



TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC HUẾ
CLB SINH VIÊN DƯỢC LÂM SÀNG

LIỆU PHÁP KHÁNG THỂ ĐƠN DÒNG TRONG ĐIỀU TRỊ SARS-CoV-2

NỘI DUNG

1. ĐẠI CƯƠNG

2. KHÁNG THỂ ĐƠN DÒNG KHÁNG SARS-CoV-2

3. KHÁNG THỂ ĐƠN DÒNG ỨC CHẾ IL-6

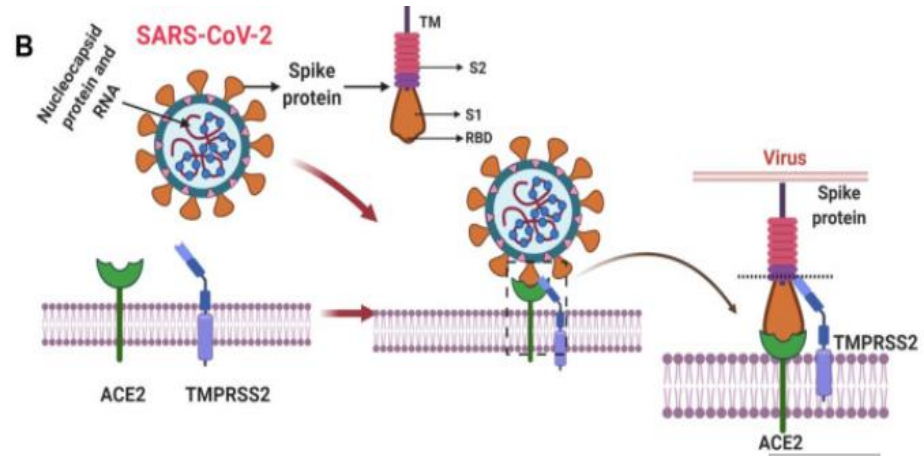
4. TỔNG KẾT



1. ĐẠI CƯƠNG

Cấu trúc và cơ chế xâm nhiễm của VR SARS-CoV-2

Các protein S tồn tại như một trimmer trên bề mặt của SARS-CoV-2 tạo điều kiện cho vi rút xâm nhập vào tế bào. Vùng liên kết thụ thể (**RBD**) nằm trong vùng **S1** của protein S liên kết với enzym chuyển angiotensin 2 (ACE2). Sau đó, vùng S2 thay đổi cấu trúc và chèn peptid dung hợp của nó vào màng tế bào đích, do đó kích hoạt sự dung hợp và xâm nhập của virus



1. Suryadevara et al., 2021. Neutralizing and protective human monoclonal antibodies recognizing the N-terminal domain of the SARS-CoV-2 spike protein. *Cell* 184, 2316–2331
2. Koa Hosoki et al., 2020. Molecular mechanisms and epidemiology of COVID-19 from an allergist's perspective. *The journal of Allergy and Clinical Immunology*; Volume 146, Issue 2, P285-299



1. ĐẠI CƯƠNG



Các biến thể VR SARS-CoV-2 đáng lo ngại (VOC)

Một biến thể trở thành biến thể đáng lo ngại VOC (Variants of Concern) khi những biến đổi về bộ gen của virus có ý nghĩa lâm sàng hoặc sức khỏe cộng đồng ảnh hưởng đến một trong các yếu tố sau:

- Khả năng truyền (lây lan)
- Độc lực (mức độ nghiêm trọng của bệnh)
- Giảm hiệu quả vắc xin và các phương pháp điều trị có sẵn
- Hiệu quả chẩn đoán (phương pháp chẩn đoán hiện tại không còn hiệu quả)

Trong danh sách của WHO đang có 4 biến thể VOC, bao gồm: Alpha (α), Beta (β), Gama (γ), Delta (δ).



