

Casirivimab และ Imdevimab มีข้อบ่งใช้สำหรับการรักษาโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) ที่มีผลตรวจยืนยันในผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 12 ปีขึ้นไปที่มีอาการน้อยถึงปานกลางซึ่งไม่ต้องให้ออกซิเจนเสริมเพื่อรักษาโรค COVID-19 และเป็นผู้ป่วยที่เสี่ยงสูงที่โรคจะดำเนินไปสู่ COVID-19 ที่มีอาการรุนแรง

ภายใต้การอนุญาตผลิตภัณฑ์ยาแผนปัจจุบันสำหรับมนุษย์แบบมีเงื่อนไขในสถานการณ์ฉุกเฉินที่มีการระบาดใหญ่ของโรค แพทย์ผู้จ่ายจำเป็นต้องรายงานอาการไม่พึงประสงค์แก่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาทราบตามที่กำหนด

โปรดอ่านข้อมูลอย่างละเอียด

1 ชื่อผลิตภัณฑ์

Casirivimab and Imdevimab 120 mg/mL สารละลายเข้มข้นสำหรับเจือจางเพื่อหยดเข้าทางหลอดเลือดดำ

2 ส่วนประกอบและปริมาณของตัวยาสำคัญ

บรรจุภัณฑ์รวม 20 มิลลิลิตร สำหรับใช้หลายครั้ง (multidose vial)

ในบรรจุภัณฑ์ 1 ชุด บรรจุขวด (vial) ยา 2 ชนิด ได้แก่

ขวด (vial) บรรจุ คาซิรีวิแมบ ขนาด 20 มิลลิลิตร ประกอบด้วย คาซิรีวิแมบ 1332 มิลลิกรัม ต่อ 11.1 มิลลิลิตร (120 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร)

และ ขวด (vial) บรรจุ อิมตีวีแมบ ขนาด 20 มิลลิลิตร ประกอบด้วย อิมตีวีแมบ 1332 มิลลิกรัม ต่อ 11.1 มิลลิลิตร (120 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร)

บรรจุภัณฑ์รวม 6 มิลลิลิตร สำหรับใช้ครั้งเดียว (single-use vial)

ในบรรจุภัณฑ์ 1 ชุด บรรจุขวด (vial) ยา 2 ชนิด ได้แก่

ขวด (vial) บรรจุ คาซิรีวิแมบ ขนาด 6 มิลลิลิตร ประกอบด้วย คาซิรีวิแมบ 300 มิลลิกรัม ต่อ 2.5 มิลลิลิตร (120 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร)

และ ขวด (vial) บรรจุ อิมตีวีแมบ ขนาด 6 มิลลิลิตร ประกอบด้วย อิมตีวีแมบ 300 มิลลิกรัม ต่อ 2.5 มิลลิลิตร (120 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร)

คาซิรีวิแมบและยาอิมตีวีแมบเป็นแอนติบอดีประเภท Immunoglobulin (Ig) ชนิด IgG1 ที่ผลิตโดยเทคโนโลยี recombinant DNA ในเซลล์รังไข่ของหนูแฮมสเตอร์ (Chinese hamster ovary)

โปรดดูส่วนประกอบอื่นในตำรับ ในหัวข้อ 6.1

3 ลักษณะและรูปแบบยาทางเภสัชกรรม

สารละลายเข้มข้นสำหรับเจือจางเพื่อหยดเข้าทางหลอดเลือดดำ

สารละลายใสถึงขุ่นเล็กน้อย ไม่มีสีถึงสีเหลืองอ่อน มีค่าพีเอช 6.0

Summary of Product Characteristics

4 คุณสมบัติทางคลินิก**4.1 ข้อบ่งใช้ในการรักษา**

ยาคาซิวิแมบและยาอิมดีวิแมบมีข้อบ่งใช้เพื่อการรักษาโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) ที่มีผลตรวจยืนยันในผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 12 ปีขึ้นไปที่มีอาการน้อยถึงปานกลางซึ่งไม่ต้องให้ออกซิเจนเสริม เพื่อรักษาโรค COVID-19 และเป็นผู้ป่วยที่เสี่ยงสูงที่โรคจะดำเนินไปสู่ COVID-19 ที่มีอาการรุนแรง

ปัจจัยเสี่ยงอาจประกอบด้วยปัจจัยต่าง ๆ ที่ไม่จำกัดอยู่เพียงปัจจัยต่อไปนี้

- ผู้สูงอายุ
- โรคอ้วน
- โรคหลอดเลือดหัวใจ รวมถึงภาวะความดันโลหิตสูง
- โรคปอดเรื้อรัง รวมถึงโรคหอบหืด
- โรคเบาหวานชนิดที่ 1 หรือชนิดที่ 2
- โรคไตเรื้อรัง รวมถึงผู้ป่วยที่อยู่ระหว่างรับการฟอกไต
- โรคตับเรื้อรัง
- มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องหรือภูมิคุ้มกันถูกกด จากผลการประเมินโดยแพทย์ผู้ส่งจ่ายยา ตัวอย่าง ได้แก่ ได้รับการรักษาโรคมะเร็ง, ได้รับการเปลี่ยนถ่ายไขกระดูกหรือเปลี่ยนถ่ายอวัยวะ, กลุ่มอาการภูมิคุ้มกันบกพร่อง, ติดเชื้อเอชไอวี (หากควบคุมปริมาณเชื้อไวรัสในกระแสเลือดได้ไม่ดี หรือปรากฏหลักฐานของโรคเอดส์), มีภาวะโลหิตจางเหตุเซลล์เม็ดเลือดแดงผิดปกติเป็นรูปเคียวหรือดวงจันทร์เสี้ยว (sickle cell anaemia), ธาลัสซีเมีย และการใช้ยากดภูมิคุ้มกันติดต่อกันเป็นระยะเวลานาน

ข้อจำกัดในผู้ป่วยโรค COVID-19

- โมโนโคลนอลแอนติบอดี เช่น ยาคาซิวิแมบและยาอิมดีวิแมบอาจทำให้ผลลัพธ์ของการรักษาแย่งเมื่อให้ยาทั้งสองชนิดนี้แก่ผู้ป่วย COVID-19 ที่เข้ารับการรักษเป็นผู้ป่วยใน ซึ่งต้องได้รับออกซิเจนเสริมอัตราการไหลสูง (High flow oxygen) หรือต้องใช้เครื่องช่วยหายใจ
- ยังไม่มีข้อมูลสนับสนุนที่เพียงพอในการใช้ยาคาซิวิแมบและยาอิมดีวิแมบในผู้ป่วยที่ตรวจพบแอนติบอดีต่อเชื้อ (seropositive) แต่มีหลักฐานและข้อแนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยที่ตรวจไม่พบแอนติบอดีต่อเชื้อ (seronegative)

4.2 ขนาดยาและวิธีการใช้ยา

การรักษาด้วยยาคาซิวิแมบและยาอิมดีวิแมบต้องดำเนินการและเฝ้ากำกับติดตามโดยผู้ให้บริการดูแลสุขภาพที่มีใบอนุญาตประกอบวิชาชีพ การให้ยาต้องดำเนินการภายใต้สภาพการณ์และสิ่งแวดล้อมที่สามารถจัดการดูแลปฏิกิริยาที่เกิดจากการหยุดยา/อาการแพ้ยาได้อย่างทันที่

ยาคาซิวิแมบและยาอิมดีวิแมบต้องให้พร้อมกันโดยการหยุดยาเข้าทางหลอดเลือดดำในครั้งเดียว (single intravenous infusion)

ขนาดยา

ขนาดยาคาซิวิแมบและยาอิมดีวิแมบที่แนะนำให้ใช้ คือ

- ยาคาซิวิแมบ 600 มิลลิกรัม และยาอิมดีวิแมบ 600 มิลลิกรัม ให้พร้อมกันโดยการหยุดยาเข้าทางหลอดเลือดดำในครั้งเดียว (ดูตารางที่ 9)

Summary of Product Characteristics

ผู้ป่วยกลุ่มพิเศษ**ผู้ที่มีการทำงานของไตบกพร่อง**

ไม่จำเป็นต้องปรับเปลี่ยนขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง (ดูหัวข้อ 5.2)

ผู้ที่มีการทำงานของตับบกพร่อง

ยังไม่มีการศึกษาเพื่อประเมินเภสัชจลนศาสตร์ของยาคาซิวิแมบและยาอิมตีวิแมบในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่อง ยังไม่มีข้อมูลยืนยันว่าการปรับเปลี่ยนขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องนั้นจะมีความเหมาะสมหรือไม่ (ดูหัวข้อ 5.2)

เด็ก

ยังไม่มีการศึกษาความปลอดภัยและประสิทธิผลของยาคาซิวิแมบและยาอิมตีวิแมบในเด็กอายุต่ำกว่า 12 ปี ไม่มีข้อมูล ไม่แนะนำให้มีการปรับเปลี่ยนขนาดยาในผู้ป่วยเด็กอายุตั้งแต่ 12 ปีขึ้นไป (ดูหัวข้อ 5.2)

วิธีการใช้ยา

ให้ยาคาซิวิแมบและยาอิมตีวิแมบโดยการหยดเข้าเข้าทางหลอดเลือดดำ (IV infusion) เท่านั้น ห้ามให้ยาโดยการฉีดเข้าทางชั้นกล้ามเนื้อ (IM) หรือโดยการฉีดเข้าทางชั้นใต้ผิวหนัง (SC)

สำหรับคำแนะนำเรื่องการเจือจางยาคาซิวิแมบและยาอิมตีวิแมบ ดูหัวข้อ 6.6

ให้ยาคาซิวิแมบและยาอิมตีวิแมบโดยการหยดยาเข้าทางหลอดเลือดดำ ผ่านทางสายยางให้สารน้ำเข้าหลอดเลือดดำ (IV line) ที่มีตัวกรองปลอดเชื้ออยู่ภายในหรือติดตั้งเพิ่มเติม รูตัวกรองมีขนาด 0.2 ไมครอน

ทั้งนี้ อาจสามารถลดอัตราการหยดยาให้ช้าลง หรือหยุดการหยดยาเอาไว้ชั่วคราวหากผู้ป่วยเกิดอาการแสดงใด ๆ ก็ตามของอาการไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวกับการหยดยา หรืออาการไม่พึงประสงค์อื่น ผู้ป่วยต้องได้รับการเฝ้าติดตามอาการในระหว่างการหยดยา และเป็นเวลาอย่างน้อยหนึ่งชั่วโมงหลังจากเสร็จสิ้นการหยดยา (ดูหัวข้อ 4.4)

4.3 ข้อห้ามใช้

ห้ามใช้ยาคาซิวิแมบและยาอิมตีวิแมบในผู้ที่แพ้ตัวยาหรือส่วนประกอบตัวใดตัวหนึ่งของยานี้ (ดูหัวข้อ 2 ส่วนประกอบและปริมาณของตัวยาสำคัญและ 6.1 รายการตัวยาไม่สำคัญ)

4.4 คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา**การตรวจสอบย้อนกลับ**

เพื่อปรับปรุงการตรวจสอบย้อนกลับของผลิตภัณฑ์ยาชีววัตถุ ควรบันทึกชื่อและเลขที่รุ่นการผลิต (batch number) ของผลิตภัณฑ์ยาที่ให้อย่างชัดเจน

การเกิดภาวะภูมิไวเกินและการแพ้ยา รวมถึงปฏิกิริยาที่เกิดจากการหยดยาเข้าทางหลอดเลือดดำ

มีการรายงานการเกิดภาวะภูมิไวเกิน (hypersensitivity) ชนิดร้ายแรง ซึ่งรวมถึงอาการแพ้แบบเฉียบพลันรุนแรง (anaphylaxis) หลังจากให้ยาคาซิวิแมบและยาอิมตีวิแมบ หากมีอาการหรืออาการแสดงของการเกิดภาวะภูมิไวเกิน ที่มีนัยสำคัญในทางคลินิก หรืออาการแพ้เฉียบพลันรุนแรงเกิดขึ้น ต้องหยุดการให้ยาในทันที และเริ่มให้การรักษาด้วยยาที่เหมาะสม และ/หรือให้การดูแลรักษาแบบประคับประคอง

Summary of Product Characteristics

พบการเกิดปฏิกิริยาที่เกิดจากการหยดยาเข้าทางหลอดเลือดดำเมื่อให้ยา casirivimab และยา imdevimab ปฏิกิริยาเหล่านี้ อาจมีอาการรุนแรงหรือมีอันตรายต่อชีวิต อาการและอาการแสดงของปฏิกิริยาที่เกิดจากการหยดยาเข้าทางหลอดเลือดดำอาจรวมถึงแต่ไม่จำกัดอยู่เพียงมีไข้, หายใจลำบาก, ค่าระดับการอิ่มตัวของออกซิเจนลดลง, หนาวสั่น, คลื่นไส้, ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ (เช่น ภาวะหัวใจห้องบนเต้นสลับ (Atrial fibrillation), ภาวะหัวใจเต้นเร็วผิดจังหวะ, ภาวะหัวใจเต้นช้าผิดปกติ), อาการปวดหรือเจ็บหน้าอก, กล้ามเนื้ออ่อนแรง, ระดับความรู้สึกตัวเปลี่ยนแปลง, ปวดศีรษะ, หลอดลมหดเกร็ง, ภาวะความดันโลหิตต่ำ, ภาวะความดันโลหิตสูง, อาการบวม (angioedema), อาการระคายเคืองลำคอ, ผื่น (รวมถึงผื่นลมพิษ, อาการคัน), ปวดกล้ามเนื้อ, วิงเวียนศีรษะ, อ่อนเพลีย, และเหงื่อออกมาก หากมีปฏิกิริยาที่เกิดจากการหยดยาเข้าทางหลอดเลือดดำเกิดขึ้น ให้พิจารณาชะลออัตราการหยดยาจากเดิม หรือหยุดการให้ยา และเริ่มให้การรักษาดูแลด้วยยาที่เหมาะสม และ/หรือให้การดูแลรักษาแบบประคับประคอง

4.5 อันตรกิริยากับยาอื่น หรืออันตรกิริยาแบบอื่น

ยังไม่มีการศึกษาอันตรกิริยาของยาทั้งสองชนิดนี้กับยาหรือสารชนิดอื่น ยา casirivimab และยา imdevimab เป็นโมโนโคลนอลแอนติบอดี ซึ่งไม่ถูกขจัดออกทางไตหรือถูกเปลี่ยนแปลงงายโดยไซโตโครม P450 เอนไซม์ ดังนั้น จึงไม่น่าจะเกิดอันตรกิริยากับยาที่ถูกขจัดออกทางไต หรือที่เป็นซับสเตรท, สารกระตุ้น หรือสารยับยั้งไซโตโครม P450 เอนไซม์ ที่ได้รับร่วมกัน

การตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกัน

ยังไม่มีการศึกษาการเกิดอันตรกิริยาของยาทั้งสองชนิดนี้กับวัคซีน COVID-19 ดังนั้น จึงยังไม่สามารถตัดออกไปได้ว่าจะไม่เกิดอันตรกิริยาของยาทั้งสองชนิดนี้กับวัคซีน COVID-19 ในขณะนี้

4.6 การเจริญพันธุ์การใช้ในสตรีมีครรภ์และสตรีระหว่างให้นมบุตร

สตรีมีครรภ์

มีข้อมูลเกี่ยวกับการใช้ยา casirivimab และยา imdevimab ในสตรีมีครรภ์อยู่อย่างจำกัด ยังไม่เคยมีการศึกษาความเป็นพิษต่อระบบสืบพันธุ์ในสัตว์ อย่างไรก็ตาม ในการศึกษาปฏิกิริยาข้ามเนื้อเยื่อเกี่ยวกับยา casirivimab และยา imdevimab โดยใช้เนื้อเยื่อตัวอ่อนของมนุษย์ ไม่พบประเด็นข้อกังวลในทางคลินิก (ดูหัวข้อ 5.3) ทั้งนี้เป็นที่ทราบกันว่าอิมมูโนโกลบูลิน G1 (IgG1) แอนติบอดีในมนุษย์สามารถทะลุผ่านแนวกันของรกได้ ดังนั้น ยา casirivimab และยา imdevimab จึงมีความสามารถที่จะถูกส่งผ่านจากแม่ไปสู่ตัวอ่อนในครรภ์ที่กำลังเจริญเติบโตได้ ยังไม่มีข้อมูลแน่ชัดว่าการที่ยา casirivimab และยา imdevimab อาจข้ามผ่านแนวกันของรกจะทำให้เกิดประโยชน์เพื่อการรักษาหรือเป็นอันตรายต่อตัวอ่อนในครรภ์ที่กำลังเจริญเติบโตหรือไม่

