aktuálně probíhající léčbou,
 - biologická léčba,
 - monoterapie kortikosteroidy v denní dávce vyšší než 0,2 mg/kg/den prednisonu (nebo ekvivalentu takové dávky při použití jiného kortikosteroidu),
- chronické plicní onemocnění v dispenzarizaci
 - chronická obstrukční plicní choroba na pravidelné farmakoterapii,
 - intersticiální plicní onemocnění,
 - obtížně léčitelné bronchiální astma na biologické léčbě,
 - plicní hypertenze,
 - cystická fibróza,
 - obstrukční a centrální spánková apnoe,
- trombofilní stav v dispenzární péči, zejména
 - primární trombofilie (D68.5): rezistence aktivovaného proteinu C (Leidská mutace faktoru V), nedostatek antitrombinu, proteinu C nebo proteinu S, mutace protrombinového genu,
 - jiné trombofilie (D68.6): antikardiolipinový syndrom, antifosfolipidový syndrom, přítomný lupus koagulant,
 - opakovaná tromboembolická příhoda v anamnéze,
- neurologická onemocnění ovlivňující dýchání,
- věk ≥ 65 let,

- věk ≥ 55 let a současně alespoň jedno z níže uvedených kritérií:
 - léčená arteriální hypertenze,
 - index tělesné hmotnosti (BMI) ≥ 30 kg/m²,
- věk 12–17 let a současně alespoň jedno z níže uvedených kritérií:
 - BMI ≥ 85 . percentil pro svůj věk a pohlaví podle růstových grafů,
 - srpkovitá anémie,
 - vrozené nebo získané onemocnění srdce,
 - neurovývojové onemocnění, např. dětská mozková obrna,
 - zdravotní stav pacienta vyžadující technickou podporu, např. tracheostomii, gastrostomii nebo přetlakovou ventilaci (nesouvisející s onemocněním covid-19),
- jiné individuální rizikové faktory progresu covidu-19 dle posouzení ošetřujícího lékaře a na základě vyhodnocení potenciálního přínosu a rizika.

Dávkování:

600 mg casirivimabu a 600 mg imdevimabu

Dávku není třeba upravovat s ohledem na renální či jaterní nedostatečnost.

Způsob použití:

Léčivý přípravek REGN-COV2 se podává nitrožilně společně v jednom vaku ve 100 ml 0,9% NaCl po dobu cca 30 – 60 minut.

Nejsou známy klinicky významné lékové interakce.

Kontraindikací je pouze předchozí závažná hypersenzitivní reakce na monoklonální protilátky (včetně anafylaxe).

Léčivý přípravek REGN-COV2 lze použít v těhotenství a při kojení.

B. Léčivý přípravek REGN-COV2 je v případě výskytu varianty viru SARS-CoV-2, na který je účinný, určen k postexpoziční profylaxi u osob, které byly vystaveny riziku nákazy SARS-CoV-2 a splňují současně tyto podmínky:

- nebyly plně očkovány (tedy nejsou alespoň 14 dnů od ukončeného základního očkovacího schématu) nebo lze předpokládat, že po kompletní vakcinaci nedosáhly plné imunitní odpovědi (např. se jedná o imunokompromitované osoby nebo pacienty užívající imunosupresivní medikaci),
- byly vystaveny úzkému kontaktu s osobou infikovanou SARS-CoV-2 v některé z těchto situací:
 - ve vzdálenosti bližší než 2 metry po dobu více než 15 minut,
 - přímým fyzickým kontaktem (např. objímání, líbání),

- jídlem či pitím ze společného nádobí nebo společně použitým náčiním,
- expozicí respiračním kapénkám či aerosolu infikované osoby (např. kýchání, kašel),
- v pobytovém zařízení (např. v domově seniorů, ve vězení), kde se v blízkosti (na stejném oddělení či úseku) vyskytla infikovaná osoba,
- v lůžkovém zdravotnickém zařízení (včetně lůžek následné péče) v případě pobytu na stejném pokoji s infikovanou osobou,
- pacient s vysokým rizikem progresu onemocnění covid-19.

Pacient s vysokým rizikem je definován jako ten, kdo splňuje alespoň jedno z následujících kritérií:

- index tělesné hmotnosti (BMI) $\geq 35 \text{ kg/m}^2$,
- chronické onemocnění ledvin v dispenzarizaci, klasifikace CKD 3 – CKD 5 (resp. snížení clearance kreatininu pod 60 ml/min, včetně dialyzovaných osob),
- jaterní cirhóza
- diabetes mellitus léčený perorálními antidiabetiky (PAD) či inzulinem,
- primární nebo sekundární imunodeficit, imunosupresivní léčba, tedy zejména
 - transplantace solidního orgánu nebo transplantace kostní dřeně,
 - onkologické nebo hemato-onkologické onemocnění s aktuálně probíhající léčbou,
 - biologická léčba,
 - monoterapie kortikosteroidy v denní dávce vyšší než 0,2 mg/kg/den prednisonu (nebo ekvivalentu takové dávky při použití jiného kortikosteroidu),
- chronické plicní onemocnění v dispenzarizaci
 - chronická obstrukční plicní choroba na pravidelné farmakoterapii,
 - intersticiální plicní onemocnění,
 - obtížně léčitelné bronchiální astma na biologické léčbě,
 - plicní hypertenze,
 - cystická fibróza,
 - obstrukční a centrální spánková apnoe,
- trombofilní stav v dispenzární péči, zejména
 - primární trombofilie (D68.5): rezistence aktivovaného proteinu C (Leidenská mutace faktoru V), nedostatek antitrombinu, proteinu C nebo proteinu S, mutace protrombinového genu,
 - jiné trombofilie (D68.6): antikardiolipinový syndrom, antifosfolipidový syndrom, přítomný lupus koagulant,

- opakovaná tromboembolická příhoda v anamnéze,
- neurologická onemocnění ovlivňující dýchání,
- věk ≥ 65 let,
- věk ≥ 55 let a současně alespoň jedno z níže uvedených kritérií:
 - léčená arteriální hypertenze,
 - index tělesné hmotnosti (BMI) ≥ 30 kg/m²,
- věk 12–17 let a současně alespoň jedno z níže uvedených kritérií:
 - BMI $\geq 85.$ percentil pro svůj věk a pohlaví podle růstových grafů,
 - srpkovitá anémie,
 - vrozené nebo získané onemocnění srdce,
 - neurovývojové onemocnění, např. dětská mozková obrna,
 - zdravotní stav pacienta vyžadující technickou podporu, např. tracheostomii, gastrostomii nebo přetlakovou ventilaci (nesouvisející s onemocněním covid-19),
- jiné individuální rizikové faktory progresu covidu-19 dle posouzení ošetřujícího lékaře a na základě vyhodnocení potenciálního přínosu a rizika.

Dávkování:

600 mg casirivimabu a 600 mg imdevimabu

Dávku není třeba upravovat s ohledem na renální či jaterní nedostatečnost.

Způsob použití:

Léčivý přípravek REGN-COV2 se podává nitrožilně společně v jednom vaku ve 100 ml 0,9% NaCl po dobu cca 30 – 60 minut nebo subkutánně.