1. ĐẠI CƯƠNG



Biến chủng A.30

Biến chủng SARS-CoV-2 có khả năng kháng vaccine Pfizer, AstraZeneca



1

Nghiên cứu do nhóm chuyên gia tại Đức công bố trên tạp chí Nature Molecular and Cellular Immunology ngày 25/10. Cái tên khiến nhóm chuyên gia lo lắng là A.30, vốn không được ghi nhận trong nhiều tháng. Mẫu bệnh phẩm nhiễm biến chủng A.30 cuối cùng được báo cáo vào tháng 5-6



2

A.30 được cho là có nguồn gốc từ Tanzania. Theo mạng lưới theo dõi biến chủng Covid-19 GISAID, chỉ 5 trường hợp nhiễm A.30 trên toàn cầu, gồm 3 F0 tại Angola, hai người còn lại ở Anh và Thụy Điển.



3

A.30 có một số đột biến protein kháng được vaccine Pfizer và AstraZeneca. Một trong số đó là **E484K**, từng nhiều lần được cảnh báo có khả năng chống lại kháng thể từ vaccine và miễn dịch tự nhiên.



1. ĐẠI CƯƠNG



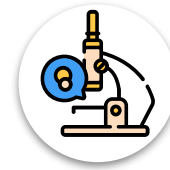
Biến chủng A.30

Biến chủng SARS-CoV-2 có khả năng kháng vaccine Pfizer, AstraZeneca



4

Để so sánh, nhóm chuyên gia đã phân tích biến chủng **Beta (B.1.351)** và **Eta (B.1.525)**. Đây là hai biến chủng có mức độ **kháng trung hòa KT cao nhất**.



5

So với hai biến chủng trên, protein S của A.30 chứa **10 lần thay thế axit amin và 5 lần mất đoạn**. Tất cả axit amin bị xóa bỏ đều nằm ở vùng chứa siêu vi khuẩn KN mà các KT trung hòa không hướng tới. Ngoài ra, họ phát hiện biến chủng A.30 có khả năng xâm nhập hầu hết tế bào chủ, bao gồm thận, gan và phổi, nhờ **enzyme cathepsin L**. Đặc biệt, nó dễ lây lan bên ngoài phổi và có thể kháng lại thuốc Bamlanivimab chữa Covid-19, song, lại **dễ bị tiêu diệt bởi hỗn hợp Bamlanivimab và Etesevimab**.



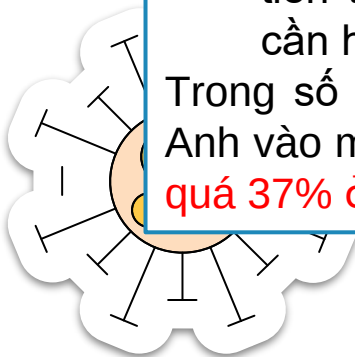
1. ĐẠI CƯƠNG



Đáp ứng miễn dịch ở BN COVID-19

- Phần lớn các trường hợp nhiễm SARS-CoV-2 không có triệu chứng hoặc chỉ bệnh nhẹ.
- Tuy nhiên, một tỷ lệ đáng kể người bị nhiễm phát triển bệnh hô hấp cần được chăm sóc tại bệnh viện và có thể tiến triển thành bệnh nguy kịch với suy hô hấp giảm oxy cần hỗ trợ thở máy kéo dài.

Trong số những BN COVID-19 nhập viện tại các bệnh viện ở Anh vào mùa xuân năm 2020, tỷ lệ tử vong là hơn 26% và vượt quá 37% ở những BN cần thở máy xâm nhập.