ควรพิจารณาให้ยา casirivimab และยา imdevimab ในสตรีมีครรภ์เมื่อประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับมีมากกว่าความเสี่ยงหรืออันตรายที่อาจเกิดขึ้นกับมารดาและทารกในครรภ์เท่านั้น

สตรีระหว่างให้นมบุตร

ยังไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับการตรวจปริมาณยา casirivimab และ/หรือยา imdevimab ในน้ำนมมนุษย์หรือน้ำนมสัตว์ ผลกระทบของยาที่มีต่อทารกที่ได้รับน้ำนมมารดา หรือผลกระทบของยาที่อาจมีต่อการผลิตน้ำนม เป็นที่ทราบกันว่าแอนติบอดี IgG ของมารดาสามารถพบได้ในน้ำนมของมนุษย์ ทั้งนี้ ควรพิจารณาเรื่องประโยชน์ของการให้นมบุตรต่อพัฒนาการและสุขภาพของทารกควบคู่ไปกับความต้องการทางคลินิกของแม่เด็กที่จำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยยา casirivimab และยา imdevimab และผลกระทบไม่พึงประสงค์ใด ๆ ที่อาจเกิดขึ้นกับเด็กที่ได้รับนมแม่จากยา casirivimab และยา imdevimab หรือจากโรคประจำตัวของแม่เด็ก ผู้ติดเชื้อ COVID-19 ที่ต้องให้นมบุตรควรทำตามแนวปฏิบัติตามแนวทางด้านคลินิกเพื่อป้องกันไม่ให้ทารกจากการรับเชื้อ COVID-19

ควรพิจารณาให้ยา casirivimab และยา imdevimab ในสตรีระหว่างให้นมบุตรเมื่อประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับมีมากกว่าความเสี่ยงหรืออันตรายที่อาจเกิดขึ้นต่อมารดาและเด็กทารก

Summary of Product Characteristics

การเจริญพันธุ์

ยังไม่มีการศึกษาการศึกษาภาวะเจริญพันธุ์ที่เกี่ยวข้องกับยาทั้งสองชนิดนี้

4.7 ผลต่อความสามารถในการขับชี่ยานพาหนะและทำงานกับเครื่องจักรกล

ยาคาซิรีวิแมบและยาอิมตีวีแมบ ไม่มีผลหรือมีผลต่อความสามารถในการขับชี่ยานพาหนะและทำงานกับเครื่องจักรกลน้อย อย่างไรก็ตามอาการไม่พึงประสงค์บางอย่างที่มีระบุในหัวข้อ 4.8 อาจส่งผลกระทบต่อความสามารถในการขับชี่ยานพาหนะหรือการทำงานกับเครื่องจักรกล

4.8 อาการไม่พึงประสงค์บทสรุปของข้อมูลด้านความปลอดภัย

โดยรวมแล้ว มีอาสาสมัครทั้งอาสาสมัครสุขภาพดีและผู้ป่วยจำนวนกว่า 13,000 รายที่ได้รับยาคาซิรีวิแมบและยาอิมตีวีแมบชนิดให้ยาผ่านทางหลอดเลือดดำในการวิจัยทางคลินิกต่าง ๆ

ข้อมูลเรื่องความปลอดภัยของยาคาซิรีวิแมบและยาอิมตีวีแมบได้มาจากการวิเคราะห์ข้อมูลของโครงการศึกษา R10933-10987-COV-2067 ซึ่งเป็นการศึกษาในระยะที่ 1/2 (จำนวน = 799 ราย) และระยะที่ 3 (จำนวน=5,531 ราย) โดยเป็นการศึกษาแบบสุ่มปกปิดข้อมูลการรักษาทั้งสองด้าน ควบคุมด้วยยาหลอก ดำเนินการในผู้ใหญ่ที่มีอาการของ COVID-19 ไม่รุนแรงไปจนถึงรุนแรงปานกลาง ซึ่งเป็นผู้ป่วยนอก (ไม่ต้องเข้ารับการรักษาเป็นผู้ป่วยในของโรงพยาบาล) ที่มีผลตรวจหาการติดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 เป็นบวกในครั้งแรก ภายในช่วง 3 วันก่อนเริ่มการหยดยาเข้าทางหลอดเลือดดำ

จากการศึกษาขนาดยาร่วมของคาคาซิรีวิแมบและยาอิมตีวีแมบ ที่ขนาดรวม 1200 มิลลิกรัม, 2400 มิลลิกรัม และ 8000 มิลลิกรัม พบว่าขนาดยารวมที่แนะนำและเหมาะสมคือ 1200 มิลลิกรัม (ยาคาซิรีวิแมบ 600 มิลลิกรัม รวมกับ ยาอิมตีวีแมบ 600 มิลลิกรัม)

ข้อมูลจากการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3

อาสาสมัครได้รับการรักษาด้วยวิธีการหยดยาเข้าทางหลอดเลือดดำหนึ่งครั้ง ในขนาดที่แตกต่างกันโดยได้รับอย่างใดอย่างหนึ่ง ได้แก่ ขนาด 1,200 มิลลิกรัม (ยาคาซิรีวิแมบ 600 มิลลิกรัม และยาอิมตีวีแมบ 600 มิลลิกรัม) (จำนวน=827 ราย) หรือขนาด 2,400 มิลลิกรัม (ยาคาซิรีวิแมบ 1,200 มิลลิกรัม และยาอิมตีวีแมบ 1,200 มิลลิกรัม) (จำนวน=1,849 ราย) หรือขนาด 8,000 มิลลิกรัม (ยาคาซิรีวิแมบ 4,000 มิลลิกรัม และยาอิมตีวีแมบ 4,000 มิลลิกรัม) (จำนวน=1,012 ราย) หรือยาหลอก (จำนวน=1,843 ราย) ในระหว่างการศึกษามีการเก็บข้อมูลเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อไปนี้เท่านั้น: เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากการหยดยาเข้าทางหลอดเลือดดำและภาวะภูมิไวเกินที่มีความรุนแรงปานกลางขึ้นไป, เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ชนิดร้ายแรงทั้งหมด และเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวข้องกับการรักษา อันเป็นผลให้อาสาสมัครต้องเข้ารับการรักษาและดูแลรักษาโดยแพทย์ไปจนถึงวันที่ 29

มีรายงานเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ชนิดร้ายแรงในอาสาสมัครจำนวน 9 ราย (1.1%) ในกลุ่มที่ได้รับยาคาซิรีวิแมบและยาอิมตีวีแมบ 1,200 มิลลิกรัม, ในอาสาสมัคร 24 ราย (1.3%) ในกลุ่มที่ได้รับยาคาซิรีวิแมบและยาอิมตีวีแมบ 2,400 มิลลิกรัม, ในอาสาสมัคร 17 ราย (1.7%) ในกลุ่มที่ได้รับยาคาซิรีวิแมบและยาอิมตีวีแมบ 8,000 มิลลิกรัม และในอาสาสมัคร 74 ราย (4.0%) ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ทั้งนี้ พบว่าเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ชนิดร้ายแรงส่วนใหญ่เกี่ยวข้องกับ COVID-19 และภาวะแทรกซ้อนจาก COVID-19 มีผู้ป่วยจำนวนทั้งสิ้น 5 ราย (0.3%) เสียชีวิตในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก และผู้ป่วยอย่างละ 1 ราย (0.1%) ในกลุ่มที่ได้รับยาคาซิรีวิแมบและยาอิมตีวีแมบขนาดต่าง ๆ ไม่มีกรณีการเสียชีวิตกรณีใดเลยที่ถือว่าเกี่ยวข้องกับยาที่ศึกษา

Summary of Product Characteristics

ข้อมูลจากการร่วการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 1/2

ข้อมูลความปลอดภัยเพิ่มเติมจากการศึกษาในระยะที่ 1/2 รวมถึงอาสาสมัครได้รับการรักษาโดยการหยดยาเข้าทางหลอดเลือดดำหนึ่งครั้ง ในขนาดยา 2,400 มิลลิกรัม (ยาคาซิวิแมบ 1,200 มิลลิกรัม และยาอิมตีวิแมบ 1,200 มิลลิกรัม) (จำนวน=258 ราย) หรือขนาดยา 8,000 มิลลิกรัม (ยาคาซิวิแมบ 4,000 มิลลิกรัม และยาอิมตีวิแมบ 4,000 มิลลิกรัม) (จำนวน=260 ราย) หรือยาหลอก (จำนวน=262 ราย) ในระหว่างการศึกษามีการเก็บข้อมูลเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อไปนี้เท่านั้น: ปฏิกริยาที่เกิดจากการหยดยาเข้าทางหลอดเลือดดำและภาวะภูมิไวเกินที่มีความรุนแรงปานกลางขึ้นไปซึ่งต่อเนื่องไปจนถึงวันที่ 29, เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ชนิดร้ายแรงทั้งหมด และทำเฉพาะในการศึกษาในระยะที่ 1 เท่านั้น มีการเก็บข้อมูลเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นจากการรักษาที่มีความรุนแรงระดับ 3 และ 4 ทั้งหมด

มีรายงานเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ชนิดร้ายแรงในอาสาสมัคร 4 ราย (1.6%) ในกลุ่มที่ได้รับยาคาซิวิแมบและยาอิมตีวิแมบ 2,400 มิลลิกรัม, ในอาสาสมัคร 2 ราย (0.8%) ในกลุ่มที่ได้รับยาคาซิวิแมบและยาอิมตีวิแมบ 8,000 มิลลิกรัม และในอาสาสมัคร 6 ราย (2.3%) ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ไม่มีเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ชนิดร้ายแรงใดเลยที่ถือว่าเกี่ยวข้องกับยาที่ศึกษา เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ชนิดร้ายแรงที่มีการรายงานเป็นเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ระดับ 3 หรือ 4 ได้แก่ ปอดอักเสบ, ภาวะน้ำตาลในเลือดสูง, คลื่นไส้และอาเจียน (ยาคาซิวิแมบและยาอิมตีวิแมบ 2,400 มิลลิกรัม), ภาวะลำไส้อุดตัน และภาวะหายใจลำบาก (ยาคาซิวิแมบและยาอิมตีวิแมบ 8,000 มิลลิกรัม) และ COVID-19, ปอดอักเสบและภาวะขาดออกซิเจน (ยาหลอก)

ตารางสรุปอาการไม่พึงประสงค์

ตารางที่ 1 แสดงอาการไม่พึงประสงค์ที่จัดเรียงอันดับภายใต้หัวข้อของกลุ่มอาการที่เกิดกับระบบอวัยวะต่างๆ และความถี่ของการเกิด โดยใช้หลักเกณฑ์ต่อไปนี้: พบบ่อยมาก ($\leq \geq 1/10$); พบบ่อย ($> 1/100$ ถึง $1/10$); พบไม่บ่อย ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$); พบน้อย ($\geq 1/10,000$ ถึง $1/1,000$); พบน้อยมาก ($< 1/10,000$); ไม่ทราบ (ไม่สามารถประมาณการได้จากข้อมูลที่มีอยู่)

ตารางที่ 1 : ตารางอาการไม่พึงประสงค์

กลุ่มของระบบอวัยวะ	ความถี่	อาการไม่พึงประสงค์
การบาดเจ็บ, การได้รับสารพิษ และอาการแทรกซ้อนจากการทำหัตถการ	พบไม่บ่อย	ปฏิกิริยาที่เกิดจากการหยดยาเข้าทางหลอดเลือดดำ ¹

¹ อาการที่รายงานเป็นปฏิกิริยาที่เกิดจากการหยดยาเข้าทางหลอดเลือดดำซึ่งได้อธิบายรายละเอียดไว้ใน ‘การเกิดภาวะภูมิไวเกิน รวมถึงอาการแพ้เฉียบพลันรุนแรงและปฏิกิริยาที่เกิดจากการหยดยาเข้าทางหลอดเลือดดำ’ โดยอาการปฏิกิริยาที่เกิดจากการหยดยาเข้าทางหลอดเลือดดำเป็นรายงานรวมทั้งยาในขนาด 1200 มิลลิกรัม 2400 มิลลิกรัม และ 8000 มิลลิกรัม

คำอธิบายเกี่ยวกับอาการไม่พึงประสงค์บางอาการการเกิดภาวะภูมิไวเกิน รวมถึงอาการแพ้เฉียบพลันรุนแรงและปฏิกิริยาที่เกิดจากการหยดยาเข้าทางหลอดเลือดดำ

มีรายงานอาการแพ้เฉียบพลันรุนแรง (anaphylactic reaction) จำนวน 1 เหตุการณ์ในการศึกษาทางคลินิกนี้ อาการดังกล่าวเกิดขึ้นภายใน 1 ชั่วโมงหลังจากเสร็จสิ้นการให้ยา และการรักษาที่จำเป็นต้องให้แก่อาสาสมัครรวมถึงยา epinephrine โดยอาการดังกล่าวหายดีในที่สุด

ในการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 มีการรายงานว่าเกิดปฏิกิริยาที่เกิดจากการหยดยาเข้าทางหลอดเลือดดำที่มีความรุนแรงตั้งแต่ระดับ 2 ขึ้นไปในอาสาสมัครจำนวน 2 ราย (0.2%) ในกลุ่มที่ได้รับยาขนาด 1,200 มิลลิกรัม (ยาคาซิวิแมบ 600 มิลลิกรัม และยาอิมตีวิแมบ 600 มิลลิกรัม), ในอาสาสมัคร 1 ราย (0.1%) ในกลุ่มที่ได้รับยาขนาด 2,400 มิลลิกรัม (ยาคาซิวิแมบ 1,200 มิลลิกรัม และยาอิมตีวิแมบ 1,200 มิลลิกรัม) และในอาสาสมัคร 3 ราย (0.4%) ในกลุ่มที่ได้รับยาขนาด 8,000 มิลลิกรัม (ยาคาซิวิแมบ 4,000 มิลลิกรัม และยาอิมตีวิแมบ 4,000 มิลลิกรัม) เหตุการณ์ของปฏิกิริยาที่เกิดจากการหยดยาเข้าทางหลอดเลือดดำเหล่านี้

Summary of Product Characteristics

พบว่ามีความรุนแรงในระดับปานกลาง และประกอบไปด้วย อาการคลื่นไส้, วิงเวียนศีรษะ, ปวดศีรษะ, ภาวะเหงื่อออกมาก, ตอบสนองต่อสิ่งเร้าช้าผิดปกติ, ผื่น และอาเจียน มีรายงานการเกิดภาวะภูมิไวเกิน (ผื่นลมพิษ) หนึ่งเหตุการณ์ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก

ในการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 1/2 มีรายงานเกิดปฏิกิริยาที่เกิดจากการหยดยาเข้าทางหลอดเลือดดำที่มีความรุนแรงตั้งแต่ระดับ 2 ขึ้นไปในอาสาสมัคร 4 ราย (1.5%) ในกลุ่มที่ได้รับยาขนาด 8,000 มิลลิกรัม (ยาคาซิรีวิแมบ 4,000 มิลลิกรัม และยาอิมดีวิแมบ 4,000 มิลลิกรัม) เหตุการณ์เหล่านี้พบว่ามีอาการรุนแรงในระดับปานกลาง และประกอบไปด้วย ภาวะมีไข้, หนาวสั่น, ผื่นลมพิษ, อาการคัน, อาการปวดท้อง และอาการร้อนวูบวาบ มีรายงานเกิดปฏิกิริยาที่เกิดจากการหยดยาเข้าทางหลอดเลือดดำ (คลื่นไส้) หนึ่งเหตุการณ์ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก และไม่มีรายงานว่าเกิดอาการดังกล่าวในกลุ่มที่ได้รับยาขนาด 2,400 มิลลิกรัม (ยาคาซิรีวิแมบ 1,200 มิลลิกรัม และยาอิมดีวิแมบ 1,200 มิลลิกรัม) แต่อย่างไรก็ตาม

โดยรวมแล้ว ในการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 1/2 และระยะที่ 3 มีอาสาสมัคร 3 รายที่ได้รับยาคาซิรีวิแมบและยาอิมดีวิแมบ 8,000 มิลลิกรัม และอาสาสมัคร 1 รายที่ได้รับยาคาซิรีวิแมบและยาอิมดีวิแมบ 2,400 มิลลิกรัม แล้วเกี่ยวข้องกับปฏิกิริยาที่เกิดจากการหยดยาเข้าทางหลอดเลือดดำ (ผื่นลมพิษ, อาการคัน, อาการร้อนวูบวาบ, มีไข้, หายใจหอบถี่, แน่นหน้าอก, คลื่นไส้, อาเจียน) ได้ ส่งผลให้อาสาสมัครต้องหยุดการรักษาด้วยการให้ยาดังกล่าวอย่างถาวร อาการทั้งหมดหายเป็นปกติในที่สุด (ดูหัวข้อ 4.4)

การรายงานเหตุการณ์ที่น่าสงสัยว่าเกิดจากอาการไม่พึงประสงค์

การรายงานเหตุการณ์ที่น่าสงสัยว่าเกิดจากอาการไม่พึงประสงค์ภายหลังจากได้รับอนุมัติเป็นสิ่งสำคัญ การรายงานดังกล่าวนี้จะช่วยให้สามารถเฝ้าติดตามการประเมินระหว่างประโยชน์/ความเสี่ยงของผลิตภัณฑ์อย่างต่อเนื่องสม่ำเสมอ บุคลากรทางการแพทย์และสาธารณสุขต้องรายงานเหตุการณ์ที่สงสัยว่าเกิดจากอาการไม่พึงประสงค์เนื่องจากการใช้ยาทุกกรณีไปยังบริษัทโรชผ่านทางเว็บไซต์ของบริษัทที่ www.roche.com/products/local_safety_reporting.htm .