Podání léčivého přípravku REGN-COV2 lze opakovat v případě trvající expozice viru SARS-CoV-2 za 4 týdny v poloviční dávce.

Nejsou známy klinicky významné lékové interakce.

Kontraindikací je pouze předchozí závažná hypersenzitivní reakce na monoklonální protilátky (včetně anafylaxe).

Léčivý přípravek REGN-COV2 lze použít v těhotenství a při kojení.

Léčivý přípravek REGN-COV2 nelze použít jako preexpoziční profylaxi.

- C. Léčivý přípravek REGN-COV2 je v případě nákazy variantou viru SARS-CoV-2, na který je účinný, u pacientů hospitalizovaných z důvodu onemocnění covid-19 určen pro imunokompromitované pacienty, kteří prokazatelně nebyli účinně vakcinováni nebo nevytvořili postvakcinační ochranu a jsou ohroženi progresí onemocnění covid-19 do závažného stavu. Podání je možné při současném splnění těchto podmínek:

- dospělí a děti starší 12 let vážící alespoň 40 kg,
- pozitivita testu na SARS-CoV-2 (antigenní či PCR),
- do 3 dnů od hospitalizace z důvodu onemocnění covid-19,
- primární nebo sekundární imunodeficit, imunosupresivní léčba, tedy například
 - transplantace solidního orgánu nebo transplantace kostní dřeně,
 - onkologické nebo hemato-onkologické onemocnění s aktuálně probíhající léčbou,
 - biologická léčba,
 - monoterapie kortikosteroidy v denní dávce vyšší než 0,2 mg/kg/den prednisonu (nebo ekvivalentu takové dávky při použití jiného kortikosteroidu),
- laboratorně doložená séronegativita: negativní vyšetření protilátek proti S-antigenu,
- laboratorně doložená virémie: kvantitativním průkazem nukleoproteinu (Nproteinu, > 10² pg/ml) v séru nebo plasmě certifikovanou metodou ELISA, CLIA či fluorescenční imunochromatografie.

Dávkování:

600 mg casirivimabu a 600 mg imdevimabu

Dávku není třeba upravovat s ohledem na renální či jaterní nedostatečnost.

Způsob použití:

Léčivý přípravek REGN-COV2 se podává nitrožilně společně v jednom vaku ve 100 ml 0,9% NaCl po dobu cca 30 – 60 minut.

Nejsou známy klinicky významné lékové interakce.

Kontraindikací je pouze předchozí závažná hypersenzitivní reakce na monoklonální protilátky (včetně anafylaxe).

Léčivý přípravek REGN-COV2 lze použít v těhotenství a při kojení.

II.

V zájmu ochrany veřejného zdraví v souvislosti s šířením onemocnění covid-19, způsobeného virem SARS-CoV-2, za účelem zajištění dostupnosti léčivých přípravků významných pro poskytování zdravotní péče Ministerstvo v souladu s § 8 odst. 6 zákona o léčivech

dočasně povoluje

používání léčivého přípravku **REGN-COV2**, v rozsahu šarží: **N7582B06**, **N7601B03** a **N7606B52**, tak že stanovuje dobu použitelnosti léčivého přípravku v rozsahu vymezených šarží následovně:

Číslo šarže	Doba použitelnosti uvedená na obalu	Nově stanovená doba použitelnosti
N7582B06	05/2023	11/2023
N7601B03	06/2023	12/2023
N7606B52	06/2023	12/2023

III.

Při distribuci, výdeji a používání léčivého přípravku REGN-COV2 musí být splněny následující podmínky:

1. Výdej léčivého přípravku REGN-COV2 je vázán na lékařský předpis.
2. Podání léčivého přípravku REGN-COV2 může indikovat pouze lékař se specializovanou způsobilostí. Indikující lékař je povinen informovat pacienta, že bude léčen neregistrovaným léčivým přípravkem a obeznámit ho s přínosy a riziky léčby.
3. Lékař, který indikuje léčivý přípravek REGN-COV2, vyplní žádanku v Informačním systému infekční nemoci (ISIN), ve které uvede všechny informace a kritéria vztahující se k indikaci podání.
4. Léčivý přípravek REGN-COV2 je možné podat pouze:
 - u poskytovatele zdravotních služeb lůžkové péče s urgentním příjmem typu I nebo typu II,
 - u poskytovatelů zdravotních služeb akutní lůžkové péče, jejichž zřizovatelem je Ministerstvo,
 - u poskytovatele zdravotních služeb, který má oprávnění k poskytování zdravotních služeb akutní lůžkové péče alespoň v jednom z následujících oborů: vnitřní lékařství, chirurgie,
 - u poskytovatele zdravotních služeb lůžkové péče, a to hospitalizovanému pacientovi, který není hospitalizován z důvodu onemocnění covid-19.

(seznam aplikačních center je zveřejněn na <https://koronavirus.mzcr.cz/pro-zdravotniky>)
5. Poskytovatel zdravotní péče je povinen poskytovat zdravotní péči související s podáním léčivého přípravku REGN-COV2, která zahrnuje zejména:
 - klinické vyšetření a odběr anamnézy před aplikací léčivého přípravku k vyloučení možné kontraindikace,
 - seznámení pacienta s důvody podání léčivého přípravku REGN-COV2 a s přínosy a riziky léčby,

- zajištění podepsání písemného informovaného souhlasu pacientem (nebo jeho oprávněným zástupcem) s podáním léčivého přípravku REGN-COV2,
- infuzní nebo subkutánní podání léčivého přípravku REGN-COV2,
- krátkodobou observaci (obvykle 15 – 30 minut) zdravotního stavu pacienta po aplikaci léčivého přípravku REGN-COV2 s připraveností k okamžitému léčebnému zásahu v případě vzniku nežádoucí reakce (průběžná přístrojová monitorace se neprovádí; nutná je personální a věcná vybavenost pracoviště k diagnostice a léčbě závažné infuzní reakce či anafylaxe),
- záznam o poskytnuté zdravotní péči do zdravotnické dokumentace pacienta a vystavení zprávy o poskytnuté péči pro registrujícího praktického lékaře.

Pacienti s onemocněním covid-19 mohou být ve společné infuzní místnosti či čekárně. Při podání infuzí osobám po kontaktu s onemocněním covid-19, které nemusejí být nakažené, je třeba umístění v samostatné místnosti.

6. Lékař podávající léčivý přípravek REGN-COV2 je povinen:

- seznámit se s aktuálními *Informacemi pro zdravotnické pracovníky* v českém jazyce (dále jen „Informace pro zdravotnické pracovníky“) a postupovat v souladu s nimi,
- zaznamenat v Informačním systému infekční nemoci (ISIN) podání léčivého přípravku REGN-COV2 a vyplnit všechny požadované údaje,
- hlásit jakékoli nežádoucí účinky, které se vyskytnou v souvislosti s podáním léčivého přípravku REGN-COV2, a to přes webové rozhraní Státního ústavu pro kontrolu léčiv: www.sukl.cz – Hlášení pro SÚKL / Hlášení podezření na nežádoucí účinky léčivého přípravku.

