



**РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ**  
Министерство на здравеопазването  
Главен държавен здравен инспектор

13.10.2021 г.

**X** 75-01-58/ 13.10.2021

---

Signed by: Olga Aleksandrova Boeva

**ДО**

**Д-Р СТОЙЧО КАЦАРОВ**

**МИНИСТЪР НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО**

**Относно:** възможности за прилагане на моноклонални антитела за лечение на COVID-19

### **МОТИВИРАНО ПРЕДЛОЖЕНИЕ**

**по чл. 10, ал 1 от Закона за лекарствените продукти в хуманната медицина**

**от доц. д-р Ангел Кунчев, д.м.,  
главен държавен здравен инспектор**

**УВАЖАЕМИ ГОСПОДИН МИНИСТЪР,**

На 30 януари 2020 г. Световна здравна организация (СЗО) обяви спешност за общественото здраве от международно значение поради бързото разпространение на тежко заболяване, предизвикващо смърт от нов, неизвестен до сега корона вирус, а в Република България е обявена извънредна епидемична обстановка.

Епидемичната обстановка в страната е изключително динамична, като през последната седмица се наблюдава завишаване в стойностите на 14-дневната заболяемост и към 07.10.2021 г. за страната тя е 385 на 100 000 население. Пет области – Видин, Габрово, Монтана, Перник и Сливен, са със заболяемост над 500 на 100 000 население (тъмночервена зона). Болшинството от областите са в т. нар. червена зона. Седмичната положителност на тестовете е 11,4% и расте. В лечебни заведения за болнична помощ са настанени 5 503-ма пациенти с доказан COVID-19, а в интензивни отделения - 470. Седмичният ръст на нарастване на случаите е 23%.

Заболяването COVID-19 поставя здравната система в извънредна ситуация не само по отношение на риска от разпространение на инфекцията, а при екстремно увеличение на случаите в лечебните заведения системата ще се изправи пред невъзможност за своевременен прием и адекватно лечение на болелите.

В тази връзка приложението на моноклонални антитела в началните стадии на заболяването при нехоспитализирани пациенти с положителен резултат за COVID-19 и придружаващи хронични заболявания и с висок риск от усложняване на заболяването, се очаква да се намали необходимостта от хоспитализация и леталния изход от COVID-19 при тази група пациенти.

Моноклоналните антитела се прилагат като еднократна интравенозна инфузия възможно най-скоро след установен положителен тест за SARS-CoV-2. Съгласно издадените от ЕМА научни становища те са предназначени за лечение на потвърден COVID-19 при пациенти над 12 години, изложени на висок риск от прогресиране до тежък COVID-19, като рисковите фактори могат да включват, но не се ограничават до: напреднала възраст, затлъстяване, сърдечно-съдови заболявания, включително хипертония, хронични белодробни заболявания, включително астма, захарен диабет тип 1 или тип 2, хронично бъбречно заболяване, включително на диализа, хронично чернодробно заболяване, имunosупресирани, въз основа на преценката на предписващия лекар - лечение на рак, трансплантация на костен мозък или орган, имунна недостатъчност, ХИВ (ако е слабо контролиран или има данни за СПИН), сърповидно-клетъчна анемия, таласемия и продължителна употреба на имunosупресори.

За комбинацията моноклонални антитела REGN-COV2 Casirivimab и Imdevimab Комитетът по лекарствени продукти за хуманна употреба към ЕМА е издал научно становище по реда на чл. 5, параграф 3 от Регламент (ЕО) №726/2004 на Европейския парламент и на Съвета от 31 март 2004 година за установяване на процедури на Общността за разрешаване и контрол на лекарствени продукти за хуманна и ветеринарна употреба и за създаване на Европейска агенция по лекарствата в подкрепа на вземането на национални решения за спешна употреба на антителата преди получаване на централизирано разрешение за употреба от Европейската комисия по предложение на Европейската агенция по лекарствата. До този момент продуктът се прилага по този ред в следните държави от ЕС – Белгия, Чехия, Германия, Дания, Естония, Франция, Унгария, Исландия, Италия, Латвия, Люксембург, Нидерландия, Норвегия, Испания и Швеция. Комбинацията от моноклонални антитела Casirivimab и Imdevimab има условно разрешение за употреба във Великобритания.