4.9 การได้รับยาเกินขนาด

จากการศึกษาทางคลินิกไม่พบอาการได้รับยาเกินขนาดเฉียบพลันจากการใช้ยาคาซิรีวิแมบและยาอิมดีวิแมบ ได้มีการให้ยาขนาดต่างๆ ไปจนถึง 8,000 มิลลิกรัม (ยาคาซิรีวิแมบและยาอิมดีวิแมบแต่ละชนิดขนาด 4,000 มิลลิกรัม ซึ่งสูงกว่าขนาดยาต่ำสุดที่แนะนำให้ใช้ถึงมากกว่า 6 เท่า) แก้อาสาสมัครในการในการศึกษาทางคลินิก โดยไม่พบภาวะความเป็นพิษที่จะต้องมีการจำกัดขนาดยาในการรักษา (dose-limiting toxicity) แต่อย่างไรก็ตาม การรักษาอาการได้รับยาเกินขนาดควรประกอบด้วยมาตรการระดับประจักษ์ทั่วไป รวมถึงการเฝ้าติดตามค่าสัญญาณชีพ และการเฝ้าสังเกตสถานะทางคลินิกของผู้ป่วย ไม่มียาที่เฉพาะเจาะจงในการรักษาอาการได้รับยาคาซิรีวิแมบและยาอิมดีวิแมบเกินขนาด

5 คุณสมบัติทางด้านเภสัชวิทยา

5.1 คุณสมบัติทางด้านเภสัชพลศาสตร์

ยาคาซิรีวิแมบ

การแบ่งกลุ่มฤทธิ์ยาตามทางเภสัชวิทยาในการรักษา: ยังไม่มีการกำหนด รหัส ATC : ยังไม่มีการกำหนด

ยาอิมดีวิแมบ

การแบ่งกลุ่มฤทธิ์ยาตามทางเภสัชวิทยาในการรักษา: ยังไม่มีการกำหนด รหัส ATC : ยังไม่มีการกำหนด

กลไกการออกฤทธิ์

ยาคาซิรีวิแมบและยาอิมดีวิแมบเป็นโมโนโคลนอลแอนติบอดี ชนิด recombinant human IgG1 จำนวนสองชนิด ที่ยังไม่ถูกปรับเปลี่ยนใน Fc regions ซึ่งเป็นบริเวณที่แอนติบอดีแต่ละชนิดมุ่งเป้าออกฤทธิ์ต่อโปรตีนตรงส่วนหนาม (spike protein) บนผิว

Summary of Product Characteristics

ของไวรัส SARS-CoV-2 เป็นการเฉพาะ ยาคาซิรีวิแมบและยาอิมตีวีแมบสามารถออกฤทธิ์ยับยั้งการติดเชื้อไวรัส (neutralization activity) ที่ระดับความเข้มข้นที่ 31.0pM (0.005 µg/mL) โดยเป็นการวัดจากระดับการยับยั้งเชื้อไวรัสได้ 50% ใน plaque-reduction assay (PRNT50) ยาคาซิรีวิแมบและยาอิมตีวีแมบมีการจับตัวกับเอพิโทปที่ไม่ซ้อนทับกันของ receptor binding domain (RBD) ของ spike protein การขัดขวางไม่ให้ spike protein เกิดอันตรกิริยากับ angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) นำไปสู่การยับยั้งการติดเชื้อในเซลล์ของผู้ป่วย

การออกฤทธิ์ต้านไวรัส

ในการทดสอบ SARS-CoV-2 virus neutralization assay ใน Vero E6 cells พบว่ายาคาซิรีวิแมบ, ยาอิมตีวีแมบ และยาคาซิรีวิแมบและยาอิมตีวีแมบมีการยับยั้งการติดเชื้อ SARS-CoV-2 (USA-WA1/2020 isolate) ที่ระดับความเข้มข้น 37.4pM (0.006 µg/mL), 42.1pM (0.006 µg/mL) และ 31.0pM (0.005 µg/mL) ตามลำดับ โดยเป็นการวัดจากระดับการยับยั้งเชื้อไวรัสได้ 50% ใน plaque-reduction assay (PRNT50)

มีการประเมินผลการออกฤทธิ์ในสิ่งมีชีวิตของยาคาซิรีวิแมบและยาอิมตีวีแมบในลิงริซัส (rhesus macaques) และซีเรียนโกลเด้นแฮมสเตอร์ (Syrian golden hamsters) การให้ยาคาซิรีวิแมบและยาอิมตีวีแมบเพื่อการบำบัดรักษาที่ขนาด 25 มิลลิกรัม/กก. หรือ 150 มิลลิกรัม/กก. ในลิงริซัส (rhesus macaques) ที่ติดเชื้อ SARS-CoV-2 ได้ส่งผลให้มีการขจัดเชื้อไวรัสได้รวดเร็วขึ้นเมื่อทำการตรวจจากตัวอย่างที่ป้ายจากช่องหลังโพรงจมูก (nasopharyngeal swabs) และตัวอย่างที่ป้ายจากช่องปาก (oral swabs) รวมถึงพยาธิสภาพในปอดที่ลดลง เมื่อเปรียบเทียบกับลิงริซัสที่ได้รับการรักษาด้วยยาหลอก การให้ยาคาซิรีวิแมบและยาอิมตีวีแมบเพื่อการบำบัดรักษาที่ขนาด 5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม และ 50 มิลลิกรัม/กิโลกรัมในหนูแฮมสเตอร์ที่ติดเชื้อ SARS-CoV-2 พบว่าให้ประโยชน์ในการบำบัดรักษาตามที่แสดงให้เห็นโดยน้ำหนักตัวที่ลดลงเพียงเล็กน้อยเมื่อเปรียบเทียบกับหนูแฮมสเตอร์ที่ได้รับการรักษาด้วยยาหลอก

การดื้อยาต้านไวรัส

อาจมีความเสี่ยงที่การรักษาอาจล้มเหลวเนื่องจากการเกิดไวรัสสายพันธุ์ใหม่ๆ ซึ่งคือยาคาซิรีวิแมบและยาอิมตีวีแมบที่นำมาให้พร้อมกัน ผู้ให้บริการด้านสาธารณสุขที่เป็นผู้สั่งจ่ายยาควรพิจารณาถึงความชุกของเชื้อ SARS-CoV-2 สายพันธุ์ต่าง ๆ ในพื้นที่ของตน (ในกรณีที่มีข้อมูล) เมื่อพิจารณาทางเลือกในการรักษาแบบต่าง ๆ

พบสายพันธุ์ที่สามารถหลบหลีกการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกัน (escape variants) หลังจากการเพาะเลี้ยงเซลล์ของ VSV ลูกผสมที่เข้ารหัส spike protein ของเชื้อ SARS-CoV-2 จำนวนสองครั้งในขณะที่มียาคาซิรีวิแมบหรือยาอิมตีวีแมบแยกกันคนละครั้ง แต่ไม่พบสายพันธุ์ดังกล่าวหลังจากการเพาะเลี้ยงเซลล์ดังกล่าวจำนวนสองครั้งในขณะที่มียาคาซิรีวิแมบและยาอิมตีวีแมบเมื่อให้พร้อมกันในครั้งเดียว สายพันธุ์ที่แสดงให้เห็นว่าการลดลงของความไวต่อยาคาซิรีวิแมบอย่างเดียวยังประกอบด้วยสายพันธุ์ที่มีการทดแทนกรดอะมิโนของ spike protein ที่ตำแหน่ง K417E (182 เท่า), K417N (7 เท่า), K417R (61 เท่า), Y453F (>438 เท่า), L455F (80 เท่า), E484K (25 เท่า), F486V (>438 เท่า) และ Q493K (>438 เท่า) สายพันธุ์ที่แสดงให้เห็นว่ามีการลดลงของความไวต่อยาอิมตีวีแมบอย่างเดียวยังประกอบด้วยสายพันธุ์ที่มีการทดแทนกรดอะมิโนของ spike protein ที่ตำแหน่ง K444N (>755 เท่า), K444Q (>548 เท่า), K444T (>1,033 เท่า) และ V445A (548 เท่า) ยาคาซิรีวิแมบและยาอิมตีวีแมบเมื่อให้ร่วมกันได้แสดงให้เห็นว่ามีการลดลงของความไวต่อเชื้อสายพันธุ์ที่มีการทดแทนกรดอะมิโนของ spike protein ที่ตำแหน่ง K444T (6 เท่า) และ V445A (5 เท่า)

ในการทดสอบ neutralization assays โดยใช้ VSV ที่นำมาสร้างไวรัสเทียม (pseudotyped) กับสายพันธุ์ spike protein ชนิดต่างๆ จำนวน 39 สายพันธุ์ที่พบได้ในเชื้อ SARS-CoV-2 ซึ่งก่อให้เกิดโรคในคนอยู่ในขณะนี้ พบว่าสายพันธุ์ที่มีการลดลงของความไวต่อยาคาซิรีวิแมบอย่างเดียวยังประกอบด้วยสายพันธุ์ที่มีการแทนที่ในตำแหน่ง Q409E (4 เท่า), G476S (5 เท่า) และ S494P (5

Summary of Product Characteristics

เท่า) และสายพันธุ์ที่มีการลดลงของความไวเชื้อต่อยาอิมติวิแมบอย่างเดี่ยวประกอบด้วยสายพันธุ์ที่มีการแทนที่ในตำแหน่ง N439K (463 เท่า) การแทนที่ในตำแหน่งเพิ่มเติมซึ่งได้รับการทดสอบใน pseudovirus assays และพบว่ามีการลดลงของความไวเชื้อต่อยา คาคิรีวิแมบอย่างเดี่ยวประกอบด้วยสายพันธุ์ที่มีการแทนที่ในตำแหน่ง E484Q (9 เท่า) และ Q493E (446 เท่า) ยา คาคิรีวิแมบและยาอิมติวิแมบเมื่อให้ร่วมกันพบว่าสามารถคงระดับการออกฤทธิ์ต่อทุกสายพันธุ์ที่ทำการทดสอบ

ยา คาคิรีวิแมบและยาอิมติวิแมบเมื่อให้ยาที่ละชนิดหรือเมื่อให้ยาาร่วมกันพบว่าสามารถคงระดับการออกฤทธิ์ยับยั้งฤทธิ์เชื้อไวรัส (neutralization activity) ต่อ pseudovirus ซึ่งมีการแทนที่ spike protein ทั้งหมดตามแบบที่พบในสายพันธุ์ B.1.1.7 (สายพันธุ์สหราชอาณาจักร) และต่อ pseudovirus ซึ่งมีการแทนที่ที่ตำแหน่ง N501Y เพียงอย่างเดียวจากที่พบในสายพันธุ์ B.1.1.7 และสายพันธุ์อื่นๆ ซึ่งพบว่าก่อให้เกิดโรคในคนอยู่ในขณะนี้ (ตารางที่ 2)) ยา คาคิรีวิแมบและยาอิมติวิแมบเมื่อให้ยาาร่วมกันพบว่าสามารถคงระดับการออกฤทธิ์ยับยั้งฤทธิ์เชื้อไวรัส (neutralization activity) ต่อ pseudovirus ซึ่งมีการแทนที่ spike protein ทั้งหมด หรือการแทนที่ในแต่ละตำแหน่ง ได้แก่ K417N, E484K หรือ N501Y ที่พบในสายพันธุ์ B.1.1351 (สายพันธุ์แอฟริกาใต้) และต่อการแทนที่ในตำแหน่ง K417T+E484K ซึ่งพบในสายพันธุ์ P.1 (สายพันธุ์บราซิล) ถึงแม้จะพบว่ายา คาคิรีวิแมบเพียงอย่างเดียว (ไม่รวมถึงยาอิมติวิแมบ) มีการออกฤทธิ์ยับยั้ง pseudovirus ลดลง ต่อ pseudovirus ซึ่งมีการแทนที่ในตำแหน่ง K417N หรือ E484K ดังที่ได้ระบุไว้ข้างต้น นอกจากนี้ ยังพบการแทนที่ในตำแหน่ง E484K ในสายพันธุ์ B.1.526 (สายพันธุ์นิวยอร์ก) ด้วย เช่นเดียวกัน ยา คาคิรีวิแมบและยาอิมติวิแมบเมื่อให้ยาที่ละชนิดหรือเมื่อให้ยาาร่วมกันพบว่าสามารถคงระดับการออกฤทธิ์ยับยั้งฤทธิ์เชื้อไวรัสต่อสายพันธุ์ที่มีการแทนที่กรดอะมิโนในตำแหน่ง L452R ซึ่งพบในสายพันธุ์ B.1.427/B.1.429 (สายพันธุ์แคลิฟอร์เนีย)

ตารางที่ 2 : ข้อมูลการลบสายพันธุ์ Pseudovirus สำหรับการแทนที่กรดอะมิโนในสายพันธุ์ของเชื้อ SARS-CoV-2 กรณีที่ให้ ยา คาคิรีวิแมบและยาอิมติวิแมบร่วมกัน

สายพันธุ์ที่มีการแทนที่กรดอะมิโนของ Spike Protein	การแทนที่ในตำแหน่งที่สำคัญๆ ที่ได้รับการทดสอบ	จำนวนเท่าของการลดลงของความไวของเชื้อต่อยา
B.1.1.7 (สายพันธุ์สหราชอาณาจักร)	N501Y ^ก	ไม่มีการเปลี่ยนแปลง ^ก
B.1.351 (สายพันธุ์แอฟริกาใต้)	K417N, E484K, N501Y ^ข	ไม่มีการเปลี่ยนแปลง ^ก
P.1 (สายพันธุ์บราซิล)	K417T + E484K	ไม่มีการเปลี่ยนแปลง ^ก
B.1.427/B.1.429 (สายพันธุ์แคลิฟอร์เนีย)	L452R	ไม่มีการเปลี่ยนแปลง ^ก
B.1.526 (สายพันธุ์นิวยอร์ก) ^ค	E484K	ไม่มีการเปลี่ยนแปลง ^ก

ก. ได้มีการทดสอบ Pseudovirus ซึ่งมีการแทนที่ spike protein สายพันธุ์ต่างๆ ทั้งหมด การเปลี่ยนแปลงต่อไปนี้ไปจาก spike protein ของไวรัสสายพันธุ์ดั้งเดิม (wild-type) พบได้ในสายพันธุ์ del69-70, del145, N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, D1118H

ข. ได้มีการทดสอบ Pseudovirus ซึ่งมีการแทนที่ spike protein สายพันธุ์ต่างๆ ทั้งหมด การเปลี่ยนแปลงต่อไปนี้ไปจาก spike protein ของไวรัสสายพันธุ์ดั้งเดิม (wild-type) พบได้ในสายพันธุ์ D80Y, D215Y, del241-243, K417N, E484K, N501Y, D614G, A701V

ค. ไม่มีการเปลี่ยนแปลง: ความไวของเชื้อต่อยาลดลง <2 เท่า

ง. เชื้อสายพันธุ์นิวยอร์กที่ตรวจแยกได้บางตัวพบการแทนที่ในตำแหน่ง E484K (ณ เดือนกุมภาพันธ์ พ.ศ. 2564)

ในขณะนี้ยังไม่มีข้อมูลเป็นที่แน่ชัดว่าข้อมูล pseudovirus มีส่วนสัมพันธ์กับผลการรักษาอย่างไรบ้าง

ในการศึกษาทางคลินิก R10933-10987-COV-2067 ข้อมูลที่ได้รับในเบื้องต้นระบุว่าไม่มีเพียงหนึ่งสายพันธุ์ (G446V) ซึ่งเกิดขึ้นที่ allele fraction $\geq 15\%$ ซึ่งตรวจพบในอาสาสมัคร 3 รายจากจำนวน 66 ราย ซึ่งมีข้อมูลการเรียงลำดับของนิวคลีโอไทด์ ซึ่งข้อมูล