7. Poskytovatel zdravotních služeb podle bodu 4. je povinen zajistit předání pacientovi aktuální tištěné *Informace pro pacienty, rodiče a pečovatele k léčivému přípravku REGN-COV2* v českém jazyce (dále jen „Informace pro pacienty“). Informace pro pacienta je zveřejněna i na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv (dále jen „Ústav“) (<https://www.sukl.cz/leciva/informace-o-povoleni-pouzivani-neregistrovaneho-leciveho-6>).

8. Společnost ROCHE s.r.o., se sídlem Sokolovská 685/136f, 186 00 Praha 8, IČO: 496 17 052, (dále jen „společnost ROCHE s.r.o.“) zajistila dodání léčivého přípravku REGN-COV2 do České republiky.

9. Očkování proti covid-19 je možné pacientovi aplikovat s odstupem tří měsíců od podání léčivého přípravku REGN-COV2.

IV.

Tímto opatřením se **zrušuje** opatření Ministerstva ze dne 26. 4. 2022, č. j. MZDR 3725/2021-24/OLZP.

V.

Toto opatření nabývá účinnosti dnem jeho uveřejnění na úřední desce Ministerstva a **pozbývá účinnosti uplynutím dne 31. 12. 2023.**

Odůvodnění:

Ministerstvo tímto opatřením z důvodu existence využitelných zásob léčivého přípravku REGN-COV2 ve zdravotnických zařízeních prodlužuje na základě doložených dat dobu použitelnosti vyjmenovaných šarží a opětovně dočasně povoluje pro případ nákazy variantou viru SARS-CoV-2, na který by byl tento léčivý přípravek účinný, jeho distribuci, výdej a použití, a to z důvodu zajištění možnosti budoucí léčby pacientů při poskytování zdravotní péče. Ministerstvo stanovuje dobu použitelnosti léčivého přípravku REGN-COV2 v rozsahu šarží N7582B06, N7601B03 a N7606B52 v souladu s předloženými stabilitními daty za účelem zajištění dostupnosti tohoto léčivého přípravku.

Dne 2. 2. 2021 si Ministerstvo vyžádalo od Ústavu odborné stanovisko ve smyslu § 8 odst. 6 zákona o léčivech ve věci dočasného povolení distribuce, výdeje a použití léčivého přípravku REGN-COV2, a to pro léčbu pacientů s onemocněním covid-19.

Dne 16. 2. 2021 obdrželo Ministerstvo odborné stanovisko Ústavu ze dne 15. 2. 2021, č. j. sukl43032/2021 ve vyžádané věci (dále jen „stanovisko Ústavu I“).

Dne 1. 3. 2021 vydalo Ministerstvo první opatření k léčivému přípravku REGN-COV2, č. j. MZDR 3725/2021-3/OLZP, ve kterém bylo uvedeno ve výroku rozhodnutí u počtu, že se jedná o balení léčivého přípravku REGN-COV2.

Dne 2. 3. 2021 vydalo Ministerstvo druhé opatření k léčivému přípravku REGN-COV2, č. j. MZDR 3725/2021-4/OLZP, ve kterém upřesnilo, že tento léčivý přípravek bude dodáván ve dvou velikostech balení (lahvičky 1332 mg/ 11 ml nebo lahvičky 300 mg/ 2.5 ml), tedy že se jedná o 12.000 terapeutických dávek, nikoli balení léčivého přípravku.

Dne 1. 4. 2021 obdrželo Ministerstvo aktualizované mezioborové stanovisko České společnosti anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny (ČSARIM) ČLS JEP, České společnosti intenzivní medicíny (ČSIM) ČLS JEP, Společnosti infekčního lékařství (SIL) ČLS JEP, České pneumologické a ftizeologické společnosti (ČPFS) ČLS JEP, Sdružení praktických lékařů ČR (SPL), Společnosti všeobecného lékařství (SVL) ČLS JEP a České neurologické společnosti (ČNS) ČLS JEP k použití monoklonálních protilátek v léčbě pacientů s covid-19 – aktualizace stanoviska 19/2021, ev. č. ČSARIM: 21/2021. Na jeho základě vydalo Ministerstvo třetí opatření k léčivému přípravku REGN-COV2, č. j. MZDR 3725/2021-7/OLZP, kterým upravilo rozsah pacientů, kterým je možné léčivý přípravek REGN-COV2 podat.

Dne 23. 4. 2021 vydalo Ministerstvo čtvrté opatření k léčivému přípravku REGN-COV2, sp. zn. MZDR 3725/2021-9/OLZP, v němž upravilo okruh pacientů, kterým je možné léčivý přípravek REGN-COV2 podat, na základě odborného stanoviska Ústavu ve smyslu § 8

odst. 6 zákona o léčivech, a to za účelem zajištění zvýšené dostupnosti tohoto léčivého přípravku pro pacienty v České republice.

Dne 26. 4. 2021 vydalo Ministerstvo páté opatření k léčivému přípravku REGN-COV2, č. j. MZDR 3725/2021-10/OLZP, v němž doplnilo do výroku opatření smlouvu ze dne 16. 3. 2021 uzavřenou mezi Fakultní nemocnicí Brno a společností Roche a.s.

Dne 24. 8. 2021 si Ministerstvo vyžádalo od Ústavu odborné stanovisko ve smyslu § 8 odst. 6 zákona o léčivech ve věci dočasného povolení distribuce, výdeje a použití léčivého přípravku REGN-COV2, a to pro preventivní použití u vysoce rizikových pacientů, kteří byli vystaveni kontaktu s onemocněním covid-19.

Dne 1. 9. 2021 obdrželo Ministerstvo Mezioborové stanovisko Společnosti infekčního lékařství (SIL) ČLS JEP, České pneumologické a ftizeologické společnosti (ČPFSS) ČLS JEP, Sdružení praktických lékařů ČR (SPL), Společnosti všeobecného lékařství (SVL) ČLS JEP, České společnosti alergologie a klinické imunologie (ČSAKI) ČLS JEP, České společnosti pro orgánové transplantace (SOT) ČLS JEP, České společnosti anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny (ČSARIM) ČLS JEP, České společnosti intenzivní medicíny (ČSIM) ČLS JEP a České neurologické společnosti (ČNS) ČLS JEP k použití monoklonálních protilátek v léčbě a postexpoziční profylaxi COVIDu-19 (dále jen mezioborové stanovisko II“).

Dne 6. 9. 2021 obdrželo Ministerstvo odborné stanovisko Ústavu ze dne 2. 9. 2021, č. j. sukl249124/2021, ve vyžádané věci (dále jen „stanovisko Ústavu II“).

Dne 15. 9. 2021 vydalo Ministerstvo šesté opatření k léčivému přípravku REGN-COV2, č. j. MZDR 3725/2021-12/OLZP, kterým umožnilo podat léčivý přípravek REGN-COV2 pro léčebné použití nebo k postexpoziční profylaxi po úzkém kontaktu s osobou infikovanou SARS-CoV-2.