1. ĐẠI CƯƠNG



Đáp ứng miễn dịch ở BN COVID-19

COVID-19 nhẹ



Sự nhàn lên của VR với các triệu chứng giới hạn



Đáp ứng miễn dịch bẩm sinh, các triệu chứng giống cúm



Đáp ứng miễn dịch thích ứng

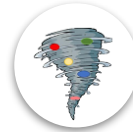


Hồi phục

COVID-19 nặng



Tải lượng VR cao hơn



Đáp ứng miễn dịch không cân bằng, **cơn bão cytokin**



Phục hồi hoàn toàn, xơ hóa

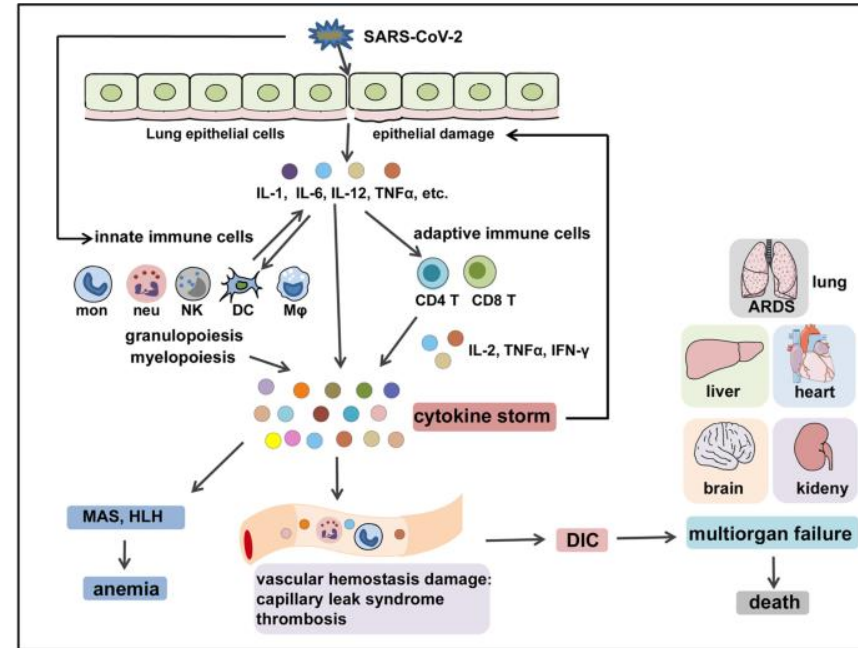


1. ĐẠI CƯƠNG

Đáp ứng miễn dịch ở BN COVID-19

Cơn bão cytokin

- CS được đặc trưng bởi **sự tăng sản xuất một loạt các cytokine tiền viêm (quá mức)**, làm bắt đầu các con đường truyền tín hiệu viêm khác nhau thông qua các thụ thể của chúng trên các tb miễn dịch và mô, dẫn đến các biến chứng bao gồm sốt, hội chứng rò mao mạch, DIC, ARDS và suy đa cơ quan, cuối cùng dẫn đến tử vong trong những trường hợp nghiêm trọng nhất.
- Do đó, hiểu các con đường khởi đầu và tín hiệu của CS để phát triển các chiến lược điều trị hiệu quả hơn đối với COVID-19 là rất quan trọng