Summary of Product Characteristics

แต่ละชุดได้มาจากจุดเวลาที่กำหนดไว้หนึ่งจุด (สองรายในช่วงก่อนเริ่มการวิจัย (baseline) ในอาสาสมัครจากกลุ่มที่ได้รับยาหลอก และกลุ่มที่ได้รับยา casirivimab และยา imdevimab 2,400 มิลลิกรัม และหนึ่งราย ณ วันที่ 25 ในอาสาสมัครจากกลุ่มที่ได้รับยา casirivimab และยา imdevimab 8,000 มิลลิกรัม) สายพันธุ์ G446V มีความไวของเชื้อต่อยา casirivimab ลดลง 135 เท่า เมื่อเปรียบเทียบกับสายพันธุ์ดั้งเดิม (wild-type) ในการทดสอบ VSV pseudoparticle neutralization assay แต่พบว่ายังคงความไวของเชื้อต่อยา casirivimab อย่างเดียวและยา casirivimab และยา imdevimab ที่ให้ร่วมกัน

ทั้งนี้ มีความเป็นไปได้ที่สายพันธุ์ที่พบว่าเกี่ยวข้องกับเชื้อ casirivimab และยา imdevimab ที่ให้ร่วมกันอาจมีการดื้อยาข้ามไปยังโมโนโคลนอลแอนติบอดีชนิดอื่น ๆ ที่มุ่งเป้าออกฤทธิ์ต่อ receptor binding domain ของเชื้อ SARS-CoV-2 ในขณะนี้ยังไม่มีข้อมูลเรื่องผลกระทบในทางคลินิก

การอ่อนกำลังของการตอบสนองทางระบบภูมิคุ้มกัน

มีความเสี่ยงในทางทฤษฎี โดยเชื่อว่าการฉีดแอนติบอดีเข้าสู่ร่างกายอาจทำให้การตอบสนองทางระบบภูมิคุ้มกันที่มีอยู่ในร่างกายต่อเชื้อ SARS-CoV-2 อ่อนกำลังลง และทำให้ผู้ป่วยมีความเสี่ยงสูงขึ้นที่จะติดเชื้อซ้ำได้

ผลทางเภสัชพลศาสตร์

การศึกษา R10933-10987-COV-2067 ได้ทำการประเมินยา casirivimab และยา imdevimab ที่ขนาดต่างๆ ไปจนถึงขนาดยาที่สูงกว่าขนาดยาต่ำสุดที่แนะนำให้ใช้ 6.66 เท่า (ยา casirivimab 600 มิลลิกรัม และยา imdevimab 600 มิลลิกรัม; ยา casirivimab 1,200 มิลลิกรัม และยา imdevimab 1,200 มิลลิกรัม; ยา casirivimab 4,000 มิลลิกรัม และยา imdevimab 4,000 มิลลิกรัม) ในผู้ป่วยนอกที่เป็นโรค COVID-19 พบว่าความสัมพันธ์ของขนาดยากับการตอบสนองต่อการรักษามีลักษณะเป็นเส้นตรงสำหรับประสิทธิผลของยา casirivimab และยา imdevimab ที่ขนาดยาทุกขนาด โดยพิจารณาจากปริมาณเชื้อไวรัสในกระแสเลือดและผลการรักษาทางคลินิก

ประสิทธิผลและความปลอดภัยในทางคลินิก

ข้อมูลที่ได้รับมาจากการวิเคราะห์ข้อมูลจากการศึกษา R10933-10987-COV-2067 ซึ่งเป็นการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 1/2/3 ที่ได้รับการออกแบบให้ปรับเปลี่ยนรูปแบบการศึกษาได้ โดยการศึกษา R10933 10987 COV 2067 เป็นการศึกษาทางคลินิกแบบสุ่มปกปิดข้อมูลสองทาง ควบคุมด้วยยาหลอกเพื่อศึกษา casirivimab ที่ให้ร่วมกับยา imdevimab เพื่อการรักษาอาสาสมัครผู้ใหญ่ที่เป็นโรค COVID-19 ที่มีอาการไม่รุนแรงถึงรุนแรงปานกลาง (อาสาสมัครที่มีอาการของ COVID-19 ที่ไม่ได้เข้ารับการรักษาก่อนเป็นผู้ป่วยใน) การศึกษานี้ได้คัดเลือกและรับอาสาสมัครผู้ใหญ่ที่ไม่ได้เข้ารับการรักษาก่อนเป็นผู้ป่วยในของโรงพยาบาล และมีอาการของ COVID-19 ซึ่งมีอาการอย่างน้อยในระดับไม่รุนแรง โดยมีอาการตั้งแต่ 1 อาการขึ้นไปเข้าร่วมการวิจัย โดยเริ่มให้การรักษาภายใน 3 วัน หลังจากทราบผลการตรวจหาการติดเชื้อ SARS-CoV-2 ออกมาเป็นบวก

ข้อมูลจากการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 จากการศึกษา R10933-10987-COV-2067

ในการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 ของการศึกษานี้ อาสาสมัครจำนวน 4,567 รายถูกสุ่มเลือกเพื่อได้รับการหยดยาเข้าทางหลอดเลือดดำ (IV) จำนวนหนึ่งครั้ง โดยใช้ยาขนาด 1,200 มิลลิกรัม (ยา casirivimab 600 มิลลิกรัม และยา imdevimab 600 มิลลิกรัม) (n=838 ราย) หรือใช้ยาขนาด 2,400 มิลลิกรัม (ยา casirivimab 1,200 มิลลิกรัม และ ยา imdevimab 1,200 มิลลิกรัม) (จำนวน=1,529 ราย) หรือใช้ยาขนาด 8,000 มิลลิกรัม (ยา casirivimab 4,000 มิลลิกรัม และยา imdevimab 4,000 มิลลิกรัม) (จำนวน=700 ราย) หรือยาหลอก (จำนวน=1,500 ราย) อย่างไรก็ตามหนึ่ง สำหรับการให้ยา casirivimab ร่วมกับยา imdevimab นั้นจะมีเพียงสองขนาด ในขณะที่เริ่มการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 คือขนาด 8,000 มิลลิกรัม และ 2,400 มิลลิกรัม ตามผลการวิเคราะห์ประสิทธิผลของยาในการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 1/2 ซึ่งแสดงให้เห็นว่ายาขนาด 8,000 มิลลิกรัม และ 2,400 มิลลิกรัมนั้นมีประสิทธิผลเหมือนกัน ดังนั้น โครงร่างการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 จึงได้รับการปรับปรุงแก้ไขเพื่อให้เปรียบเทียบยาขนาด 2,400 มิลลิกรัม และ 1,200 มิลลิกรัม กับยาหลอก และข้อมูลในส่วนของยาขนาด 8,000 มิลลิกรัมได้ถูกแปลงไปเป็นการวิเคราะห์เชิงพรรณนา โดยมีการ

Summary of Product Characteristics

เปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยที่ถูกสุ่มเลือกให้เข้ารับยาคาซิวิแมบที่ร่วมกับยาอิมตีวีแมบโดยเฉพาะ และผู้ป่วยที่ถูกสุ่มเลือกให้เข้ารับยาหลอกไปพร้อมกัน

ที่เริ่มต้นการศึกษา (baseline) พบว่าอายุมัธยฐานของอาสาสมัครอยู่ที่ 50 ปี (โดยอาสาสมัครร้อยละ 14 มีอายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป), อาสาสมัครร้อยละ 52 เป็นเพศหญิง, ร้อยละ 84 เป็นคนขาว, ร้อยละ 36 เป็นผู้ที่พูดภาษาสเปนหรือมีเชื้อสายลาตินอเมริกา และร้อยละ 5 เป็นผิวดำ อาสาสมัครทุกรายมีปัจจัยเสี่ยงตั้งแต่ 1 ข้อขึ้นไปที่จะทำให้เกิด COVID-19 อาการรุนแรง ระยะเวลามัธยฐานที่เกิดอาการคือ 3 วัน ปริมาณเชื้อไวรัสในกระแสเลือดเฉลี่ยเท่ากับ $6.69 \log_{10}$ copies/mL ที่ baseline คุณสมบัติด้านประชากรทั่วไปและคุณสมบัติของโรคที่ baseline พบว่ามีความสมดุลที่ทั่วทั้งกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาคาซิวิแมบและยาอิมตีวีแมบ และกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาหลอก

จุดยุติหลักของการศึกษา ได้แก่ จำนวนอาสาสมัครที่ต้องเข้ารับการรักษาเป็นผู้ป่วยในอันเนื่องมาจาก COVID-19 ตั้งแต่ 1 ครั้งขึ้นไป หรือการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ ตลอดระยะเวลาไปจนถึงวันที่ 29 ในอาสาสมัครที่มีผลตรวจยืนยันเป็นบวกด้วยวิธี RT-qPCR จากตัวอย่างที่ป้ายจากช่องหลังโพรงจมูก (NP swab) และที่มีปัจจัยเสี่ยงอย่างน้อย 1 ข้อที่จะทำให้เกิด COVID-19 อาการรุนแรง โดยข้อมูลจากกลุ่มประชากรที่ได้รับการวิเคราะห์แบบ modified full analysis (mFAS) ในการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 พบว่ามีเหตุการณ์ตามเกณฑ์จุดยุติหลักเกิดขึ้น ดังนี้ ในอาสาสมัครจำนวน 7 ราย (1.0%) ที่ได้รับการรักษาด้วยยาคาซิวิแมบร่วมกับยาอิมตีวีแมบ 1,200 มิลลิกรัม เปรียบเทียบกับอาสาสมัครจำนวน 24 ราย (3.2%) ที่ถูกสุ่มเลือกพร้อมกันให้เข้ารับยาหลอก ซึ่งได้แสดงให้เห็นว่าจำนวนผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาเป็นผู้ป่วยในอันเนื่องมาจาก COVID-19 หรือที่มีการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุลดลง 70.4% ($p < 0.0024$); ในอาสาสมัครจำนวน 18 ราย (1.3%) ที่ได้รับการรักษาด้วยยาคาซิวิแมบที่ร่วมกับยาอิมตีวีแมบ 2,400 มิลลิกรัม เปรียบเทียบกับอาสาสมัครจำนวน 62 ราย (4.6%) ที่ถูกสุ่มเลือกให้เข้ารับยาหลอก ซึ่งแสดงให้เห็นว่าตัวเลขลดลง 71.3% เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก (ยาคาซิวิแมบที่ร่วมกับยาอิมตีวีแมบ 1.3% กับยาหลอก 4.6%, $p < 0.0001$) พบผลการออกฤทธิ์ของยาที่เหมือนกันสำหรับยาแต่ละขนาด ซึ่งชี้ให้เห็นว่าขนาดยาไม่มีผลต่อผลการศึกษา (ดูตารางที่ 3) ผลลัพธ์ที่ได้มีความสอดคล้องกันในกลุ่มย่อยของผู้ป่วยทุกกลุ่ม โดยวิเคราะห์จากปริมาณเชื้อไวรัสในกระแสเลือดที่ baseline หรือสถานะการตรวจหาภูมิคุ้มกัน (ดูรูปที่ 1) ซึ่งพบประโยชน์เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอกเริ่มต้นจากวันที่ 2 (ดูรูปที่ 2 และรูปที่ 3)

จุดยุติรองที่สำคัญ ได้แก่ ระยะเวลาอาสาสมัครหายจากอาการ COVID-19 โดยเวลามัธยฐานที่อาสาสมัครมีอาการดีขึ้น ตามข้อมูลที่ลงบันทึกไว้ในสมุดบันทึกอาการประจำวันสำหรับการศึกษานี้โดยเฉพาะ คือ 10 วัน ในอาสาสมัครที่ได้รับการรักษาด้วยยาคาซิวิแมบที่ร่วมกับยาอิมตีวีแมบ เปรียบเทียบกับ 14 วัน ในอาสาสมัครที่ได้รับการรักษาด้วยยาหลอก ($p = 0.0001$ สำหรับขนาดยา 1,200 มิลลิกรัม เทียบกับยาหลอก; $p < 0.0001$ สำหรับขนาดยา 2,400 มิลลิกรัม เทียบกับยาหลอก) การรักษาด้วยยาคาซิวิแมบที่ร่วมกับยาอิมตีวีแมบส่งผลให้เวลามัธยฐานที่อาสาสมัครหายจากอาการ COVID-19 สั้นลง 4 วัน เทียบกับกลุ่มยาหลอก ผลลัพธ์ที่ได้เหล่านี้มีความสอดคล้องกันในทุกกลุ่มย่อยของผู้ป่วย โดยวิเคราะห์จากปริมาณเชื้อไวรัสในกระแสเลือดที่ baseline หรือสถานะการตรวจหาภูมิคุ้มกัน (ดูรูปที่ 4) สำหรับอาการของโรคที่ใช้ประเมินในการศึกษานี้ ได้แก่ มีไข้, หนาวสั่น, เจ็บคอ, ไอ, หายใจหอบถี่/หายใจลำบาก, คลื่นไส้, อาเจียน, ท้องเสีย, ปวดศีรษะ, ตาแดง/อาการน้ำตาไหล, ปวดเมื่อยตามตัว, สูญเสียการรับรส/การรู้กลิ่น, อ่อนเพลีย, ภาวะเบื่ออาหาร, สับสน, วิงเวียนศีรษะ, อึดอัด/แน่นหน้าอก, เจ็บหน้าอก, ปวดท้อง, ผื่น, จาม, มีเสมหะ/เสลด, น้ำมูกไหล ส่วนเวลาที่อาสาสมัครหายจากอาการ COVID-19 หมายถึง เวลาตั้งแต่การสุ่มเลือกไปจนถึงวันแรกที่อาสาสมัครให้คะแนนอาการทั้งหมดที่กล่าวถึงในข้างต้นเป็น 'ไม่มีอาการ' (0 คะแนน) ยกเว้นอาการไอ, อ่อนเพลีย และปวดศีรษะ ซึ่งอาจเลือกเป็น 'มีอาการน้อย/ปานกลาง' (1 คะแนน) หรือ 'ไม่มีอาการ' (0 คะแนน)

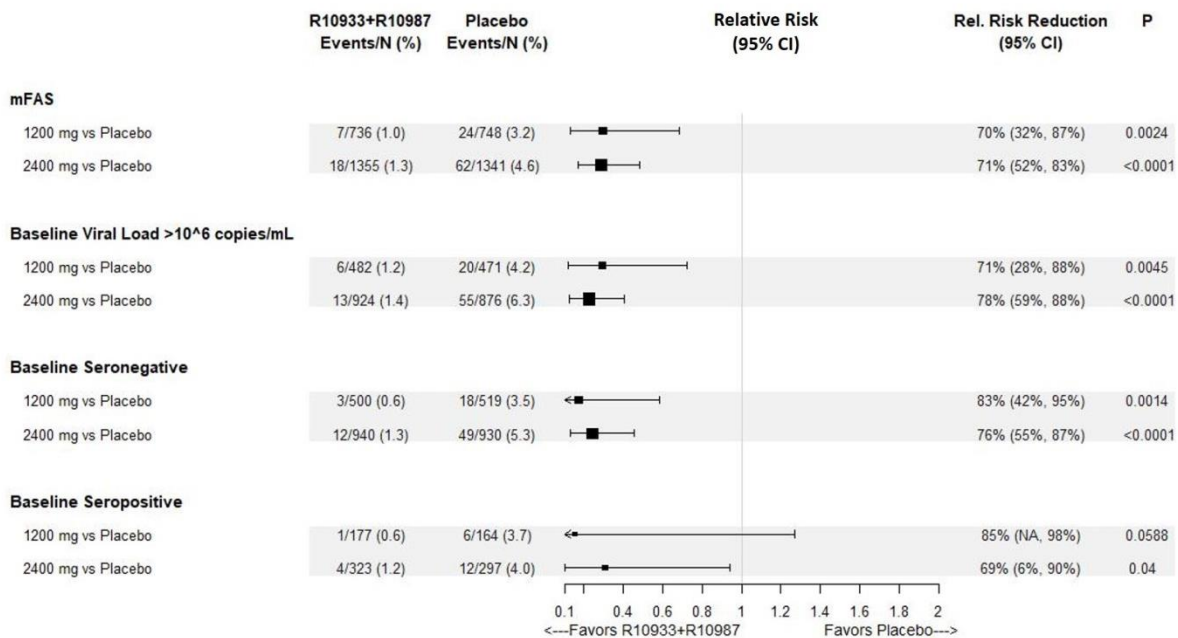
Summary of Product Characteristics

ตารางที่ 3 : สรุปผลลัพธ์ที่สำคัญของการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 จากการศึกษา R10933-10987-COV-2067