Dne 15. 11. 2021 vydalo Ministerstvo sedmé opatření k léčivému přípravku REGN-COV2, č. j. MZDR 3725/2021-15/OLZP, kterým na základě doporučení Klinické skupiny jako poradního orgánu Ministerstva rozšířilo okruh poskytovatelů zdravotních služeb, u kterých je možné pacientovi podat léčivý přípravek REGN-COV2.

Dne 18. 11. 2021 si Ministerstvo vyžádalo od Ústavu odborné stanovisko ve smyslu § 8 odst. 6 zákona o léčivech ve věci dočasného povolení distribuce, výdeje a použití léčivého přípravku REGN-COV2, a to pro léčbu pacientů s onemocněním covid-19, s ohledem na plánovanou změnu distribuce v rámci ČR a změnu obalu léčivého přípravku REGN-COV2.

Dne 19. 11. 2021 obdrželo Ministerstvo odborné stanovisko Ústavu ze dne 19. 11. 2021, č. j. sukl315726/2021, ve vyžádané věci (dále jen „stanovisko Ústavu III“).

Dne 21. 11. 2021 vydalo Ministerstvo osmé opatření k léčivému přípravku REGN-COV2, č. j. MZDR 3725/2021-18/OLZP, kterým stanovilo, že distribuci léčivého přípravku REGN-COV2 v rámci České republiky zajišťuje společnost ROCHE s.r.o. prostřednictvím distributora Alliance Healthcare s.r.o.

Dne 1. 12. 2021 obdrželo Ministerstvo Mezioborové stanovisko Společnosti infekčního lékařství (SIL) ČLS JEP, České pneumologické a ftizeologické společnosti (ČPFSS) ČLS JEP, Sdružení praktických lékařů ČR (SPL), Společnosti všeobecného lékařství (SVL) ČLS JEP, České internistické společnosti (ČIS) ČLS JEP, České společnosti alergologie a klinické

imunologie (ČSAKI) ČLS JEP, České společnosti pro orgánové transplantace (SOT) ČLS JEP, České společnosti anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny (ČSARIM) ČLS JEP, České společnosti intenzivní medicíny (ČSIM) ČLS JEP a České neurologické společnosti (ČNS) ČLS JEP k použití monoklonálních protilátek v léčbě a postexpoziční profylaxi COVIDu-19 ze dne 29. 11. 2021 (dále jen „mezioborové stanovisko III“).

Dne 3. 12. 2022 vydalo Ministerstvo deváté opatření k léčivému přípravku REGN-COV2, č. j. MZDR 3725/2021-22/OLZP, kterým zpřesnilo indikace pro léčebné podání léčivého přípravku REGN-COV2 a postexpoziční profylaxi za účelem zajištění dostupnosti léčivého přípravku pro pacienty, kteří budou z léčby nejvíce profitovat. Současně tímto opatřením Ministerstvo umožnilo použití léčivého přípravku REGN-COV2 u imunokompromitovaných pacientů, kteří jsou již hospitalizováni s onemocněním covid-19.

Dne 22. 3. 2022 doporučila Klinická skupina Ministerstva prodloužení účinnosti opatření z důvodu zajištění dostupnosti léčivého přípravku REGN-COV2 pro pacienty. Vzhledem k tomu, že se jedná o neregistrovaný léčivý přípravek, po skončení účinnosti opatření by nebylo možné s ním jakkoliv zacházet a muselo by dojít k jeho likvidaci. Klinická skupina Ministerstva uvedla, že v tuto chvíli nelze předvídat budoucí vývoj variant viru SARS – COV2 a vyloučit tak možnost využití tohoto léčivého přípravku při léčbě onemocnění covid-19, proto je třeba, aby Ministerstvo vydalo opatření na další období, aby bylo případně možné léčivý přípravek použít v budoucnu po dobu jeho použitelnosti.

Dne 26. 4. 2022 vydalo Ministerstvo opatření, č. j. MZDR 3725/2021-24/OLZP, kterým opětovně dočasně povolilo distribuci, výdej a použití léčivého přípravku REGN-COV2, a to z důvodu zajištění možnosti budoucí léčby pacientů při poskytování zdravotní péče.

Dne 30. 1. 2023 obdrželo Ministerstvo odborné stanovisko Ústavu, č. j. suk124758/2023 (dále jen „stanovisko Ústavu k prodloužení doby použitelnosti léčivého přípravku REGN-COV2“).

Ústav ve stanovisku Ústavu I uvedl, že léčivý přípravek REGN-COV2 není registrován v žádném státě, v současnosti je schváleno jeho použití v rámci EUA (*Emergency Use Authorisation*) v USA. Evropská agentura pro léčivé přípravky (EMA) zahájila 1. 2. 2021 průběžné hodnocení (*rolling review*) REGN-CoV-2 a dále EMA zahájila přehodnocení (*referral*) podle článku 5 odst. 3 nařízení ES č. 726/2004 (Nařízení, kterým se stanoví postupy Společenství pro registraci humánních a veterinárních léčivých přípravků a dozor nad nimi a kterým se zřizuje EMA) pro monoklonální protilátky s účinkem proti SARS-CoV-2. Výsledky těchto hodnocení EMA nejsou Ústavu ke dni vydání stanoviska známy.

K posouzení jakosti (kvality) Ústav uvedl, že jelikož byl léčivý přípravek REGN-COV2 povolen v USA v rámci EUA, a vzhledem k tomu, že je uzavřena MRA dohoda (*Mutual Recognition Agreement*) mezi USA a EU, považuje pro potřeby udělení výjimky doložení jakosti a posouzení vhodnosti míst výroby za dostatečné. Ústav posoudil údaje uvedené v *EUA for casirivimab and imdevimab. Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Review* a uvádí, že toxikologický profil *kasirivimabu* a *imdevimabu* je příznivý a bezpečnost je dostatečná k umožnění použití *kasirivimabu* a *imdevimabu* v rámci mimořádného použití.

Ústav dále uvedl, že dle komunikace se zástupci společnosti ROCHE s.r.o. bude léčivý přípravek REGN-COV2 dodáván v jedné krabičce jako dvě oddělené skleněné lahvičky obsahující koncentrát pro infuzní roztok o objemu 6 ml a 20 ml s obsahem 2,5 ml nebo 11,1 ml (použitelný objem), účinné látky *kasirivimab* a *imdevimab* v koncentraci

120 mg/ml ve vodném roztoku. Označení vnějšího obalu a injekční lahvičky je pouze v anglickém jazyce a jejich označení je uvedeno v Důležitých informacích pro předepisování (*Important Prescribing Information*).

Ústav uvedl, že uchovávání, zacházení s přípravkem a příprava před podáním léčivého přípravku REGN-COV2 musí být v souladu s následujícími pokyny pro zdravotnické pracovníky v českém jazyce:

- Informace pro zdravotnické pracovníky,
- Důležité informace pro předepisování.