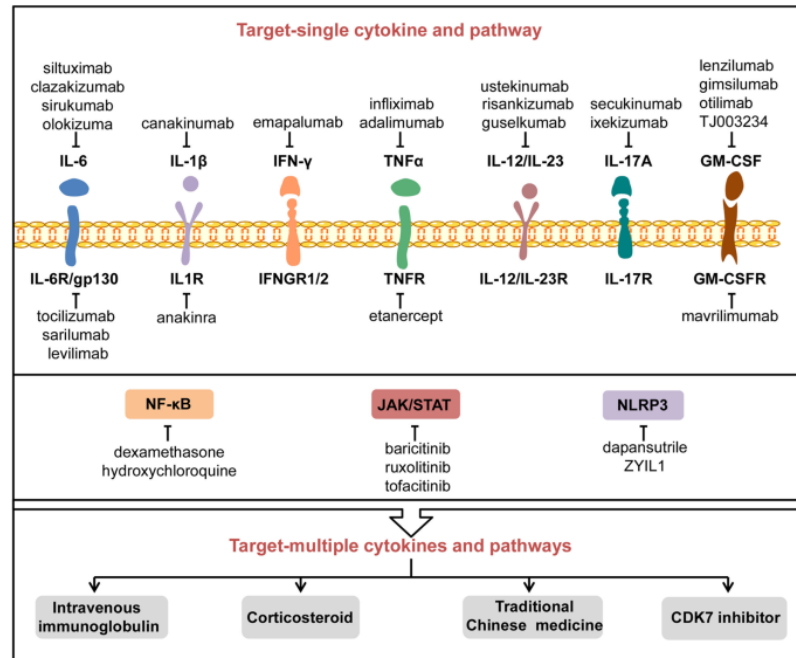
1. ĐẠI CƯƠNG



Đáp ứng miễn dịch ở BN COVID-19

Cơn bão cytokin

- Các bằng chứng đầy đủ đã tiết lộ các thành phần và đặc điểm của CS ở bệnh nhân COVID-19 nặng, bao gồm một loạt các cytokine: IL-1, IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12, IL-17, IL-18, TNF- α , IFN- γ , G-CSF, GM-CSF và MCP-1
- IL-6 là chất cảm ứng hàng đầu của COVID-CS. Hiện nay, một số loại thuốc nhắm mục tiêu tín hiệu IL-6 như thuốc ức chế IL-6 (siltuximab, clazakizumab, sirukumab, olokizumab) và thuốc ức chế IL-6R (tocilizumab, sarilumab, levilimab) đang có sẵn.





Kháng thể đơn dòng là gì?



Kháng thể đơn dòng là những kháng thể được sản xuất từ một dòng tế bào đơn lẻ. Dòng tế bào này hay còn gọi là dòng tế bào hybridoma được tạo ra do sự hợp nhất giữa tế bào u tủy và tế bào lympho B. Những kháng thể này vừa có đặc tính “bắt tử” vừa có tính đặc hiệu với một quyết định kháng nguyên (epitope) kích thích.

Kháng thể đơn dòng khác gì với kháng thể đa dòng?

TABLE 15.1 Comparison Between Polyclonal and Monoclonal Antibodies*

Characteristics	Antibodies	
	Polyclonal	Monoclonal
Adverse Effect	Serum Sickness	HAMA*
Affinity Purified Product	Not homogenous	Homogenous
Antibody Purification	May/May Not	Not essential [‡]
Booster Dose	Required	Not Required
Chemically Defined	Not Well	Well
Clonality	Numerous	Single
Cross-reactivity	High to low	Low to nil
Degradability	Low	High
Denatured Antigen [§]	Detect	May/ May Not
Epitope Detection	Multiple	Single
Production Requirement		
<i>In vitro</i>	–	+
<i>In vivo</i>	+	+



2. KHÁNG THỂ ĐƠN DÒNG KHÁNG SARS-CoV-2



September 9, 2021

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.
Attention: Yunji Kim, PharmD
Director, Regulatory Affairs
777 Old Saw Mill River Road
Tarrytown, NY 10591

RE: Emergency Use Authorization 091

Dear Dr. Kim:

On February 4, 2020, pursuant to Section 564(b)(1)(C) of the Act, the Secretary of the Department of Health and Human Services (HHS) determined that there is a public health emergency that has a significant potential to affect national security or the health and security of United States citizens living abroad, and that involves the virus that causes coronavirus disease 2019 (COVID-19).¹ On the basis of such determination, the Secretary of HHS on March 27, 2020, declared that circumstances exist justifying the authorization of emergency use of drugs and biological products during the COVID-19 pandemic, pursuant to Section 564 of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (the Act) (21 U.S.C. 360bbb-3), subject to terms of any authorization issued under that section.²

On November 21, 2020, the Food and Drug Administration (FDA) issued an Emergency Use Authorization (EUA) for emergency use of REGEN-COV (casirivimab and imdevimab, administered together)³ for the treatment of mild to moderate COVID-19 in adults and pediatric patients (12 years of age and older weighing at least 40 kg) with positive results of direct SARS-CoV-2 viral testing, and who are at high risk for progressing to severe COVID-19 and/or hospitalization. Casirivimab and imdevimab are recombinant human IgG1 monoclonal antibodies that target the receptor binding domain of the spike protein of SARS-CoV-2. They are investigational drugs and are not approved for any indication.

Casirivimab + Imdevimab

<https://www.fda.gov/media/145610/download>



October 8, 2021

GlaxoSmithKline LLC
Attention: Debra H. Lake, M.S.
Senior Director, Global Regulatory Affairs
Five Moore Drive
PO Box 13398
Durham, North Carolina 27709

RE: Emergency Use Authorization 100

Dear Ms. Lake:

This letter is in response to GlaxoSmithKline LLC's (GSK) request that the Food and Drug Administration (FDA) issue an Emergency Use Authorization (EUA) for the emergency use of sotrovimab for the treatment of mild-to-moderate coronavirus disease 2019 (COVID-19), as described in the Scope of Authorization (Section II) of this letter, pursuant to Section 564 of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (the Act) (21 U.S.C. §360bbb-3).