	1,200 มิลลิกรัม IV	ยาหลอก	2,400 มิลลิกรัม IV	ยาหลอก
	จำนวน=736	จำนวน=748	จำนวน=1,355	จำนวน=1,341
ผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลที่เกี่ยวข้องกับโรค COVID-19 ตั้งแต่ 1 ครั้งขึ้นไป หรือที่เสียชีวิตไปจนถึงวันที่ 29				
การลดลงของความเสี่ยง	70% (p=0.0024)		71% (p<0.0001)	
จำนวนผู้ป่วยที่เกิดเหตุการณ์	7 (1.0%)	24 (3.2%)	18 (1.3%)	62 (4.6%)
เวลาที่ใช้ไปจนถึงอาสาสมัครหายจากอาการ COVID-19				
จำนวนวันมีอยู่ฐานไปจนถึงวันที่อาสาสมัครหายจากอาการ	10	14	10	14
ค่ามัธยฐานของระยะเวลาที่ลดลง (วัน)	4 (p<0.0001)		4 (p<0.0001)	

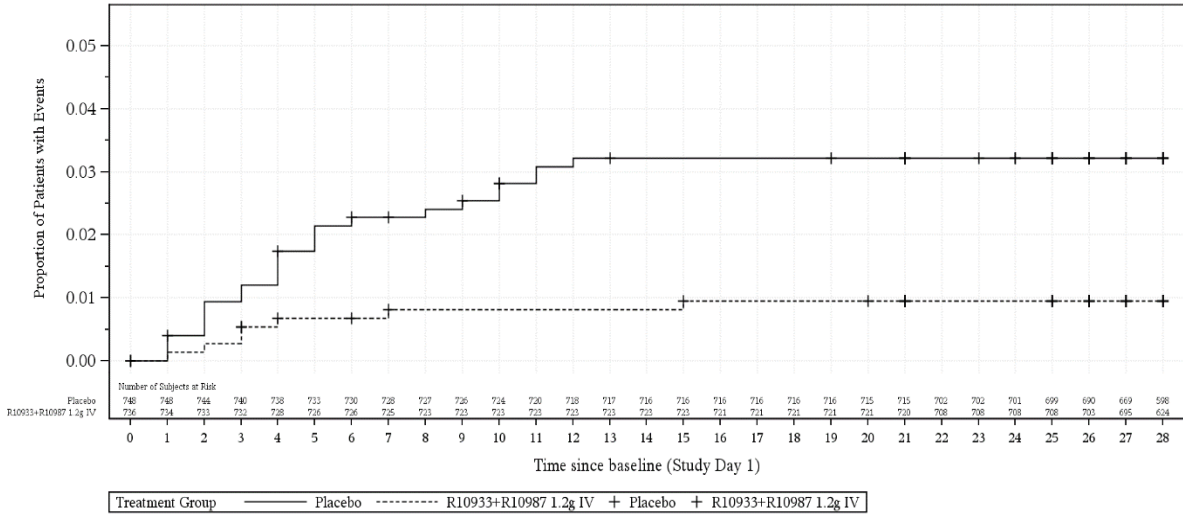
โดยรวมแล้ว เหตุการณ์ส่วนใหญ่ที่เกิดขึ้น คือการที่อาสาสมัครจำเป็นต้องเข้ารับการรักษาเป็นผู้ป่วยในอันเนื่องมาจาก COVID-19 โดยในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก มีอาสาสมัครเสียชีวิตจำนวน 3 ราย ตลอดไปจนถึงวันที่ 29 และเสียชีวิตเพิ่มเติมอีก 2 ราย หลังจากวันที่ 29 รวมเสียชีวิตทั้งสิ้น 5 ราย ตลอดระยะเวลาการติดตามผลของการศึกษา ส่วนกลุ่มที่ได้รับยา Casirivimab ร่วมกับยา Imdevimab มีอาสาสมัครเสียชีวิต 1 รายในกลุ่มการรักษาแต่ละกลุ่มของขนาดยา ผลลัพธ์ที่ได้เหล่านี้มีความสอดคล้องกันในกลุ่มย่อยของผู้ป่วยทุกกลุ่ม โดยวิเคราะห์จากปริมาณเชื้อไวรัสในกระแสเลือดที่ baseline $>10^6$ copies/mL หรือโดยหรือสถานะการตรวจหาภูมิคุ้มกัน (ดูรูปที่ 1 รูปที่ 2 และรูปที่ 3)

รูปที่ 1 : การเข้ารับการรักษาเป็นผู้ป่วยในอันเนื่องมาจาก COVID-19 หรือการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ ตลอดระยะเวลาไปจนถึงวันที่ 29

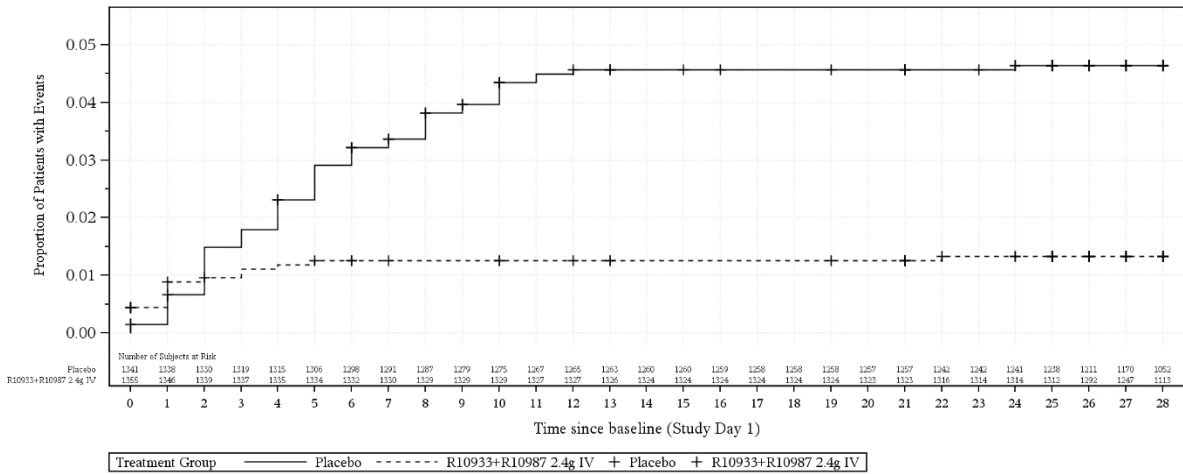


Summary of Product Characteristics

รูปที่ 2 : ระยะเวลาที่ต้องเข้ารับการรักษาเป็นผู้ป่วยอันเนื่องมาจาก COVID-19 หรือการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ ตลอดไป จนถึงวันที่ 29 สำหรับยา REGEN-COV (casirivimab และ imdevimab) 1,200 มิลลิกรัม IV

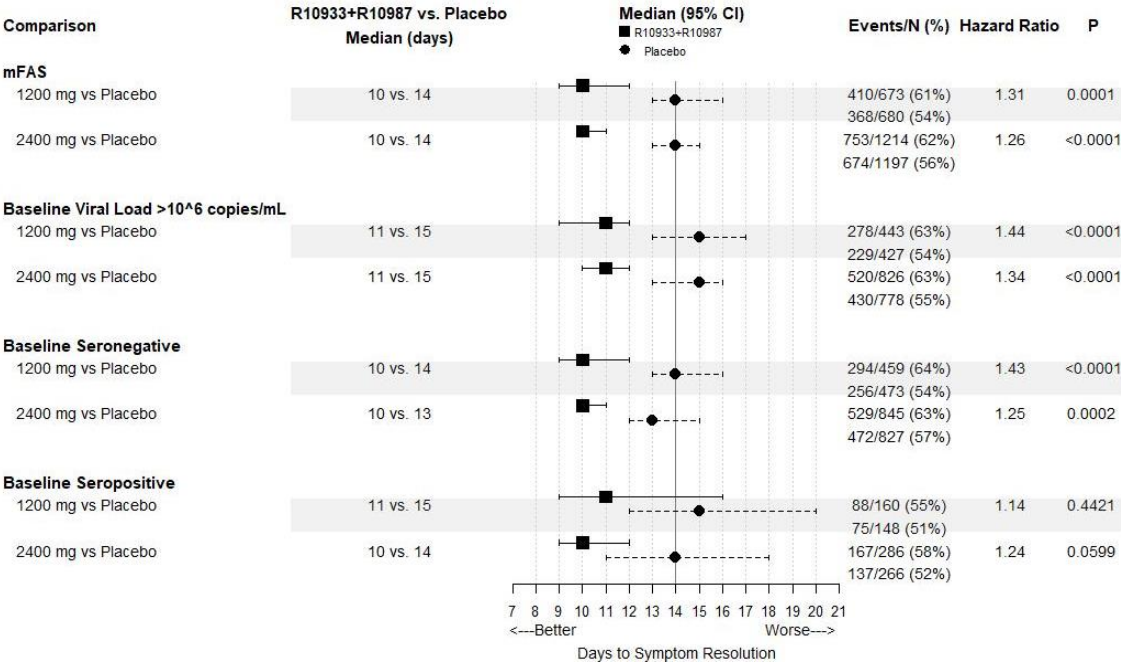


รูปที่ 3 : ระยะเวลาที่ต้องเข้ารับการรักษาเป็นผู้ป่วยอันเนื่องมาจาก COVID-19 หรือการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ ตลอดไป จนถึงวันที่ 29 สำหรับยา REGEN-COV (casirivimab และ imdevimab) 2,400 มิลลิกรัม IV



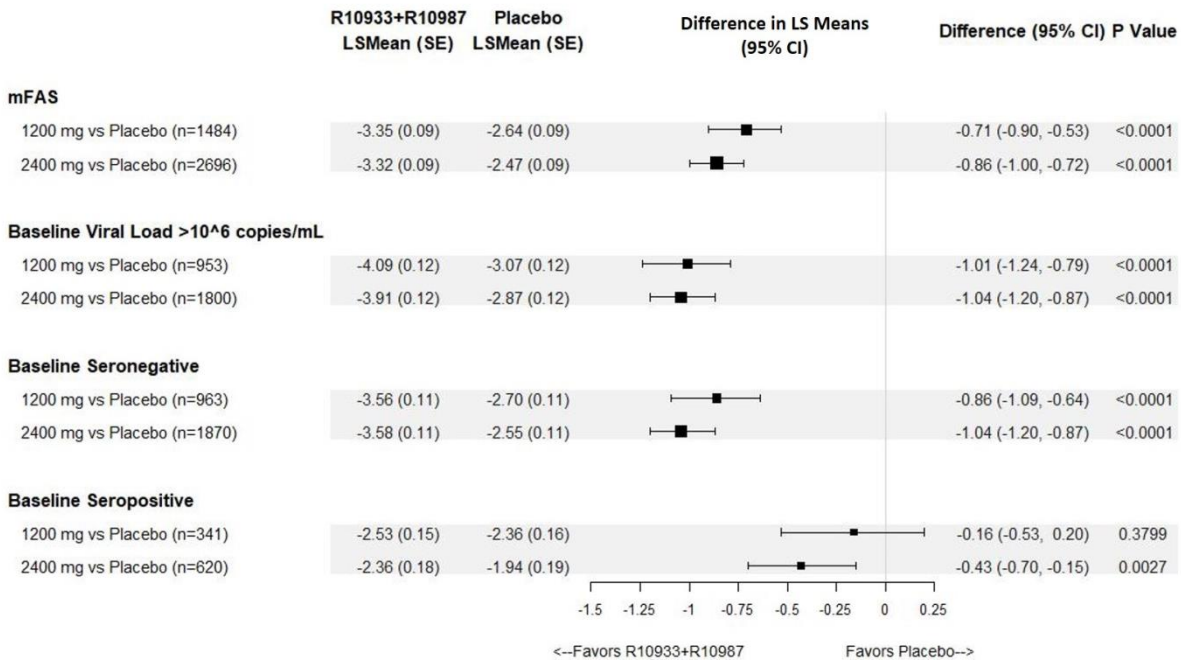
Summary of Product Characteristics

รูปที่ 4 : เวลาที่ใช้ไปจนถึงอาสาสมัครหายจากอาการ



การรักษาด้วยยาคาสิริวิแมบที่ให้ร่วมกับยาอิมเดวิแมบส่งผลให้ปริมาณเชื้อไวรัสในกระแสเลือดลดลง โดยมี LS mean viral load (log₁₀ copies/mL) ลดลงอย่างมีนัยสำคัญในทางสถิติ จาก baseline ไปถึงวันที่ 7 เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก (-0.71 log₁₀ copies/mL สำหรับขนาดยา 1,200 มิลลิกรัม และ -0.86 log₁₀ copies/mL สำหรับขนาดยา 2,400 มิลลิกรัม; p<0.0001) การลดลงของปริมาณเชื้อไวรัสดังกล่าวพบได้ในกลุ่มประชากร mFAS โดยรวมและในกลุ่มย่อยกลุ่มอื่นๆ รวมถึงอาสาสมัครที่ปริมาณเชื้อไวรัสในกระแสเลือดที่ baseline >10⁶ copies/mL หรืออาสาสมัครที่ตรวจไม่พบแอนติบอดีต่อเชื้อ (seronegative) ที่ baseline พบผลกระทบจากการออกฤทธิ์ของยาที่เหมือนกันสำหรับยาแต่ละขนาด ซึ่งชี้ให้เห็นว่าขนาดยาไม่มีผล รูปที่ 5 แสดงการเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยของปริมาณเชื้อไวรัส SARS-COV-2 ในกระแสเลือดระหว่าง baseline และวันที่ 7

Summary of Product Characteristics

รูปที่ 5 : การเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยไปของปริมาณเชื้อไวรัส SARS-COV-2 ในกระแสเลือด (\log_{10} copies/mL) ระหว่าง baseline และวันที่ 7

ผลลัพธ์จากการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 ของการศึกษา R10933-10987-COV-2067 ได้ยืนยันถึงประสิทธิผลของยาคาซิวิแมบที่ให้ร่วมกับยาอิมดีวิแมบ ซึ่งพบได้ในเบื้องต้นในการวิเคราะห์ข้อมูลการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 1/2

ข้อมูลจากการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 1/2 จากการศึกษา R10933-10987-COV-2067

จากการประเมินประสิทธิผลของยาคาซิวิแมบและยาอิมดีวิแมบในผู้ป่วย COVID-19 ที่เข้ารับการรักษาเป็นผู้ป่วยนอกจำนวน 799 ราย ใน study 1 (NCT04425629) ซึ่งเป็นการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 1/2 แบบสุ่ม ปกปิดข้อมูลการรักษาทั้งสองด้าน ควบคุมด้วยยาหลอก ผู้ป่วยถูกสุ่มเลือกในอัตราส่วน 1:1:1 เพื่อรับการหยดยาเข้าทางหลอดเลือดดำ (IV) จำนวนหนึ่งครั้ง โดยได้รับยาคาซิวิแมบร่วมกับยาอิมดีวิแมบในขนาดขนาดหนึ่ง ดังนี้ 2400 มิลลิกรัม (แต่ละชนิดใช้ 1200 มิลลิกรัม) 8000 มิลลิกรัม (แต่ละชนิดใช้ 4000 มิลลิกรัม) หรือได้รับยาหลอก (n=266, n=267, n=266 ราย ตามลำดับ) เพื่อให้มีคุณสมบัติเข้าเกณฑ์ร่วมการวิจัย อาสาสมัครต้องมีการติดเชื้อ SARS-CoV-2 ที่ยืนยันด้วยผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ มีเริ่มเกิดอาการของ COVID-19 มา น้อยกว่าเท่ากับ 7 วัน นับจากวันสุ่มเลือกอาสาสมัคร, สามารถคงระดับการอิ่มตัวของออกซิเจน (O_2) มากกว่าเท่ากับ 93% เมื่อผู้ป่วยหายใจจากสเปคต, ไม่เคยใช้หรืออยู่ระหว่างใช้วิธีการรักษา COVID-19 ซึ่งยังไม่มีผลการศึกษายืนยันประสิทธิผล (เช่น ใช้พลาสมาจากผู้หายป่วยจาก COVID-19, ยากลุ่มคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดออกฤทธิ์ทั่วร่างกาย หรือยาเรมเดซิเวียร์) และไม่เคยเข้ารับการรักษาเป็นผู้ป่วยในเพื่อรักษา COVID-19 มาก่อน หรืออยู่ระหว่างเข้ารับการรักษาเป็นผู้ป่วยในเพื่อรักษา COVID-19