Ústav současně doporučil Ministerstvu uvést do podmínek rozhodnutí:

- že léčivý přípravek REGN-COV2 je možné podávat pouze v kombinaci obou léčivých látek *casirivimab* a *imdevimab*,
- povinnost poskytovatele zdravotních služeb zajistit informovaný souhlas s použitím neregistrovaného léčivého přípravku a předat pacientovi Informace pro pacienty v českém jazyce,
- povinnost ošetřujícího lékaře dodržovat při přípravě a zacházení s léčivým přípravkem REGN-COV2 Informace pro zdravotnické pracovníky v českém jazyce,
- povinnost lékařů hlásit veškeré nežádoucí účinky v souladu s § 93b odst. 1 zákona o léčivech, které se vyskytnou v souvislosti s podáním dotčeného neregistrovaného léčivého přípravku, a to způsobem stejným jako v § 93b odst. 1 zákona o léčivech (tzn. přes webové rozhraní SÚKL: www.sukl.cz – Hlášení pro SÚKL / Hlášení podezření na nežádoucí účinky léčivého přípravku).

Ústav dále uvedl, že pracoviště, která budou předepisovat a používat léčivý přípravek REGN-COV2, musí mít k dispozici Informace pro zdravotnické pracovníky, Informace pro pacienty a Důležité informace pro předepisování v tištěné podobě v českém jazyce. Ústav navrhuje, aby společnost ROCHE s.r.o. dodala předmětné dokumenty v českém jazyce v tištěné podobě a v dostatečném počtu poskytovatelům zdravotních služeb, kam bude léčivý přípravek REGN-COV2 dodáván.

V části týkající se zajištění distribuce Ústav uvedl, že dle komunikace se zástupcem společnosti ROCHE s.r.o. bude dovozcem pro EU Roche Pharma AG, Grenzach, který je i místem certifikace v rámci Evropské unie. Společnost ROCHE s.r.o. jako distributor v rámci České republiky zajistí distribuci tak, že dodávky budou zasílány z Roche, Kaiseraugst (CH) (místo konečného balení LP) přes celnici (dovoz z třetí země) do skladu společnosti ROCHE s.r.o. Společnost ROCHE s.r.o. poté zajistí dodávku do nemocnice či nemocnic specifikovaných přímo Ministerstvem.

Ústav uvedl, že společnost ROCHE s.r.o. je schváleným distributorem na základě rozhodnutí Ústavu. Ústav konstatoval, že distributor je povinen dodržovat ustanovení zákona o léčivech, případně další povinnosti stanovené v rozhodnutí Ministerstva. Ústav doporučil, aby Ministerstvo stanovilo povinnost distributora informovat Ústav o uskutečněných dodávkách do zdravotnických zařízení nejpozději do 48 hodin na adresu

marketreport@sukl.cz s uvedením data, počtu balení, šarže a zdravotnického zařízení, kam byl léčivý přípravek REGN-COV2 dodán.

Ústav uvedl, že je výdej léčivého přípravku REGN-COV2 vázán na lékařský předpis.

Ústav uvedl, že léčivý přípravek REGN-COV2 má být určen k léčbě mírného až středně závažného onemocnění covid-19 u dospělých a u dětí starších 12 let, vážících alespoň 40 kg s pozitivními výsledky přímého testování na přítomnost viru SARS-CoV-2, u kterých je vysoké riziko progresu do závažné formy covid-19 a/nebo k hospitalizaci. Přínos léčby léčivým přípravkem REGN-COV2 nebyl u pacientů hospitalizovaných kvůli covid-19 pozorován. Monoklonální protilátky, jako je *kasirivimab* a *imdevimab*, mohou být spojeny s horšími klinickými výsledky, pokud jsou podávány již hospitalizovaným pacientům. Pro použití léčivého přípravku REGN-COV2 u již hospitalizovaných pacientů s covid-19, vyžadujících vysokoprůtokovou kyslíkovou terapii nebo potřebu umělé plicní ventilace nejsou pro použití léčivého přípravku dostatečná klinická data. Ústav dále uvedl, že nemá informace o možných interakcích léčivého přípravku REGN-COV2 s jinými léčivými přípravky používanými při léčbě covid-19 (Veklury, Fortecortin, Isoprinosine) v případě současného podávání.

Ústav navrhl, aby Ministerstvo zdravotnictví ve svém rozhodnutí umožnilo použití léčivého přípravku k léčbě mírného až středně závažného onemocnění covid-19 pouze u dospělých a u dětí starších 12 let vážících alespoň 40 kg, s pozitivními výsledky přímého testování na přítomnost viru SARS-CoV-2, u kterých je vysoké riziko progresu do závažné formy covid-19 a/nebo k hospitalizaci za předpokladu, že je léčivý přípravek REGN-COV2 podán do 10 dnů od nástupu příznaků covid-19. Pacient s vysokým rizikem je definován jako ten, kdo splňuje alespoň jedno z následujících kritérií:

- index tělesné hmotnosti (BMI) ≥ 35 kg/m²,
- chronické onemocnění ledvin,
- diabetes,
- imunosupresivní onemocnění,
- v současné době dostává imunosupresivní léčbu,
- věk ≥ 65 let,
- věk ≥ 55 let a má
 - kardiovaskulární onemocnění NEBO
 - hypertenzi NEBO
 - chronické obstrukční onemocnění plic/jiné chronické respirační onemocnění,
- věk 12–17 let a
 - má BMI ≥ 85 . percentil pro svůj věk a pohlaví podle růstových grafů NEBO
 - má srpkovitou anémii NEBO
 - má vrozené nebo získané onemocnění srdce NEBO
 - má poruchu nervového vývoje např. mozkovou obrnu NEBO
 - zdravotní stav pacienta vyžaduje technickou podporu, např. tracheostomii, gastrostomii nebo přetlakové ventilaci (nesouvisející s onemocněním covid-19), NEBO
 - má astma, reaktivní onemocnění dýchacích cest nebo jiné chronické respirační onemocnění vyžadující pro jeho kontrolu každodenní podání léků.

Ve stanovisku Ústavu I Ústav uvedl, že schválené dávkování je 1200 mg *casirivimabu* a 1200 mg *imdevimabu*, které jsou podány společně v jediné intravenózní infuzi trvající nejméně 60 minut s využitím pumpy nebo gravitace.

Ústav dále navrhl, aby Ministerstvo ve svém rozhodnutí zohlednilo, že léčivý přípravek REGN-COV2 je možné podávat pouze u poskytovatele zdravotních služeb, který je vybaven pro zahájení okamžité léčby těžkých reakcí po infuzi, jako je anafylaxe a zajištěnou anesteziologicko-resuscitační péčí. Pacienti musí být sledováni během podávání a alespoň 1 hodinu po dokončení infuze.

V závěru stanoviska Ústavu I Ústav uvedl, že vzhledem ke skutečnosti, že se jedná o neregistrovaný léčivý přípravek, který nemá na trhu ČR žádnou alternativu a jedná se o zajištění neregistrovaného léčivého přípravku pro potenciální prevenci rozvoje závažného zdravotního stavu, Ústav doporučil povolit distribuci, výdej a použití neregistrovaného léčivého přípravku REGN-COV2 a při dodržení podmínek výše uvedených s přihlédnutím k přínosu pro vymezenou skupinu vysoce rizikových ambulantních pacientů s potvrzenou infekcí SARS-CoV-2, za předpokladu, že jsou vzata do úvahy omezená data o účinnosti v předmětné indikaci a dávce. Při zacházení s těmito neregistrovanými léčivými přípravky je nutné s výjimkou výše uvedených odlišností dodržovat ustanovení zákona o léčivech.