On February 4, 2020, pursuant to Section 564(b)(1)(C) of the Act, the Secretary of the Department of Health and Human Services (HHS) determined that there is a public health emergency that has a significant potential to affect national security or the health and security of United States citizens living abroad, and that involves the virus that causes coronavirus disease 2019 (COVID-19).¹ On the basis of such determination, the Secretary of HHS on March 27, 2020, declared that circumstances exist justifying the authorization of emergency use of drugs and biological products during the COVID-19 pandemic, pursuant to Section 564 of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (the Act) (21 U.S.C. 360bbb-3), subject to terms of any authorization issued under that section.²

On May 26, 2021, the Food and Drug Administration (FDA) issued an Emergency Use Authorization (EUA) for emergency use of sotrovimab for the treatment of mild-to-moderate COVID-19 in adults and pediatric patients (12 years of age and older weighing at least 40 kg) with positive results of direct SARS-CoV-2 viral testing, and who are at high risk for progression to severe COVID-19, including hospitalization or death. Sotrovimab is a recombinant human IgG1 monoclonal antibody that binds to a conserved epitope on the spike protein receptor binding domain of SARS-CoV-2. Sotrovimab does not compete with human ACE2 receptor binding. Sotrovimab is an investigational drug and is not currently approved for any indication.

Sotrovimab

<https://www.fda.gov/media/149532/download>



September 16, 2021

Eli Lilly and Company
Attention: Christine Phillips, PhD, RAC
Advisor Global Regulatory Affairs - US
Lilly Corporate Center
Drop Code 2543
Indianapolis, IN 46285

RE: Emergency Use Authorization 094

Dear Ms. Phillips:

On February 4, 2020, pursuant to Section 564(b)(1)(C) of the Act, the Secretary of the Department of Health and Human Services (HHS) determined that there is a public health emergency that has a significant potential to affect national security or the health and security of United States citizens living abroad, and that involves the virus that causes coronavirus disease 2019 (COVID-19).¹ On the basis of such determination, the Secretary of HHS on March 27, 2020, declared that circumstances exist justifying the authorization of emergency use of drugs and biological products during the COVID-19 pandemic, pursuant to Section 564 of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (the Act) (21 U.S.C. 360bbb-3), subject to terms of any authorization issued under that section.²

On February 9, 2021, the Food and Drug Administration (FDA) issued an Emergency Use Authorization (EUA) for emergency use of bamlanivimab and etesevimab administered together for the treatment of mild to moderate COVID-19 in adults and pediatric patients (12 years of age and older weighing at least 40 kg) with positive results of direct SARS-CoV-2 viral testing, and who are at high risk for progressing to severe COVID-19 and/or hospitalization. Bamlanivimab and etesevimab are neutralizing IgG1 monoclonal antibodies that bind to distinct but overlapping epitopes within the receptor binding domain of the spike protein of SARS-CoV-2. They are both investigational drugs and are not currently approved for any indication.

Bamlanivimab + Etesevimab

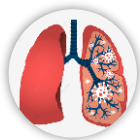
<https://www.fda.gov/media/145801/download>¹²



2. KHÁNG THỂ ĐƠN DÒNG KHÁNG SARS-CoV-2



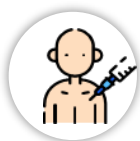
Các tiêu chí sử dụng KTĐD theo giấy phép sử dụng khẩn cấp (EUA)



Các tình trạng cụ thể khiến bệnh nhân có **nguy cơ tiến triển lâm sàng cao**



Có ít nhất một trong các **yếu tố nguy cơ cao**



Ngoài độ tuổi từ **12 trở lên**, không còn bất kỳ tiêu chí độ tuổi nào hạn chế việc sử dụng các chất này ở những bệnh nhân mắc các bệnh sau: bệnh hồng cầu hình liềm, rối loạn phát triển thần kinh, phụ thuộc vào công nghệ liên quan đến y tế, hen suyễn, bệnh tim mạch, tăng huyết áp và mãn tính bệnh phổi