ระยะเวลาในการศึกษา คือ 28 วันสำหรับผู้ป่วยแต่ละรายตลอดระยะเวลาที่ดำเนินการศึกษา ได้มีการเก็บตัวอย่างที่ป้ายจากช่องหลังโพรงจมูก (NP swab) นอกจากนี้ยังมีการเก็บข้อมูลเกี่ยวกับการเข้ารับการรักษาและดูแลรักษาโดยแพทย์ที่เกี่ยวข้องกับ COVID-19 ทุกครั้งด้วยเช่นเดียวกัน

ได้มีการวิเคราะห์เชิงพรรณนาเบื้องต้นกับจุดยุติด้านไวรัสวิทยาต่าง ๆ กับผู้ป่วย 275 คนแรก (กลุ่มการวิเคราะห์ 1) เพื่อนำการวิเคราะห์เชิงพรรณนาที่ดำเนินการในผู้ป่วย 275 คนแรกไปทำซ้ำอย่างอิสระแยกต่างหาก จึงได้มีการวิเคราะห์ทางไวรัสวิทยาปฐมภูมิ (ดู

Summary of Product Characteristics

ตารางที่ 5) ในผู้ป่วย 524 คนถัดไป (กลุ่มการวิเคราะห์ 2) รวมการวิเคราะห์ทางคลินิกปฐมภูมิในกลุ่มผู้ป่วยทั้งหมดจำนวน 799 คน (กลุ่มการวิเคราะห์ 1/2)

ข้อมูลทั่วไปของอาสาสมัครและคุณลักษณะต่าง ๆ ที่ baseline ของกลุ่มการวิเคราะห์ทั้ง 3 กลุ่มนี้ได้ไว้ในตารางที่ 4 ด้านล่าง

ตารางที่ 4 : ข้อมูลทั่วไปของอาสาสมัครและลักษณะต่างๆ ที่ก่อนเริ่มการวิจัย (baseline) ในโครงการวิจัย 1

พารามิเตอร์	กลุ่มการวิเคราะห์ 1 จำนวน=275	กลุ่มการวิเคราะห์ 2 จำนวน=524	กลุ่มการวิเคราะห์ 1/2 จำนวน=799
อายุเฉลี่ยหน่วยเป็นปี (ช่วงอายุ)	44 (18-81)	41 (18-89)	42 (18-89)
% ของผู้ที่อายุมากกว่า 50 ปี	32	28	29
% ของผู้ที่อายุมากกว่า 65 ปี	7	7	7
% เพศหญิง	51	54	53
% คนขาว	82	87	85
% คนดำ	13	7	9
% คนเอเชีย	1	2	2
% ผู้ที่พูดภาษาสเปนหรือมีเชื้อสาย ลาตินอเมริกา	56	48	50
% ผู้ที่มีความเสี่ยงสูง ⁿ (ที่มีปัจจัย เสี่ยง 1 ข้อขึ้นไปที่จะทำให้เกิด COVID-19 อากักรุนแรง)	64	59	61
% ผู้ที่เป็นโรคอ้วน	42	35	37
ระยะเวลามัธยฐานที่เกิดอาการ (วัน)	3	3	3
ค่าพารามิเตอร์ทางไวรัสวิทยาที่ Baseline			
% Seronegative	41	56	51
ค่าเฉลี่ย log ₁₀ copies/mL	6.60	6.34	6.41
% Seropositive	45	34	38
ค่าเฉลี่ย log ₁₀ copies/mL	3.30	3.49	3.43
% อื่นๆ	14	11	11

ⁿ study 1 ได้ให้นิยามผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงว่าเป็นผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อไปนี้ตั้งแต่ 1 ข้อขึ้นไป : อายุ >50 ปี; BMI > 30 กิโลกรัม/ตารางเมตร ที่เก็บข้อมูลโดยใช้ CRF สำหรับบันทึกค่าสัญญาณชีพ; โรคหลอดเลือดหัวใจ รวมถึงภาวะความดันโลหิตสูง; โรคไตเรื้อรัง รวมถึงผู้ป่วยที่อยู่ระหว่างรับการฟอกไต; โรคปอดเรื้อรัง รวมถึงโรคหอบหืด; ระบบการเผาผลาญทำงานผิดปกติเรื้อรัง รวมถึงเบาหวาน; โรคตับเรื้อรัง และมีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องหรือภูมิคุ้มกันถูกกดจากผลการประเมินโดยผู้วิจัย

Summary of Product Characteristics

จุดยุติด้านไวรัสวิทยาต่าง ๆ ในกลุ่มการวิเคราะห์ 1 มีลักษณะเชิงพรรณนา และได้รับการทดสอบแบบไปข้างหน้าโดยเรียงลำดับชั้นในกลุ่มการวิเคราะห์ 2; การเรียงลำดับชั้นยังคงดำเนินต่อไปเพื่อทดสอบจุดยุติทางคลินิกข้อต่างๆ ในกลุ่มการวิเคราะห์ 1/2

สำหรับจุดยุติด้านประสิทธิผลทั้งหมด ได้มีการวิเคราะห์ในชุดการวิเคราะห์เต็มรูปแบบที่ได้รับการปรับแต่ง (modified full analysis set, mFAS) ซึ่งหมายถึงอาสาสมัครที่มีผลตรวจโดยวิธี reverse transcription quantitative polymerase chain reaction (RT-qPCR) ออกมาเป็นบวกที่ baseline ในกลุ่มการวิเคราะห์ 2 จุดยุติหลักด้านไวรัสวิทยาคือการลดลงของปริมาณเชื้อไวรัสในกระแสเลือด (\log_{10} copies/mL) ในแต่ละวัน ตั้งแต่ baseline ไปจนถึงวันที่ 7 (วัดออกมาได้เป็นค่าการเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยรายวันโดยพิจารณาเวลาเฉลี่ยเป็นปัจจัย) จุดยุติทางคลินิกที่สำคัญ (กลุ่มการวิเคราะห์ 1/2) คือสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีผลตรวจโดยวิธี RT-qPCR เป็นบวกที่ baseline ซึ่งต้องเข้ารับการตรวจและดูแลรักษาโดยแพทย์ (MAVs) ตั้งแต่ 1 ครั้งขึ้นไป เนื่องจากมีการดำเนินโรคของ COVID-19 ดูตารางที่ 5 สำหรับผลการตรวจที่มีการตรวจโดยเรียงลำดับชั้นในกลุ่มการวิเคราะห์ 2 และกลุ่มการวิเคราะห์ 1/2 โดยเทียบกับผลลัพธ์เชิงพรรณนาของกลุ่มการวิเคราะห์ 1

จุดยุติด้านไวรัสวิทยาเชิงพรรณนาต่าง ๆ ในกลุ่มการวิเคราะห์ 1 ได้รับการทดสอบโดยเรียงลำดับชั้นและได้รับการยืนยันในกลุ่มการวิเคราะห์ 2 (ดูตารางที่ 5) ทั้งนี้มีการลดลงอย่างมีนัยสำคัญของปริมาณเชื้อไวรัสในกระแสเลือด ในผู้ป่วยทั้งหมดที่ได้รับการรักษาด้วยยาฟาซิราวิแมบและยาอิมเดวิแมบ ซึ่งวัดได้ในตัวอย่าง NP swab โดยวิธีทดสอบ RT-qPCR เชิงปริมาณ ต่อเนื่องไปจนถึงวันที่ 7, ดูรูปที่ 1 การลดลงของปริมาณเชื้อไวรัสในกระแสเลือดที่มากที่สุดพบได้ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีปริมาณเชื้อไวรัสในกระแสเลือดสูงที่ baseline ($> 10^6$ หรือ $> 10^7$ copies/mL) และในกลุ่มผู้ป่วยที่ตรวจไม่พบแอนติบอดีต่อเชื้อ (seronegative) ที่ baseline, ดูรูปที่ 7

ตารางที่ 5 : การเรียงลำดับชั้นสำหรับกลุ่มการวิเคราะห์ 2 และกลุ่มการวิเคราะห์ 1/2

	กลุ่มการวิเคราะห์ 1 จำนวน=228	กลุ่มการ วิเคราะห์ 2 จำนวน=437
1. การเปลี่ยนแปลงของ TWA ในแต่ละวันไปจากปริมาณเชื้อไวรัสในกระแสเลือดที่ baseline (วันที่ 1) ไปจนถึงวันที่ 7 ในกลุ่มประชากร mFAS ที่มีปริมาณเชื้อไวรัสในกระแสเลือดในช่วง baseline $>10^7$ copies/mL สำหรับกลุ่มที่ได้รับยาาร่วมกันสองชนิดเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก	ความแตกต่างจาก ยาหลอก (p value): -1.21 (0.0001)	ความแตกต่าง จากยาหลอก (p value): -0.68 (<0.0001)
2. การเปลี่ยนแปลงของ TWA ในแต่ละวันไปจากปริมาณเชื้อไวรัสในกระแสเลือดที่ baseline (วันที่ 1) ไปจนถึงวันที่ 7 ในกลุ่มประชากร mFAS ที่มีปริมาณเชื้อไวรัสในกระแสเลือดที่ baseline $>10^6$ copies/mL สำหรับกลุ่มที่ได้รับยาาร่วมกันสองชนิดเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก	-0.95 (0.0003)	-0.65 (<0.0001)
3. การเปลี่ยนแปลงของ TWA ในแต่ละวันไปจากปริมาณเชื้อไวรัสในกระแสเลือดที่ baseline (วันที่ 1) ไปจนถึงวันที่ 7 ในกลุ่มประชากร mFAS ที่ตรวจไม่พบแอนติบอดีต่อเชื้อ (seronegative) สำหรับกลุ่มที่ได้รับยาาร่วมกันสองชนิดเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก	-0.56 (0.0165)	-0.73 (<0.0001)
4. การเปลี่ยนแปลงของ TWA ในแต่ละวันไปจากปริมาณเชื้อไวรัสในกระแสเลือดที่ baseline (วันที่ 1) ไปจนถึงวันที่ 7 ในกลุ่มประชากร mFAS สำหรับกลุ่มที่ได้รับยาาร่วมกันสองชนิดเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก	-0.41 (0.0089)	-0.36 (0.0003)

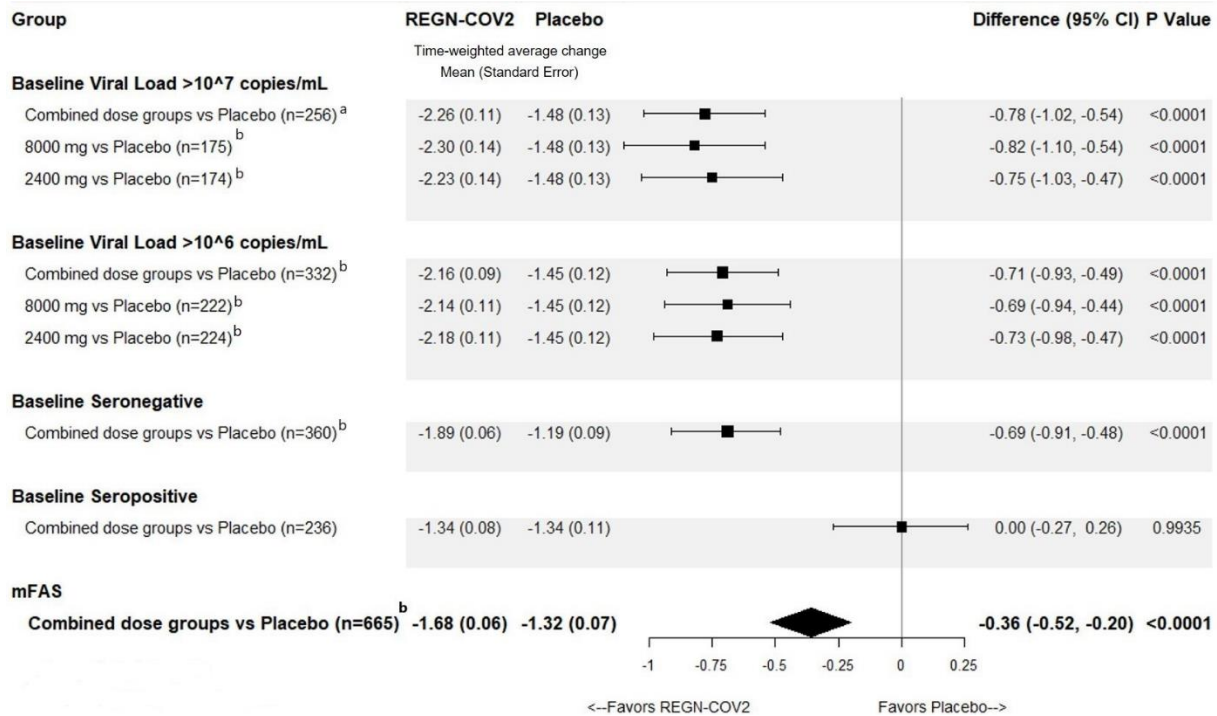
Summary of Product Characteristics

	กลุ่มการวิเคราะห์ 1 จำนวน=228	กลุ่มการ วิเคราะห์ 2 จำนวน=437
5. การเปลี่ยนแปลงของ TWA ในแต่ละวันไปจากปริมาณเชื้อไวรัสในกระแสเลือดที่ baseline (วันที่ 1) ไปจนถึงวันที่ 7 ในกลุ่มประชากร mFAS ที่มีปริมาณเชื้อไวรัสในกระแสเลือดที่ baseline $>10^7$ copies/mL สำหรับกลุ่มที่ได้รับยาขนาด 8000 มิลลิกรัม เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก	-1.32 (0.0002)	-0.68 (<0.0001)
6. การเปลี่ยนแปลงของ TWA ในแต่ละวันไปจากปริมาณเชื้อไวรัสในกระแสเลือดที่ baseline (วันที่ 1) ไปจนถึงวันที่ 7 ในกลุ่มประชากร mFAS ที่มีปริมาณเชื้อไวรัสในกระแสเลือดที่ baseline $>10^7$ copies/mL สำหรับกลุ่มที่ได้รับยาขนาด 2400 มิลลิกรัม เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก	-1.03 (0.0061)	-0.68 (<0.0001)
7. การเปลี่ยนแปลงของ TWA ในแต่ละวันไปจากปริมาณเชื้อไวรัสในกระแสเลือดที่ baseline (วันที่ 1) ไปจนถึงวันที่ 7 ในกลุ่มประชากร mFAS ที่มีปริมาณเชื้อไวรัสในกระแสเลือดที่ baseline $>10^6$ copies/mL สำหรับกลุ่มที่ได้รับยาขนาด 8000 มิลลิกรัม เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก	-1.14 (0.0002)	-0.58 (<0.0001)
8. การเปลี่ยนแปลงของ TWA ในแต่ละวันไปจากปริมาณเชื้อไวรัสในกระแสเลือดที่ baseline (วันที่ 1) ไปจนถึงวันที่ 7 ในกลุ่มประชากร mFAS ที่มีปริมาณเชื้อไวรัสในกระแสเลือดที่ baseline $>10^6$ copies/mL สำหรับกลุ่มที่ได้รับยาขนาด 2400 มิลลิกรัม เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก	-0.81 (0.0063)	-0.73 (<0.0001)
	กลุ่มการวิเคราะห์ 1/2 จำนวน=665	
9. สัดส่วนของผู้ป่วยที่มี MAVs ไปจนถึงวันที่ 29 ในกลุ่มประชากร mFAS สำหรับกลุ่มที่ได้รับยาร่วมกันสองชนิดเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (ผู้ป่วยลำดับที่ 1-799)	การรักษาด้วยยาสองชนิด: 12/434 (2.8%) ยาหลอก: 15/231 (6.5%) P=0.0240	
10. สัดส่วนของผู้ป่วยที่มีกลุ่มย่อยของ MAVs (การเข้ารับการรักษาเป็นผู้ป่วยใน, การเข้ารับการรักษาที่ ER หรือเข้ารับการตรวจรักษาฉุกเฉินเร่งด่วน) ไปจนถึงวันที่ 29 ในกลุ่มประชากร mFAS สำหรับกลุ่มที่ได้รับยาร่วมกันสองชนิดเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (ผู้ป่วยลำดับที่ 1-799)	การรักษาด้วยยาสองชนิด: 10/434 (2.3%) ยาหลอก: 10/231 (4.3%) P=0.1575	

สถิติเชิงพรรณนาของกลุ่มการวิเคราะห์ 1 (p-values ที่กำหนดไว้) ไม่ได้ถูกรวมไว้ในตารางเรียงลำดับชั้นในการทดสอบสมมติฐาน แต่จะให้ไว้สำหรับการเปรียบเทียบแบบเทียบเคียงกัน

Summary of Product Characteristics

รูปที่ 6 : การลดลงของปริมาณเชื้อไวรัสในกระแสเลือดเฉลี่ยรายวันโดยพิจารณาเวลาเป็นปัจจัย (log10 copies/mL) ต่อเนื่องไปจนถึงวันที่ 7 (mFAS, กลุ่มการวิเคราะห์ 1/2)