Ústav ve stanovisku Ústavu II mj. uvedl, že léčivý přípravek REGN-COV2 je schválen k použití pro postexpoziční profylaxi covid-19 k nouzovému použití FDA (Úřad pro kontrolu potravin a léčiv Spojených států amerických). Ústav dále konstatoval, že byl léčivý přípravek REGN-COV2 doposud schválen k postexpoziční profylaxi ve Velké Británii a Francii. Současně nyní probíhá komplexní posouzení veškerých dostupných dat pro léčivý přípravek REGN-COV2 v rámci „rolling review“ Evropské lékové agentury.

Ústav ve stanovisku Ústavu II došel k závěru, že přestože předložená data pro potvrzení preventivního použití léčivého přípravku REGN-COV2 neodpovídají zcela rozsahu na doložení indikace pro registraci léčivého přípravku, Ústav doporučuje na základě přeložených výsledků klinických studií (zejména studie COV-2069), včetně zdůvodnění jiné dávky a cesty podání, změnu rozhodnutí Ministerstva a umožnění použití léčivého přípravku REGN-COV2 v jednorázové intravenózně nebo subkutánně podané dávce 1200 mg (600 mg *casirivimabu* a 600 mg *imdevimabu*) pro preventivní použití u vysoce rizikových pacientů, kteří byli vystaveni kontaktu s onemocněním COVID-19. Ústav doporučuje, aby Ministerstvo v případě změny rozhodnutí omezilo podmínky takového použití minimálně v rozsahu podmínek použití léčivého přípravku REGN-COV2 schválených v USA nebo Velké Británii.

Ústav ve stanovisku Ústavu III mj. uvedl, že změna obalu léčivého přípravku spočívající ve změně podtisku se dle předložených náhledů týká pouze barvy písma a pozadí některých údajů. Ústav nemá výhrady k uvedeným změnám.

Ústav dále uvedl, že k nově navrženému způsobu distribuce na území České republiky, spočívající v navázání smluvního vztahu mezi Roche s.r.o. s distributorem Alliance Healthcare s.r.o., jehož prostřednictvím bude realizována distribuce v České republice, nemá výhrady.

V mezioborovém stanovisku III odborné společnosti uvedly, že randomizovaná, dvojitě zaslepená a placebem kontrolovaná studie COV-2067 (NCT04425629) prokázala, že kombinace *casirivimabu* a *imdevimabu* (REGN-COV2) podaná ambulantně pacientům

s mírným a středně závažným covidem-19 snížila ve srovnání s placebem virovou nálož 7. den po podání. Hospitalizaci či návštěvu zdravotnického zařízení v průběhu 28 dnů po aplikaci potřebovalo 6,5 % pacientů v placebové skupině oproti 2,8 % ve skupině léčené. Fáze 3 této studie prokázala, že shodné redukce hospitalizací pro covid-19 a úmrtí z jakékoliv příčiny do 29. dne je dosaženo jak při podání dávky 600mg *casirivimabu* a 600mg *imdevimabu* (70% relativní redukce), tak při dávce 1200mg *casirivimabu* a 1200mg *imdevimabu* (71% relativní redukce). Na základě této skutečnosti změnila FDA autorizaci k použití přípravku v dávce 600mg+600mg, zatímco dávka 1200mg+1200mg již není povolena. Dále odborné společnosti uvedly, že subkutánní podání 1200 mg *casirivimabu/imdevimabu* vykazuje účinnost a bezpečnost srovnatelnou s nitrožilní aplikací jak u infikovaných ambulantních pacientů, tak u dosud neinfikovaných, ale nákaze vystavených domácích kontaktů. Neutralizační vlastnosti kombinovaného přípravku jsou u varianty alfa a delta zachovány, proto jej lze při převaze varianty delta v ČR nadále používat.

K postexpoziční profylaxi odborné společnosti uvedly, že doporučení k postexpoziční profylaxi covidu-19 vychází z výsledku fáze 3 klinické studie COV-2069 (NCT04452318) u domácích kontaktů osob s prokázanou infekcí SARS-CoV-2. Při podání 600mg *casirivimabu* a 600mg *imdevimabu* subkutánně do 96 hodin od provedení nazofaryngeálního výtěru pro PCR vyšetření infikované osoby bylo u kontaktů takové osoby dosaženo 81% redukce rizika rozvoje symptomatického covidu-19 ve srovnání s placebem a 66% redukce jakékoliv nákazy SARS-CoV-2 (symptomatické nebo asymptomatické).

V mezioborovém stanovisku III odborné společnosti dále uvedly, že monoklonální protilátky zatím nebyly doporučovány pro použití u hospitalizovaných s covidem-19, protože nebyly účinné v případě podání osobám s neznámým sérologickým statusem a byly spojeny se zhoršením zdravotního stavu u pacientů vyžadujících umělou plicní ventilaci. Podle nových informací mohou být přínosné pro séronegativní hospitalizované na oxygenoterapii v počáteční fázi infekce. V britské intervenční studii RECOVERY bylo 9785 hospitalizovaných pacientů randomizováno do skupiny s běžnou péčí plus léčivým přípravkem REGN-COV2 (4000 mg + 4000 mg) nebo skupiny s běžnou péčí. Z toho 3153 (32 %) bylo při vstupu do studie séronegativních, 5272 (54 %) séropozitivních a u 1360 (14 %) nebyla vstupní sérologie známa. K úmrtí do 28 dnů od přijetí do nemocnice došlo u 396 (24 %) z 1633 séronegativních pacientů, kterým byl podán léčivý přípravek REGN-COV2, a u 451 (30 %) z 1520 séronegativních pacientů, kteří byli léčeni konvenčním způsobem. Rozdíl byl statisticky významný (rate ratio: 0,80; 95% CI 0,70-0,91; p=0,001). Při hodnocení celkové populace a podskupiny séropozitivních pacientů nebyl rozdíl v 28denní úmrtnosti pozorován.