2. KHÁNG THỂ ĐƠN DÒNG KHÁNG SARS-CoV-2



Các tiêu chí sử dụng KTĐD

Các yếu tố nguy cơ cao

Criteria for Identifying High Risk Individuals

The following medical conditions or other factors may place adults and pediatric patients (12 years of age and older weighing at least 40 kg) at higher risk for progression to severe COVID-19:

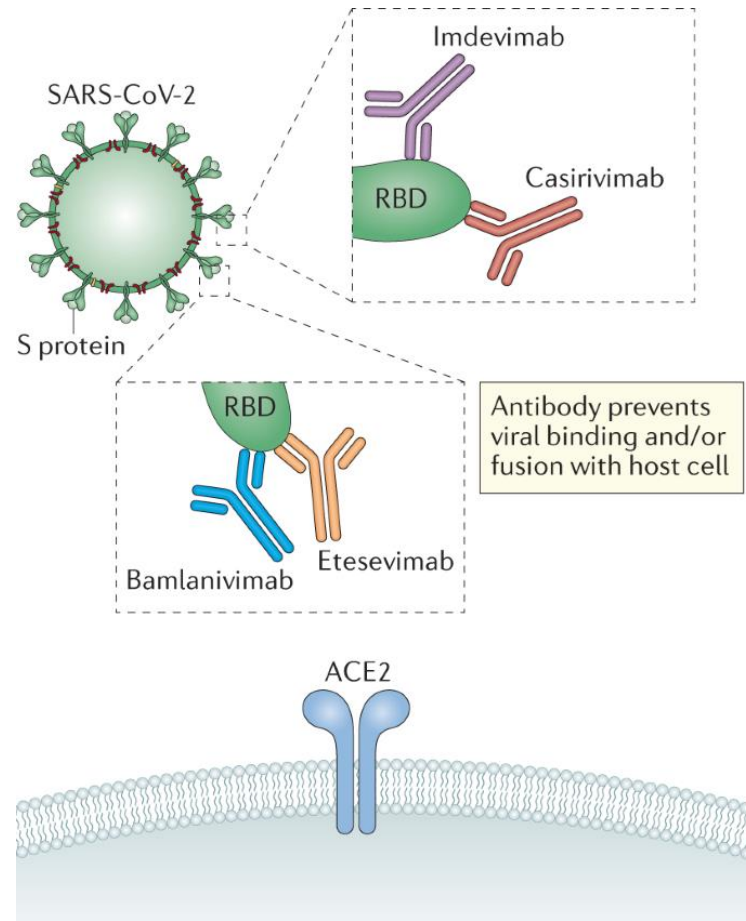
- Older age (for example age ≥ 65 years of age)
- Obesity or being overweight (for example, adults with BMI $> 25 \text{ kg/m}^2$, or if age 12-17, have BMI ≥ 85 th percentile for their age and gender based on CDC growth charts, https://www.cdc.gov/growthcharts/clinical_charts.htm)
- Pregnancy
- Chronic kidney disease
- Diabetes
- Immunosuppressive disease or immunosuppressive treatment
- Cardiovascular disease (including congenital heart disease) or hypertension
- Chronic lung diseases (for example, chronic obstructive pulmonary disease, asthma [moderate-to-severe], interstitial lung disease, cystic fibrosis and pulmonary hypertension)
- Sickle cell disease
- Neurodevelopmental disorders (for example, cerebral palsy) or other conditions that confer medical complexity (for example, genetic or metabolic syndromes and severe congenital anomalies)
- Having a medical-related technological dependence (for example, tracheostomy, gastrostomy, or positive pressure ventilation (not related to COVID-19))



2. KHÁNG THỂ ĐƠN DÒNG KHÁNG SARS-CoV-2

Cơ chế tác dụng

KTĐD liên kết với các epitope trong vùng liên kết thụ thể (RBD) của protein S, ức chế sự tương tác giữa SARS-CoV-2 với enzym chuyển đổi angiotensin 2 (ACE2), do đó ngăn chặn tế bào xâm nhập và nhiễm SARS-CoV-2