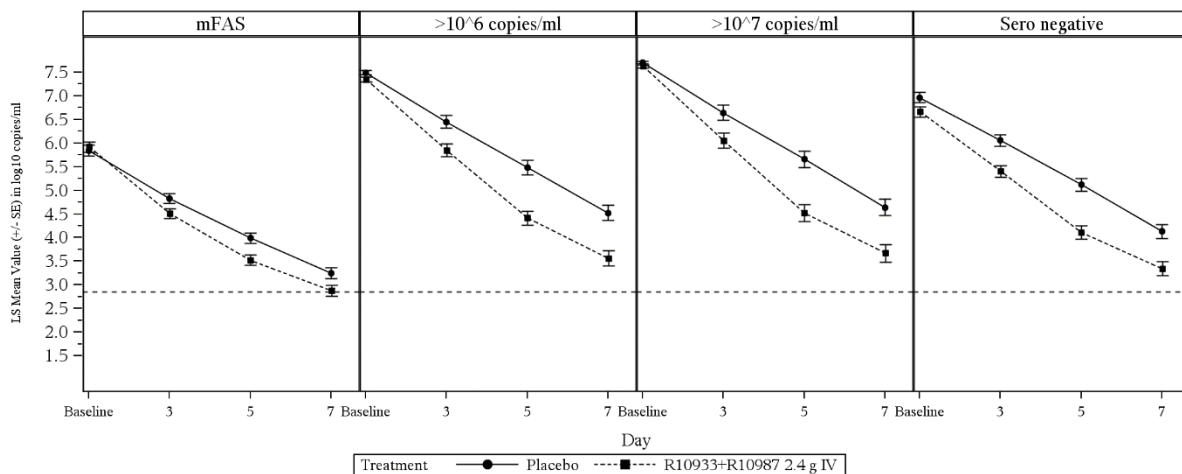


^a จุดยุติหลักด้านไวรัสวิทยา

^b จุดยุติที่กำหนดไว้ล่วงหน้าซึ่งได้รับการทดสอบโดยเรียงลำดับชั้น

การตรวจไม่พบแอนติบอดีต่อเชื้อ (seronegative) หมายถึงไม่พบ anti-spike IgG, anti-spike IgA และ anti-nucleocapsid IgG ที่สามารถวัดค่าได้ และการตรวจพบแอนติบอดีต่อเชื้อ (seropositive) หมายถึงพบ anti-spike IgG, anti-spike IgA และ/หรือ anti-nucleocapsid IgG ที่สามารถวัดค่าได้

รูปที่ 7 : ค่าปริมาณเชื้อไวรัสในกระแสเลือดหน่วยเป็น Log₁₀ Scale ในระหว่างการนัดตรวจแต่ละครั้งไปจนถึงวันที่ 7 ในตัวอย่างที่ป่วยจากช่องหลังโพรงจมูก (mFAS, กลุ่มการวิเคราะห์ 1/2)



ในขณะที่ปริมาณเชื้อไวรัสในกระแสเลือดถูกนำมาใช้ในการกำหนดจุดยุติหลักในการวิจัยระยะที่ 2 นี้ แต่ถึงกระนั้นข้อมูลทางคลินิกที่แสดงให้เห็นว่ายา casirivimab และยา imdevimab อาจเป็นผลมาจากจุดยุติรองที่กำหนดไว้ล่วงหน้า กล่าวคือการเข้ารับการตรวจและดูแลรักษาโดยแพทย์ (MAVs) การเข้ารับการตรวจและดูแลรักษาโดยแพทย์ประกอบด้วย การเข้ารับการรักษาเป็นผู้ป่วยใน, การเข้า

Summary of Product Characteristics

รับการรักษาที่ห้องฉุกเฉิน (ER), การเข้ารับการตรวจรักษาฉุกเฉินเร่งด่วน หรือการเข้ารับการตรวจรักษาทางไกล (telehealth)/การเข้ารับการตรวจรักษาที่คลินิกของแพทย์ โดยสัดส่วนผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาคาซิวิแมบและยาอิมตีวีแมบที่มี MAVs รวมทั้งการเข้ารับการรักษาเป็นผู้ป่วยในอันเนื่องมาจาก COVID-19 และการเข้ารับการรักษาที่ห้องฉุกเฉิน (ER) มีสัดส่วนต่ำกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก, ตารางที่ 6 ผลลัพธ์ของ MAV ที่เป็นจุดสิ้นสุดซึ่งถึงความสัมพันธ์ของขนาดยากับการตอบสนองต่อการรักษาที่มีลักษณะค่อนข้างเป็นเส้นตรง การลดความเสี่ยงอย่างแท้จริงสำหรับยาคาซิวิแมบและยาอิมตีวีแมบเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอกพบว่ามีความสูงกว่าในอาสาสมัครที่มีความเสี่ยงสูงที่จะต้องเข้ารับการรักษาเป็นผู้ป่วยใน ตามหลักเกณฑ์เรื่องความเสี่ยงสูง (ตารางที่ 7)

ตารางที่ 6 : การเข้ารับการตรวจและดูแลรักษาโดยแพทย์ (MAVs) ในผู้ป่วยทั้งหมด, mFAS, กลุ่มการวิเคราะห์ 1 / 2

การรักษา	จำนวน	เหตุการณ์	สัดส่วนของผู้ป่วย
เหตุการณ์ของการเข้ารับการตรวจและดูแลรักษาโดยแพทย์ (MAVs)			
ยาหลอก	231	15	6.5%
ยาคาซิวิแมบและยาอิมตีวีแมบ 2400 มิลลิกรัม	215	6	2.8%
ยาคาซิวิแมบและยาอิมตีวีแมบ 8000 มิลลิกรัม	219	6	2.7%
ยาคาซิวิแมบและยาอิมตีวีแมบ ทุกขนาด	434	12	2.8%
เหตุการณ์ของการเข้ารับการรักษาเป็นผู้ป่วยในหรือการเข้ารับการรักษาที่ห้องฉุกเฉิน (ER)			
ยาหลอก	231	10	4.3%
ยาคาซิวิแมบและยาอิมตีวีแมบ 2400 มิลลิกรัม	215	4	1.9%
ยาคาซิวิแมบและยาอิมตีวีแมบ 8000 มิลลิกรัม	219	4	1.8%
ยาคาซิวิแมบและยาอิมตีวีแมบ ทุกขนาด	434	8	1.8%

กลุ่มการวิเคราะห์ 1/2 หมายถึงผู้ป่วย 665 ที่ได้รับการคัดเลือกและรับเข้าร่วมการศึกษา COV-2067 ระยะที่ 1 และระยะที่ 2

ตารางที่ 7 : การเข้ารับการตรวจและดูแลรักษาโดยแพทย์ (MAVs) ในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยง, mFAS, กลุ่มการวิเคราะห์ 1 / 2

การรักษา	จำนวน	เหตุการณ์	สัดส่วนของผู้ป่วย
เหตุการณ์ของการเข้ารับการตรวจและดูแลรักษาโดยแพทย์ (MAVs)			
ยาหลอก	142	13	9.2%
ยาคาซิวิแมบและยาอิมตีวีแมบ 2400 มิลลิกรัม	134	3	2.2%

Summary of Product Characteristics

การรักษา	จำนวน	เหตุการณ์	สัดส่วนของผู้ป่วย
เหตุการณ์ของการเข้ารับการตรวจและดูแลรักษาโดยแพทย์ (MAVs)			
ยาคาซิวิแมบและยาอิมตีวิแมบ 8000 มิลลิกรัม	132	4	3%
ยาคาซิวิแมบและยาอิมตีวิแมบ ทุกขนาด	266	7	2.6%
เหตุการณ์ของการเข้ารับการรักษาเป็นผู้ป่วยในหรือการเข้ารับการรักษาที่ห้องฉุกเฉิน (ER)			
ยาหลอก	142	9	6.3%
ยาคาซิวิแมบและยาอิมตีวิแมบ 2400 มิลลิกรัม	134	2	1.5%
ยาคาซิวิแมบและยาอิมตีวิแมบ 8000 มิลลิกรัม	132	3	2.3%
ยาคาซิวิแมบและยาอิมตีวิแมบ ทุกขนาด	266	5	1.9%

กลุ่มการวิเคราะห์ 1/2 หมายถึงผู้ป่วย 665 ที่ได้รับการคัดเลือกและรับเข้าร่วมโครงการวิจัย COVID-2067 ระยะที่ 1 และระยะที่ 2

กลุ่มผู้ป่วยเด็ก

ยังไม่มีผลการศึกษาในประชากรกลุ่มนี้ (ดูหัวข้อ 4.2 และ 5.2 สำหรับข้อมูลเกี่ยวกับการใช้ยาในผู้ป่วยเด็ก)

5.2 คุณสมบัติทางด้านเภสัชจลนศาสตร์

เภสัชจลนศาสตร์ของยาคาซิวิแมบและยาอิมตีวิแมบในผู้ป่วยนอกที่เป็น COVID-19 จำนวน 45 ราย อายุระหว่าง 18 ถึง 72 ปี พบว่ามีลักษณะเป็นเส้นตรงและเป็นสัดส่วนกับขนาดยาที่ได้รับ ตั้งแต่ยาคาซิวิแมบ 1200 มิลลิกรัม และยาอิมตีวิแมบ 1200 มิลลิกรัม ไปจนถึงยาคาซิวิแมบ 4000 มิลลิกรัม และยาอิมตีวิแมบ 4000 มิลลิกรัม เมื่อนำยาทั้งสองชนิดมาให้ร่วมกันโดยการหยดยาเข้าทางหลอดเลือดดำ (IV) จำนวนหนึ่งครั้ง ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์สำหรับแอนติบอดีแต่ละชนิดหลังจากได้รับยา ขนาด 2400 มิลลิกรัม (1200 มิลลิกรัม ต่อแอนติบอดีหนึ่งชนิด) ได้แสดงไว้ในตารางที่ 8

ตารางที่ 8 : ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาคาซิวิแมบและยาอิมตีวิแมบในผู้ป่วยนอกที่เป็นโรค COVID-19

ค่าพารามิเตอร์เภสัชจลนศาสตร์ ⁿ	ยาคาซิวิแมบ 1200 มิลลิกรัม ^ข	ยาอิมตีวิแมบ 1200 มิลลิกรัม ^ข
ค่าเฉลี่ย (SD) C _{max} (มิลลิกรัม/ลิตร)	325 (214)	364 (265)
ค่าเฉลี่ย (SD) AUC ₀₋₂₈ (มิลลิกรัมวัน/ลิตร)	3393 (1887)	3492 (2916)
ค่าเฉลี่ย (SD) C ₂₈ (มิลลิกรัม/ลิตร) ⁿ	68.0 (45.2)	64.9 (53.9)

ⁿ. n=22 สำหรับ C_{max}; n=16 และ 17 สำหรับ AUC₀₋₂₈ ของยาคาซิวิแมบและยาอิมตีวิแมบตามลำดับ; n=17 สำหรับ C₂₈

^ข. ได้มีการให้ยาคาซิวิแมบและยาอิมตีวิแมบที่ขนาดรวมทั้งสิ้น 2400 มิลลิกรัม; ยาคาซิวิแมบ 1200 มิลลิกรัม และยาอิมตีวิแมบ 1200 มิลลิกรัม ในอัตราส่วน 1:1

Summary of Product Characteristics

^a ความเข้มข้นที่พบหลังจากการให้ยาผ่านไป 28 วัน

ยังไม่มีข้อมูลรายละเอียดที่ได้จากการศึกษาวิจัยอย่างแน่ชัดเกี่ยวกับวิธีการเมทาบอลิซึมของยา เนื่องจากยาเป็นโมโนโคลนอลแอนติบอดีชนิด IgG1 ที่พบได้ในมนุษย์ ดังนั้นจึงคาดการณ์ว่ายา Casirivimab และยา Imdevimab จะสลายตัวกลายเป็นเปปไทด์ขนาดเล็กและกรดอะมิโนผ่านทางวิถีแคแทบอลิก (catabolic pathways) ในลักษณะเดียวกับแอนติบอดี IgG ที่มีอยู่ในร่างกาย

ผู้ป่วยเฉพาะกลุ่ม

ยังไม่มีข้อมูลในเรื่องผลกระทบจากอายุ ภาวะไตทำงานบกพร่อง หรือภาวะตับทำงานบกพร่องที่มีต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา Casirivimab และยา Imdevimab ทั้งนี้คาดการณ์ว่าการให้ยาในขนาดแนะนำจะส่งผลให้ความเข้มข้นของยา Casirivimab และยา Imdevimab ในเลือดมีระดับใกล้เคียงกัน โดยเปรียบเทียบระหว่างในผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 12 ปีขึ้นไปที่มีน้ำหนักตัวตั้งแต่ 40 กก.ขึ้นไป กับระดับที่พบได้ในผู้ใหญ่ เนื่องจากผู้ใหญ่ที่มีน้ำหนักตัวเท่ากันได้ถูกคัดเลือกและรับเข้าร่วมการศึกษา R10933-10987-COV-2067 นอกจากนี้มีการคาดการณ์ว่า ภาวะไตทำงานบกพร่องจะไม่ส่งผลกระทบต่อเภสัชจลนศาสตร์ของส่วนประกอบของยา Casirivimab และยา Imdevimab เนื่องจากเป็นที่ทราบกันว่าโมโนโคลนอลแอนติบอดีที่มีน้ำหนักโมเลกุล >50 kDa จะไม่มีการขจัดออกทางไต และคาดการณ์ว่าการฟอกไตจะไม่ส่งผลกระทบต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา Casirivimab และยา Imdevimab เช่นเดียวกัน

การใช้ยาในผู้ป่วยสูงอายุ

ยังมีข้อมูลเกี่ยวกับความปลอดภัยและประสิทธิผลของยาในผู้ป่วยอายุ 65 ปีขึ้นไปอยู่อย่างจำกัด จากการสุ่มเลือกผู้ป่วยที่ติดเชื้อ SARS-CoV-2 จำนวนทั้งสิ้น 4,567 ราย ให้เข้าร่วมการศึกษาที่ดำเนินการเฉพาะกับผู้ป่วยนอก (การศึกษา R10933-10987-COV-2067) พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 14 มีอายุ 65 ปีขึ้นไป และร้อยละ 4 มีอายุ 75 ปีขึ้นไป ยังไม่มีข้อมูลเรื่องความแตกต่างของเภสัชจลนศาสตร์ของยา Casirivimab และยา Imdevimab ในผู้ป่วยสูงอายุเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่อายุน้อย

5.3 ข้อมูลความปลอดภัยจากการศึกษาในสัตว์ทดลอง

มีการศึกษาคุณสมบัติด้านพิษวิทยาของยา Casirivimab และยา Imdevimab ในสัตว์ทดลอง โดยเป็นการศึกษาพิษวิทยาด้วยการให้ยาซ้ำหลายครั้งในลิง ซึ่งให้โมโนโคลนอลแอนติบอดีสัปดาห์ละครั้ง โดยให้เพียงชนิดเดียว (50 มิลลิกรัม/กิโลกรัม.) ด้วยวิธี IV bolus injection หรือให้ร่วมกันสองชนิด (ไม่เกิน 150 มิลลิกรัม/กิโลกรัม./แอนติบอดี) ด้วยวิธีการฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ (IV injection) หรือการฉีดเข้าทางชั้นใต้ผิวหนัง (SC injection) ทั้งนี้พบว่าลิงสามารถทนต่อการให้ยา Casirivimab ยา Imdevimab และยา Casirivimab ร่วมกับยา Imdevimab สัปดาห์ละครั้งได้เป็นอย่างดีในทุกขนาดยา โดยไม่ปรากฏอาการไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวข้องกับยาหรือผลกระทบอันไม่พึงประสงค์อย่างชัดเจนแต่อย่างใด ตลอดช่วงการให้ยา 4 สัปดาห์ หรือในขณะที่ทำการตรวจวิเคราะห์ชิ้นเนื้อ นอกจากนี้ การศึกษาปฏิกิริยาตอบสนองข้ามระหว่างเนื้อเยื่อซึ่งศึกษาด้วยเซลล์สังเคราะห์เพื่อการทดลองภายนอกร่างกาย (ex vivo) โดยใช้ชุดเนื้อเยื่อของมนุษย์และของลิงแสมตามปกติ นั้น ไม่พบการจับตัวพลาตเป้าหมายของยา Casirivimab หรือยา Imdevimab ทั้งในเนื้อเยื่อของมนุษย์หรือของลิงที่ทำการประเมินต่ออย่างใด ซึ่งเป็นไปตามความคาดหมาย เนื่องจากโมโนโคลนอลแอนติบอดีทั้งสองชนิดนี้จะจับตัวกับโปรตีนภายนอกเซลล์ (exogenous protein)