Odborné společnosti se v mezioborovém stanovisku shodly na následujících doporučeních s cílem zajistit účelné podávání monoklonálních protilátek v České republice:

I. Vysoké riziko progresu

Ve vysokém riziku progresu do závažné formy covidu-19 a/nebo hospitalizace jsou pro účely indikace monoklonálních protilátek pacienti, kteří splňují alespoň jedno z následujících kritérií:

- věk \geq 65 let,

- index tělesné hmotnosti (BMI) > 35 kg/m²,
- věk ≥ 55 let a současně alespoň jedno z níže uvedených kritérií:
 - léčená arteriální hypertenze,
 - index tělesné hmotnosti (BMI) > 30 kg/m²,
- chronické onemocnění ledvin v dispenzarizaci, klasifikace CKD 3 – CKD 5 (resp. snížení clearance kreatininu pod 60 ml/min, včetně dialyzovaných osob),
- jaterní cirhóza,
- diabetes mellitus léčený PAD či inzulínem,
- primární nebo sekundární imunodeficit, imunosupresivní léčba, tedy zejména
 - transplantace solidního orgánu nebo transplantace kostní dřeně,
 - onkologické nebo hemato-onkologické onemocnění s aktuálně probíhající léčbou,
 - biologická léčba,
 - monoterapie kortikosteroidy v denní dávce vyšší než 0,2 mg/kg/den prednisonu (nebo ekvivalentu takové dávky při použití jiného kortikosteroidu),
- chronické plicní onemocnění v dispenzarizaci:
 - chronická obstrukční plicní choroba na pravidelné farmakoterapii,
 - intersticiální plicní onemocnění,
 - obtížně léčitelné bronchiální astma na biologické léčbě,
 - plicní hypertenze,
 - cystická fibróza,
 - obstrukční a centrální spánková apnoe,
- trombofilní stav v dispenzární péči, zejména
 - primární trombofilie (D68.5): rezistence aktivovaného proteinu C (Leidská mutace faktoru V), nedostatek antitrombinu, proteinu C nebo proteinu S, mutace protrombinového genu,
 - jiné trombofilie (D68.6): antikardiolipinový syndrom, antifosfolipidový syndrom, přítomný lupus koagulant,
 - opakovaná tromboembolická příhoda v anamnéze,
- neurologická onemocnění ovlivňující dýchání,
- věk 12 - 17 let a současně alespoň jedno z níže uvedených kritérií: BMI > 85. percentil pro svůj věk a pohlaví podle růstových grafů, srpkovitá anémie, vrozené nebo získané onemocnění srdce, neurovývojové onemocnění, např. dětská mozková obrna, zdravotní stav pacienta vyžadující technickou podporu, např. tracheostomii, gastrostomii nebo přetlakovou ventilaci (nesouvisející s onemocněním covid-19),

- jiné individuální rizikové faktory progresu covidu-19 dle posouzení ošetřujícího lékaře a na základě vyhodnocení potenciálního přínosu a rizika.

II. Léčebné použití léčivého přípravku REGN-COV2

Léčivý přípravek REGN-COV2 by měl být poskytnut pacientům s prokázaným mírným a středně těžkým covidem-19, kteří jsou ve vysokém riziku progresu do závažného onemocnění s potřebou hospitalizace (včetně osob dříve očkovaných proti covidu-19), pokud splňují následující kritéria:

- dospělí a děti starší 12 let vážící alespoň 40 kg, regdanvimab pouze od 18 let věku,
- pozitivita testu na SARS-CoV-2 (antigenní či PCR),
- do 7 dnů od nástupu příznaků covidu-19,
- klinický stav pacienta nevyžaduje hospitalizaci pro covid-19 (na pacienty, kteří jsou hospitalizováni z jiného důvodu, než je covid-19, se vztahují identická kritéria podání jako pro nehospitalizované osoby),
- klinický stav pacienta nevyžaduje léčebné podávání kyslíku pro covid-19,
- dlouhodobá prognóza pacienta je vyhodnocena jako příznivá.

III. Postexpoziční profylaxe

Léčivý přípravek REGN-COV2 by měl být podán osobám, které byly vystaveny riziku nákazy SARS-CoV-2 a splňují současně tyto podmínky:

- nebyly plně očkované (tedy nejsou alespoň 14 dnů od ukončení základního očkování) nebo lze předpokládat, že po kompletní vakcinaci nedosáhly plné imunitní odpovědi (např. se jedná o imunokompromitované osoby nebo pacienty užívající imunosupresivní medikaci,
- byly vystaveny úzkému kontaktu s osobou infikovanou SARS-CoV-2 v některé z těchto situací:
 - ve vzdálenosti bližší než 2 metry po dobu více než 15 minut,
 - přímým fyzickým kontaktem (např. objímání, líbání),
 - jídlem či pitím ze společného nádobí / společně použitým náčiním,
 - expozicí respiračním kapénkám či aerosolu infikované osoby (např. kýchání, kašel),
 - v pobytovém zařízení (například v domově seniorů, ve vězení), kde se v blízkosti (na stejném oddělení či úseku) vyskytla infikovaná osoba,
 - v lůžkovém zdravotnickém zařízení (včetně lůžek následné péče) v případě pobytu na stejném pokoji s infikovanou osobou,
- splňují kritéria vysokého rizika progresu dle části I.

Léčivý přípravek REGN-COV2 nelze použít jako prevenci covidu-19 ve formě preexpoziční profylaxe.

IV. Podání u pacientů hospitalizovaných pro covid-19

Léčivý přípravek REGN-COV2 je určen pro imunokompromitované pacienty, kteří prokazatelně nebyli účinně vakcinováni nebo nevytvořili postvakcinační ochranu a jsou ohroženi progresí covidu-19 do závažného stavu. Podání je možné při současném splnění těchto podmínek:

- dospělí a děti starší 12 let vážící alespoň 40 kg,
- pozitivita testu na SARS-CoV-2 (antigenní či PCR),
- do 3 dnů od přijetí do nemocnice pro covid-19,
- primární nebo sekundární imunodeficit, imunosupresivní léčba, tedy například
 - transplantace solidního orgánu nebo transplantace kostní dřeně,
 - onkologické nebo hemato-onkologické onemocnění s aktuálně probíhající léčbou,
 - biologická léčba,
 - monoterapie kortikosteroidy v denní dávce vyšší než 0,2 mg/kg/den prednisonu (nebo ekvivalentu takové dávky při použití jiného kortikosteroidu),
- laboratorně doložená séronegativita: negativní vyšetření protilátek proti S-antigenu,
- laboratorně doložená virémie: kvantitativním průkazem nukleoproteinu (N proteinu, > 102 pg/ml) v séru nebo plasmě certifikovanou metodou ELISA, CLIA či fluorescenční imunochromatografie.

Podává se 600 mg *casirivimabu* a 600 mg *imdevimabu* v jednorázové infuzi.

V. Způsob použití léčivého přípravku REGN-COV2

- Použití léčivého přípravku REGN-COV2 je v České republice umožněno na základě mimořádného dočasného rozhodnutí Ministerstva zdravotnictví ČR k povolení distribuce, výdeje a používání daného neregistrovaného léčivého přípravku (§ 8 odst. 6 zákona o léčivech).
- Podání léčivého přípravku REGN-COV2 indikuje lékař se specializovanou způsobilostí (praktický lékař, ambulantní specialista, lékař v nemocnici).
- Léčivý přípravek REGN-COV2 je podáván na infuzních místech s dostatečnou místní a časovou dostupností, tedy zpravidla v každém okrese resp. v každé nemocnici s urgentním příjmem I. a II. typu nebo s lůžkovým oddělením v některém ze základních oborů; jejich seznam včetně kontaktů zveřejňuje Ministerstvo zdravotnictví.
- Péče je poskytována v prostorách vyčleněných pro pacienty s vysoce nakažlivou nákazou SARS-CoV-2 s použitím adekvátních osobních ochranných pomůcek a zahrnuje:
 - klinické vyšetření a odběr anamnézy před aplikací léčivého přípravku k vyloučení možné kontraindikace,