2. KHÁNG THỂ ĐƠN DÒNG KHÁNG SARS-CoV-2



Hiệu quả lâm sàng đối với các biến thể

<u>WHO Label</u>	<u>Pango Lineage</u>	<u>CDC Variant Class</u>	Notable Mutations	Bamlanivimab Plus Etesevimab		Casirivimab Plus Imdevimab		Sotrovimab	
				In Vitro Susceptibility ^a	Activity ^b	In Vitro Susceptibility ^a	Activity ^b	In Vitro Susceptibility ^a	Activity ^b
Alpha	B.1.1.7	VBM	N501Y	No change	Active	No change	Active	No change	Active
Beta	B.1.351	VBM	K417N, E484K, N501Y	Marked change	Unlikely to be active	No change ^c	Active	No change	Active
Gamma	P.1	VBM	K417T, E484K, N501Y	Marked change	Unlikely to be active	No change ^c	Active	No change	Active
Delta	B.1.617.2, non-AY.1/AY.2	VOC	L452R, T478K	No change	Active	No change	Active	No change	Active



2. KHÁNG THỂ ĐƠN DÒNG KHÁNG SARS-CoV-2



Hiệu quả lâm sàng đối với các biến thể

- Biến thể alpha: duy trì tính nhạy cảm trong ống nghiệm với các mAbs kháng SAR-CoV-2
- Biến thể beta: bao gồm các đột biến E484K và K417N làm giảm rõ rệt tính nhạy cảm trong ống nghiệm với BAM/ETE. Các nghiên cứu invitro cũng cho thấy biến thể beta đã làm giảm rõ rệt tính nhạy cảm với CAS, tuy nhiên CAS/IMD dường như vẫn giữ hoạt tính đối với biến thể này.
- Biến thể gamma: bao gồm các đột biến E484K và K417T làm giảm rõ rệt tính nhạy cảm trong ống nghiệm với BAM/ETE. Biến thể gamma cũng giảm tính nhạy cảm với CAS, tuy nhiên CAS/IMD dường như vẫn giữ hoạt tính đối với biến thể này. SOT dường như duy trì hoạt động chống lại biến thể gamma.
- Biến thể delta: duy trì tính nhạy cảm trong ống nghiệm với các mAbs kháng SAR-CoV-2



2. KHÁNG THỂ ĐƠN DÒNG KHÁNG SARS-CoV-2



Nguyên tắc điều trị

Chẩn đoán Phân loại mức độ	Người nhiễm không triệu chứng	Nhẹ	Trung bình	Nặng	Nguy kịch
		- SpO ₂ > 96% - Nhịp thở < 20 lần/phút	- SpO ₂ 94- 96% - Nhịp thở 20-25 lần/phút - Tồn thương trên XQ < 50% - Hoặc bệnh nhân COVID-19 mức độ nhẹ có bệnh lý nền, coi như mức độ trung bình.	- SpO ₂ < 94% - Nhịp thở > 25 lần/phút - Tồn thương trên XQ > 50%	- Bệnh nhân suy hô cần đặt nội khí quản thông khí xâm nhập hoặc - Bệnh nhân có sốc hoặc - Bệnh nhân có suy đa tạng
Favipiravir	Có ¹	Có ¹	Có ¹	Không	Không
Remdesivir	Không	Không	Có ²	Có	Không
Casirivimab 600 mg + Imdevimab 600 mg	Có ³	Có ³	Có ³	Không	Không
Bamlanivimab + Etesevimab	Không	Có	Có	Không	Không
Sotrovimab	Không	Có	Có	Không	Không