ยังไม่มีการศึกษาเรื่องความสามารถในการก่อมะเร็ง, การศึกษาภาวะความเป็นพิษต่อสารพันธุกรรม, การศึกษาด้านพิษวิทยาต่อระบบสืบพันธุ์ และการศึกษาภาวะเจริญพันธุ์กับยา Casirivimab และยา Imdevimab

6 รายละเอียดทางเภสัชกรรม

6.1 รายการตัวยามีสำคัญ

L-histidine

L-histidine monohydrochloride monohydrate

polysorbate 80

sucrose

Summary of Product Characteristics

water for injection

6.2 ความไม่เข้ากันของยา

ยังไม่มีการศึกษาการเข้ากันได้ของยาต่างชนิด ดังนั้นจึงห้ามผสมผลิตภัณฑ์ยาชนิดนี้กับผลิตภัณฑ์ยาชนิดอื่น ๆ

6.3 อายุของยา

ขวด (vial) ที่ยังไม่ได้เปิดใช้ : 12 เดือน

บรรจุภัณฑ์รวม 20 มิลลิลิตร สำหรับใช้หลายครั้ง (multidose vial)

หลังจากมีการเปิดใช้ยาครั้งแรก : หากไม่ได้มีการใช้น้ำยาในทันที สามารถเก็บน้ำยาในขวดได้นาน 16 ชั่วโมงที่อุณหภูมิห้อง (ไม่เกิน 25 องศาเซลเซียส) และเก็บได้นาน 48 ชั่วโมง เมื่อแช่เย็นที่อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส การใช้น้ำยาในนอกเหนือสภาวะการจัดเก็บและช่วงเวลาดังกล่าว ถือเป็นความรับผิดชอบของผู้ใช้ยา

บรรจุภัณฑ์รวม 6 มิลลิลิตร สำหรับใช้ครั้งเดียว (single-use vial)

หลังการเปิดใช้ยา : ทันทีที่เปิดใช้ยา น้ำยาในขวดจำเป็นต้องนำไปเจือจางและให้ยากับผู้ป่วยในทันที

หลังจากทำให้เจือจาง : สารละลายยาที่เจือจางสามารถเก็บไว้ได้ไม่เกิน 4 ชั่วโมงที่อุณหภูมิห้อง (ไม่เกิน 25 องศาเซลเซียส) หรือแช่เย็นที่อุณหภูมิระหว่าง 2 องศาเซลเซียส ถึง 8 องศาเซลเซียสเป็นเวลาไม่เกิน 36 ชั่วโมง

จากการพิจารณาด้านจุลชีววิทยา ควรใช้น้ำยาที่เตรียมสำหรับการหยดเข้าหลอดเลือดดำในทันที หากไม่สามารถบริหารยาได้ ถือเป็นความรับผิดชอบของผู้ใช้ยาต่อระยะเวลาและสภาวะการเก็บรักษาของน้ำยาที่เตรียมไว้ โดยไม่ควรเก็บนานเกินกว่า 24 ชั่วโมงที่อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส เว้นแต่น้ำยาที่เตรียมได้มีการควบคุมและตรวจสอบสภาพความปราศจากเชื้อแล้ว

6.4 ข้อควรระวังพิเศษในการเก็บยา

เก็บรักษาในตู้เย็นที่อุณหภูมิ 2 องศาเซลเซียส ถึง 8 องศาเซลเซียสในกล่องบรรจุภัณฑ์เดิมที่ได้รับมาเพื่อป้องกันไม่ให้โดนแสง
ห้ามแช่แข็ง

ห้ามเขย่า

6.5 ลักษณะและส่วนประกอบของภาชนะบรรจุ

ยาคาซิรีวิแมบและยาอิมดีวีแมบบรรจุในขวดแก้ว (vial) ชนิดที่ 1 ลักษณะใส ขนาด 20 มิลลิลิตร หรือ 6 มิลลิลิตร

บรรจุภัณฑ์แต่ละกล่องจะมีขวดจำนวน 2 ขวดต่อชุด ได้แก่

บรรจุภัณฑ์รวม 20 มล. สำหรับใช้หลายครั้ง

ขวดบรรจุยาคาซิรีวิแมบ 1332 มิลลิกรัม/11.1 มิลลิลิตร จำนวน 1 ขวด และขวดบรรจุยาอิมดีวีแมบ 1332 มิลลิกรัม/11.1 มิลลิลิตร จำนวน 1 ขวด โดยแต่ละขวด บรรจุน้ำยาไว้สำหรับขนาดการใช้ 2 ครั้ง โดยใช้ขนาดยาครั้งละ 5 มิลลิลิตรของยาคาซิรีวิแมบ และยาอิมดีวีแมบ

บรรจุภัณฑ์รวม 6 มล. สำหรับใช้ครั้งเดียว

ขวดบรรจุยาคาซิรีวิแมบ 300 มิลลิกรัม/2.5 มิลลิลิตร จำนวน 1 ขวด และขวดบรรจุยาอิมดีวีแมบ 300 มิลลิกรัม/2.5 มิลลิลิตร จำนวน 1 ขวด

Summary of Product Characteristics

6.6 ข้อควรระวังพิเศษในการกำจัดยา

คำแนะนำในการกำจัดยา

ผลิตภัณฑ์ยาที่ยังไม่ได้ใช้หรือของเสียทั้งหมดต้องได้รับการกำจัดทิ้งโดยเป็นไปตามข้อกำหนดของประเทศนั้น

ยาคาซิรีวิแมบและยาอิมดีวีแมบต้องได้รับการเตรียมยาโดยบุคลากรทางการแพทย์และสาธารณสุขโดยใช้เทคนิคปราศจากเชื้อ ดังนี้

- นำขวดยาของยาคาซิรีวิแมบและยาอิมดีวีแมบออกจากช่องเก็บในตู้เย็นและทิ้งไว้ให้ยามีอุณหภูมิเท่ากับอุณหภูมิห้องเป็นเวลาประมาณ 20 นาทีก่อนการเตรียมยา ห้ามไม่ให้ยาถูกความร้อนโดยตรง ห้ามเขย่าขวดยา
- ตรวจสอบขวดยาที่บรรจุยาคาซิรีวิแมบและยาอิมดีวีแมบด้วยสายตาเพื่อหาสิ่งแปลกปลอมที่สามารถมองเห็นด้วยตาเปล่า และสังเกตว่ายามีการเปลี่ยนสีหรือไม่ก่อนการให้ยา หากสังเกตเห็นสิ่งแปลกปลอมหรือยามีการเปลี่ยนสี ให้ทิ้งยาทั้งขวดที่พบการความผิดปกติทิ้งไป และนำขวดใหม่มาใช้
 - ตัวยานิดเข้มขึ้นในขวดแต่ละขวดควรมีลักษณะใสถึงขุ่นเล็กน้อย ไม่มีสีถึงสีเหลืองอ่อน
- นำถุงสำหรับใช้หยดยาแบบเข้าหลอดเลือดดำ (IV) ที่บรรจุสารละลายโซเดียมคลอไรด์ 0.9% สำหรับฉีด (0.9% Sodium Chloride Injection) พร้อมใช้ออกมา โดยอาจเป็นขนาด 50 มิลลิลิตร, 100 มิลลิลิตร, 150 มิลลิลิตร หรือ 250 มิลลิลิตร
- ดูยาคาซิรีวิแมบปริมาณ 5 มิลลิลิตร และยาอิมดีวีแมบปริมาณ 5 มิลลิลิตรออกจากขวดของยาแต่ละชนิด โดยใช้กระบอกฉีดยาคนละกระบอกในการดูยาแต่ละครั้ง (ดูตารางที่ 9) และฉีดยาทั้ง 10 มิลลิลิตร เข้าไปในถุงสำหรับใช้หยดยาพร้อมใช้ที่บรรจุสารละลายโซเดียมคลอไรด์ 0.9% สำหรับฉีด (ดูตารางที่ 9) ทิ้งยาทั้งหมดที่เหลืออยู่ในขวด
- ใช้มือค่อย ๆ พลิกถุงสำหรับใช้หยดยากลับไปกลับมาประมาณ 10 ครั้งเพื่อผสมให้เข้ากัน ห้ามเขย่า
- ผลิตภัณฑ์ยานิดนี้ไม่มีส่วนผสมของสารกันเสีย ดังนั้นต้องนำสารละลายสำหรับใช้หยดยาที่เจือจางแล้วมาหยดยาเข้าทางหลอดเลือดดำให้แก่อาสาสมัครในทันที
 - ในกรณีที่ไม่สามารถนำไปให้ยาได้ในทันที ให้เก็บสารละลายยาคาซิรีวิแมบและยาอิมดีวีแมบสำหรับใช้หยดยาเข้าทางหลอดเลือดดำที่เจือจางแล้วไว้ในตู้เย็นที่อุณหภูมิระหว่าง 2 องศาเซลเซียส ถึง 8 องศาเซลเซียส (36 องศาฟาเรนไฮต์ ถึง 46 องศาฟาเรนไฮต์) เป็นเวลาไม่เกิน 36 ชั่วโมง หรือที่อุณหภูมิห้องไม่เกิน 25 องศาเซลเซียส (77 องศาฟาเรนไฮต์) เป็นเวลาไม่เกิน 4 ชั่วโมง หากเก็บในตู้เย็นให้นำสารละลายสำหรับใช้หยดยาเข้าทางหลอดเลือดดำไปวางทิ้งไว้ให้ยามีอุณหภูมิเท่ากับอุณหภูมิห้องเป็นเวลาประมาณ 30 นาที ก่อนนำมาหยดเข้าทางหลอดเลือดดำให้แก่อาสาสมัคร

ตารางที่ 9 : วิธีการให้ยาที่แนะนำให้ใช้ การเจือจาง และคำแนะนำในการให้ยาคาซิรีวิแมบ 600 มิลลิกรัม ร่วมกับยาอิมดีวีแมบ 600 มิลลิกรัม สำหรับการหยดยาเข้าหลอดเลือดดำ

ยาคาซิรีวิแมบที่ร่วมกับยาอิมดีวีแมบ 1,200 มิลลิกรัม ^a เติม		
<ul style="list-style-type: none"> • ยาคาซิรีวิแมบปริมาณ 5 มิลลิลิตร (ใช้ขวดขนาด 11.1 มิลลิลิตร 1 ขวด หรือขวดขนาด 2.5 มิลลิลิตร 2 ขวด) และ • ยาอิมดีวีแมบปริมาณ 5 มิลลิลิตร (ใช้ขวดขนาด 11.1 มิลลิลิตร 1 ขวด หรือขวดขนาด 2.5 มิลลิลิตร 2 ขวด) 		
ปริมาณทั้งสิ้น 10 มิลลิลิตร ลงในถุงสำหรับใช้หยดยาพร้อมใช้ซึ่งบรรจุสารละลายโซเดียมคลอไรด์ 0.9% และให้ยาตามที่แนะนำไว้ด้านล่าง ^b		
ขนาดของถุงสำหรับใช้หยดยาพร้อมใช้ซึ่งบรรจุสารละลายโซเดียมคลอไรด์ 0.9%	อัตราการหยดยาสูงสุด	เวลาขั้นต่ำที่ใช้ในการหยดยา
50 มิลลิลิตร	180 มิลลิลิตร/ชั่วโมง	20 นาที
100 มิลลิลิตร	330 มิลลิลิตร/ชั่วโมง	20 นาที
150 มิลลิลิตร	480 มิลลิลิตร/ชั่วโมง	20 นาที

Summary of Product Characteristics

250 มิลลิกรัม	520 มิลลิกรัม/ชั่วโมง	30 นาที
---------------	-----------------------	---------

- ก. ยาคาซิรีวิแมบ 600 มิลลิกรัม และยาอิมดีวีแมบ 600 มิลลิกรัม จะถูกเติมลงในถุงสำหรับใช้หยดยาถุงเดียวกัน และให้ยาทั้งสองชนิดพร้อมกัน โดยการหยดยาผ่านทางหลอดเลือดดำจำนวนหนึ่งครั้ง
- ข. หลังจากหยดยาเสร็จเรียบร้อยแล้ว ให้ล้างสายยางโดยใช้สารละลายโซเดียมคลอไรด์ 0.9% สำหรับฉีด

วิธีการให้ยา

สารละลายยาคาซิรีวิแมบและยาอิมดีวีแมบสำหรับหยดยาเข้าทางหลอดเลือดดำควรให้ยาโดยบุคลากรทางการแพทย์และสาธารณสุขที่มีใบอนุญาตประกอบวิชาชีพโดยใช้เทคนิคปราศจากเชื้อ

- จัดเตรียมวัสดุอุปกรณ์ที่แนะนำให้ใช้สำหรับการหยดยาเข้าทางหลอดเลือดดำเอาไว้ให้พร้อม ได้แก่
 - ชุดอุปกรณ์สำหรับหยดยา polyvinyl chloride (PVC), polyethylene (PE)-lined PVC หรือ polyurethane (PU) infusion set
 - ตัวกรอง polyethersulfone (PES) ภายในหรือติดตั้งเพิ่มเติม รูตัวกรองมีขนาด 0.2 ไมครอน
- ติดตั้งชุดอุปกรณ์สำหรับหยดยาเข้าทางหลอดเลือดดำเข้ากับถุง IV bag
- เตรียมตั้งค่าการทำงานของชุดอุปกรณ์สำหรับหยดยา
- หยดสารละลายสำหรับใช้หยดยาเข้าทางหลอดเลือดดำที่อยู่ในถุงจนหมดโดยใช้ปั๊มสำหรับให้ยาหรือแรงโน้มถ่วง ผ่านทางสายยางให้สารน้ำเข้าหลอดเลือดดำ (IV line) ที่มีตัวกรอง polyethersulfone (PES) ชนิดปลอดเชื้อภายในหรือติดตั้งเพิ่มเติม รูตัวกรองมีขนาด 0.2 ไมครอน (ดูตารางที่ 9 หรือตารางที่ 10) เนื่องจากอาจมีการเติมถุงน้ำเกลือพร้อมใช้ (overfill) มากเกินไป ดังนั้นจึงควรหยดสารละลายสำหรับใช้หยดยาเข้าทางหลอดเลือดดำที่อยู่ในถุงจนหมด เพื่อป้องกันไม่ให้เกิดกรณีได้รับยาต่ำกว่าขนาดที่กำหนดไว้
- สารละลายสำหรับใช้หยดยาเข้าทางหลอดเลือดดำที่เตรียมไว้ไม่ควรนำไปหยดให้แก่ผู้ป่วยพร้อมกับยาชนิดอื่นใดก็ตาม โดยในขณะนี้ยังไม่มีข้อมูลเรื่องความสามารถในการใช้ร่วมกันได้ของยาคาซิรีวิแมบและยาอิมดีวีแมบชนิดฉีดกับสารละลายและยาที่ให้ทางหลอดเลือดดำอื่น ยกเว้นสารละลายโซเดียมคลอไรด์ 0.9% สำหรับฉีดที่สามารถใช้ร่วมกับยาทั้งสองชนิดนี้ได้
- หลังจากหยดยาเข้าทางหลอดเลือดดำเสร็จเรียบร้อยแล้ว ให้ล้างสายยาง (flush) โดยใช้สารละลายโซเดียมคลอไรด์ 0.9% สำหรับฉีด เพื่อให้สามารถนำส่งยาได้ตามขนาดที่กำหนดไว้
- ทิ้งผลิตภัณฑ์ยาที่ยังไม่ได้ใช้
- ฝ้าติดตามอาการผู้ป่วยในระหว่างที่ให้ยา และสังเกตอาการผู้ป่วยเป็นเวลอย่างน้อย 1 ชั่วโมงหลังจากหยดยาเสร็จเรียบร้อยแล้ว

การกำจัดยาทิ้ง

ยาที่ยังไม่ได้ใช้หรือของเสียทั้งหมดต้องได้รับการกำจัดทิ้งโดยเป็นไปตามข้อกำหนดของประเทศนั้น

7 ผู้รับอนุญาต

นำเข้าโดย บริษัท โรช ไทยแลนด์ จำกัด กรุงเทพฯ

Summary of Product Characteristics

8 เลขทะเบียนตำรับยา

9 วันที่ทะเบียนได้รับอนุมัติ

10 วันที่ปรับปรุงเอกสาร

พฤษภาคม 2564

โปรดอ่านรายละเอียดจากเอกสารกำกับยาฉบับภาษาอังกฤษ
ผลิตโดยบริษัท บริษัท จีเนนเทค อิงค์ ฮิลส์โบโร โอเรกอน สหรัฐอเมริกา