- seznámení pacienta s podáním neregistrovaného léčivého přípravku – důvody, průběh, případné možné nežádoucí účinky; získání podpisu písemného informovaného souhlasu,
 - infuzní aplikaci léčivého přípravku,
 - krátkodobou observaci (obvykle 15 – 30 minut) nad zdravotním stavem pacienta po aplikaci léčivého přípravku s připraveností k okamžitému léčebnému zásahu v případě vzniku nežádoucí reakce. Průběžná přístrojová monitorace se neprovádí. Nutná je personální a věcná vybavenost pracoviště k diagnostice a léčbě závažné infuzní reakce či anafylaxe,
 - záznam o poskytnuté zdravotní péči do zdravotnické dokumentace pacienta a vystavení zprávy o poskytnuté péči pro registrujícího praktického lékaře.
- Kontraindikací léčivého přípravku REGN-COV2 je pouze předchozí závažná hypersenzitivní reakce na monoklonální protilátky (včetně anafylaxe). Léčivý přípravek REGN-COV2 lze použít v těhotenství a při kojení.
 - Dávky léčivého přípravku REGN-COV2 není třeba upravovat s ohledem na renální či jaterní nedostatečnost. Nejsou známy klinicky významné lékové interakce.
 - Při aplikaci léčivého přípravku REGN-COV2 se postupuje dle SPC a pokynů výrobce.
 - Obvyklá dávka léčivého přípravku REGN-COV2 pro dospělého pacienta podané v jednorázové infuzi je 600 mg *casirivimabu* a 600 mg *imdevimabu*.
 - Léčivý přípravek REGN-COV2 se podává nitrožilně společně v jednom vaku obvykle ve 100ml 0,9% NaCl po dobu cca 30 - 60 minut. V případě postexpoziční profylaxe lze aplikovat léčivý přípravek REGN-COV2 subkutánně.
 - Podání léčivého přípravku REGN-COV2 lze opakovat v případě trvalé expozice viru SARS-CoV-2 za 4 týdny v poloviční dávce.
 - Osoby, kterým byl aplikován léčivý přípravek REGN-COV2, pokračují v dodržování zásad izolace či karantény dle příslušných předpisů. Pacienti s covidem-19 mohou být ve společné infuzní místnosti či čekárně. Při podání infuzí osobám po kontaktu s covidem-19, které nemusejí být nakažené, je třeba umístění v samostatné místnosti.
 - Očkování proti covidu-19 je možné s odstupem 3 měsíců od podání léčivého přípravku REGN-COV2.

Ústav ve **stanovisku Ústavu k prodloužení doby použitelnosti léčivého přípravku REGN-COV2** uvedl, že Ústav obdržel a posoudil zasloupanou dokumentaci předloženou společností ROCHE s.r.o., která odůvodňuje prodloužení doby použitelnosti léčivého přípravku REGN-COV2 na 30 měsíců.

Ústav se domnívá, že předložená stabilitní data jsou dostačující k doložení kvality léčivého přípravku REGN-COV2 a Ministerstvo může svým rozhodnutím prodloužit dobu použitelnosti léčivého přípravku REGN-COV2 na 30 měsíců. V případě, že výsledky z nadále probíhajících stabilitních studií šarží, které jsou na trhu v ČR, budou v nesouladu se schválenými specifikacemi, tak se společnost ROCHE s.r.o. zavázala o tomto Ústav

neprodleně informovat. Ústav by na základě takové informace neprodleně informoval Ministerstvo.

Ústav dále dodal, že prodloužení doby použitelnosti na 30 měsíců dosud nebylo schváleno pro centralizovaně registrovaný léčivý přípravek Ronapreve, registrační číslo EU/1/21/1601/001 a EU/1/21/1601/002, a to ze známých důvodů, kdy v rámci registračních procedur u biologických přípravků není standardním postupem extrapolace stabilitních dat a na základě takového přístupu prodloužení doby použitelnosti. Tento přístup je používán u přípravků v klinickém hodnocení či u neregistrovaných přípravků.

Zároveň Ústav upozornil Ministerstvo na skutečnost týkající se monoklonálních protilátek na onemocnění Covid-19, kterou publikovala EMA na svých webových stránkách dne 9. 12. 2022. Odborná platforma Emergency Task Force při EMA (ETF) varovala, že monoklonální protilátky Evusheld (tixagevimab / cilgavimab), Regkirona (regdanvimab), Ronapreve (casirivimab / imdevimab) a Xevudy (sotrovimab), které jsou v současnosti v EU povolené pro léčbu onemocnění Covid-19 pravděpodobně nejsou účinné na aktuální varianty SARS-CoV-2 dostupné v EU. Ve zveřejněných dokumentech EMA (příloha č. 1 a 2) je uvedeno, že zdravotničtí pracovníci by měli zvážit alternativní léčbu na místo léčby těmito monoklonálními protilátkami. Z tohoto důvodu je potřeba přihlédnout i k těmto závěrům ETF (EMA) při případném prodlužování doby použitelnosti léčivého přípravku REGN-COV2 (centralizovaný přípravek Ronapreve).

Stanovisko Ústavu k prodloužení doby použitelnosti léčivého přípravku REGN-COV2 je příslušné ke všem šaržím léčivého přípravku REGN-COV2, které ČR nakoupila a společnost ROCHE s.r.o. dodala na trh v ČR na základě udělených výjimek dle § 8 odst. 6 zákona o léčivech, tedy i:

Číslo šarže	Doba použitelnosti uvedená na obalu	Nově stanovená doba použitelnosti
N7582B06	05/2023	11/2023
N7601B03	06/2023	12/2023
N7606B52	06/2023	12/2023

Po posouzení odborných podkladů a s přihlédnutím ke stanoviskům Ústavu a odborných společností uvádí Ministerstvo následující:

Vzhledem ke skutečnosti, že společnost ROCHE s.r.o. předložila stabilitní data, která jsou dostačující k doložení kvality léčivého přípravku REGN-COV2, Ministerstvo prodlužuje dobu použitelnosti léčivého přípravku REGN-COV2 v rozsahu šarží N7582B06, N7601B03 a N7606B52 na 30 měsíců tak, jak je stanoveno ve výroku opatření. Ve zbytku se Ministerstvo odkazuje na odůvodnění výše shrnující předcházející opatření.

Vzhledem ke skutečnosti, že se jedná o zajištění léčivého přípravku pro předcházení závažného zdravotního stavu, a to v případě výskytu varianty viru, na kterou by byl léčivý přípravek REGN-COV2 účinný, Ministerstvo prodlužuje dobu použitelnosti tří šarží a dočasně

povoluje distribuci, výdej a použití léčivého přípravku REGN-COV2 při dodržení podmínek výše uvedených, a to ode dne vyvěšení opatření na úřední desku Ministerstva do uplynutí dne 31. 12. 2023, což odpovídá nejzazší době použitelnosti balení léčivého přípravku REGN-COV2, která jsou v České republice. Při zacházení s tímto léčivým přípravkem je nutné s výjimkou výše uvedených odlišností dodržovat ustanovení zákona o léčivech.

prof. MUDr. Vlastimil Válek, CSc., MBA, EBIR
místopředseda vlády a ministr zdravotnictví