Научното становище на Комитета по лекарствени продукти за хуманна употреба към ЕМА представя данни за ефикасност и безопасност на продукта. Casirivimab и Imdevimab представлява комбинация от две рекомбинантни човешки IgG1 моноклонални антитела

насочени към шипчестия протеин на SARS-CoV-2 вируса. Те се свързват с последния в неприпокриващи се участъци от домена участващ в свързването на вируса с рецептора ангиотензин-конвертиращ ензим 2 (ACE2) по повърхността на човешките клетки. По този начин блокират взаимодействието на шипчестия протеин с рецептора и предотвратяват навлизането на вируса в клетките. Със специален метод (PRNT50) е доказано, че моноклоналните антитела при концентрация 31,0 pM (0,005 µg/mL) неутрализират 50% от вируса.

Антивирусната активност на комбинацията е доказана по време на *in vitro* и *in vivo* пред-клинични изпитвания. Съществува потенциален риск от неуспех на лечението поради поява на вирусни варианти, резистентни към комбинацията casirivimab и imdevimab. Ефикасността е установена при 799 амбулаторни пациенти с COVID-19, включени в рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано клинично проучване с продължителност 28 дни за всеки от включените в проучването пациенти.

Проследяваните симптоми са: повишена температура, втрисане, възпалено гърло, кашлица, задух/затруднено дишане, гадене, повръщане, диария, главоболие, нарушения на очите, миалгия/артралгия, загуба на вкус/мирис, умора, загуба на апетит, объркване, замаяност, натиск/стягане в гърдите, болка в гърдите, болки в стомаха, обрив, кихане, продуктивна кашлица, хрема.

Средното време за подобряване на клиничната симптоматика е варирано между 5 и 7 дни в зависимост от наличието или отсъствието на рискови фактори при всеки отделен пациент. За сравнение, в групата на която е прилагано плацебо този период е бил средно 11 дни.

Комбинацията от антитела може да се прилага само в условията на стационар, при наличието на условия за незабавно лечение на тежки инфузионни реакции, като анафилаксия.

Препоръчаната доза е 1200 mg casirivimab и 1200 mg imdevimab приложени като единична бавна, продължителна, интравенозна инфузия. Пациентите трябва да бъдат мониторираны по време на инфузията, както и до 2 часа след края ѝ.

Липсват данни за ефикасност и безопасност при деца под 12 годишна възраст. При юноши над 12 години не се налага адаптиране на дозата. Не се налага коригиране на дозата при пациенти над 65 години.

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с бъбречни заболявания.

Основните нежеланите реакции включват пирексия, втрисане, уртикария, сърбеж, коремна болка и зачервяване.

От Експертния съвет по медицинската специалност „Инфекциозни болести“ бяха изготвени критерии за назначаване на терапия с моноклонални антитела и примерно

разпределение за лечебните заведения за болнична помощ, в които е подходящо те да се прилагат.

В страната са стартирани процедури за осигуряване на моноклонални антитела за лечение на COVID-19 чрез сключване на двустранен договор на местно ниво с Hoffmann–La Roche Ltd за доставка на REGN-COV2 Casirivimab and Imdevimab.

На 11.10.2021 г. Европейската агенция по лекарствата информира, че стартира финалния етап от оценката на документацията за продукта след подадено заявление за разрешаване за употреба

На този етап Световната здравна организация е публикувала Ръководство „Therapeutics and COVID-19: living guideline“ (<https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2021.3>) с препоръка от 24.09.2021 г. за употребата под условие единствено на комбинацията от моноклонални антитела Casirivimab и Imdevimab за пациенти с лек до умерен COVID-19 с висок риск от прогресиране до тежък стадий на заболяването.

В Интерактивния справочник за лечение на COVID-19 (Второ издание - 2021), публикуван на интернет страницата на МЗ, посочената по-горе комбинация от антитела са цитирани като възможност за лечение на неусложнени пациенти с рискови фактори с потенциал за прогресия до тежък стадий на заболяването.

Във връзка с гореизложеното, считам за целесъобразно с оглед опазването на общественото здраве и намаляване левелитета от COVID-19 и предлагам да разрешите след съгласуване с ИАЛ прилагането на комбинацията Casirivimab и Imdevimab за лечение на COVID-19 съгласно чл. 10, ал 1 от Закона за лекарствените продукти в хуманната медицина.

При промяна в разрешителния режим на продукта ще се променят и условията за осигуряването му.

С уважение,

13.10.2021 г.

X д-р Кремена Пармакова

ДОЦ. Д-Р АНГЕЛ КУНЧЕВ, ДМ  
ГДЗИ

Signed by: Kremena Bozhidarova Parmakova-Velikova

**ДОЦ. Д-Р АНГЕЛ КУНЧЕВ, Д.М.**

Съгласувал:

13.10.2021 г.

X Богдан Кирилов

Signed by: Bogdan Yavorov Kirilov

маг. фарм. Богдан Кирилов

изпълнителен директор на Изпълнителната агенция по лекарствата