2. KHÁNG THỂ ĐƠN DÒNG KHÁNG SARS-CoV-2



Chỉ định – Chống chỉ định – Liều dùng – Chú ý

Hoạt chất	Chỉ định	Chống chỉ định	Liều dùng	Chú ý
Casirivimab 600 mg + Imdevimab 600 mg	- Bệnh khởi phát dưới 10 ngày với mức độ bệnh nhẹ đến trung bình và có nguy cơ tiến triển lên mức độ nặng.	Người dưới 40kg Trẻ em < 12 tuổi hoặc trẻ em dưới 40kg PNCT và cho con bú	Casirivimab 600 mg + Imdevimab 600 mg truyền tĩnh mạch một lần trong 30 phút. (có thể tiêm dưới da ¼ liều trên trong trường hợp không truyền được tĩnh mạch). +Thời gian điều trị: Dùng một liều duy nhất	WHO, FDA khuyến cáo Theo dõi 1 giờ sau khi kết thúc truyền
Bamlanivimab 700mg + Etesevimab 1400mg	- Chỉ định: Bệnh khởi phát dưới 10 ngày với mức độ bệnh nhẹ đến trung bình và có nguy cơ tiến triển lên mức độ nặng.	- Trẻ em < 12 tuổi - Cân nặng < 40kg	Thời gian điều trị: Dùng một liều duy nhất	FDA khuyến cáo: hướng dẫn sử dụng theo FDA Theo dõi 1 giờ sau khi kết thúc truyền
Sotrovimab	- Chỉ định: Bệnh khởi phát dưới 10 ngày với mức độ bệnh nhẹ đến trung bình và có nguy cơ tiến triển lên mức độ nặng.	- Trẻ em < 12 tuổi - Cân nặng < 40kg	+Sotrovimab 500 mg truyền tĩnh mạch một lần trong 30 phút. +Thời gian điều trị: Dùng một liều duy nhất	FDA khuyến cáo, Theo dõi 1 giờ sau khi kết thúc truyền



2. KHÁNG THỂ ĐƠN DÒNG KHÁNG SARS-CoV-2



Tác dụng không mong muốn

Quá mẫn

- 1 Các mAbs có thể gây phản ứng quá mẫn nghiêm trọng, bao gồm cả phản vệ
- 2 Nếu các dấu hiệu hoặc triệu chứng của phản ứng quá mẫn có ý nghĩa lâm sàng hoặc phản vệ xảy ra, ngay lập tức ngừng truyền IV và bắt đầu dùng thuốc và / hoặc chăm sóc hỗ trợ thích hợp
- 3 Các phản ứng liên quan đến truyền dịch được báo cáo bao gồm sốt, ớn lạnh, buồn nôn, nhức đầu, co thắt phế quản, hạ HA, phù mạch, kích ứng cổ họng, phát ban bao gồm mày đay, ngứa, đau cơ, chóng mặt, ...





2. KHÁNG THỂ ĐƠN DÒNG KHÁNG SARS-CoV-2



Tác dụng không mong muốn

Phản ứng tại chỗ tiêm khi dùng casirivimab/imdevimab **SC**



Bầm máu



Ban đỏ

Triệu chứng khác



Buồn nôn



Nôn mửa



Ngứa



Tiêu chảy



2. KHÁNG THỂ ĐƠN DÒNG KHÁNG SARS-CoV-2



Thận trọng



Mang thai

mAbs kháng SARS-CoV-2 có thể đi qua nhau thai nhưng vẫn chưa có dữ liệu cụ thể cho thai kỳ về việc sử dụng các mAbs này .

Không nên sử dụng mAbs kháng SARS-CoV-2 khi đang mang thai



Trẻ em

Không có đủ bằng chứng để Ban Hội thẩm khuyến nghị sử dụng hoặc chống lại việc sử dụng các mAbs này ở trẻ em mắc COVID-19 không nhập viện nhưng có nguy cơ cao mắc bệnh nặng và / hoặc nhập viện



3. Kháng thể đơn dòng ức chế IL-6



Có hai loại chất ức chế IL-6 FDA phê duyệt: **mAbs kháng thụ thể IL-6** (sarilumab, tocilizumab) và **mAbs kháng IL-6** (siltuximab)

Hội đồng hướng dẫn điều trị COVID-19 **khuyến cáo không nên** sử dụng liệu pháp mAb kháng IL-6 (**siltuximab**) để điều trị COVID-19, ngoại trừ trong thử nghiệm lâm sàng (**BI**)



3. Kháng thể đơn dòng ức chế IL-6



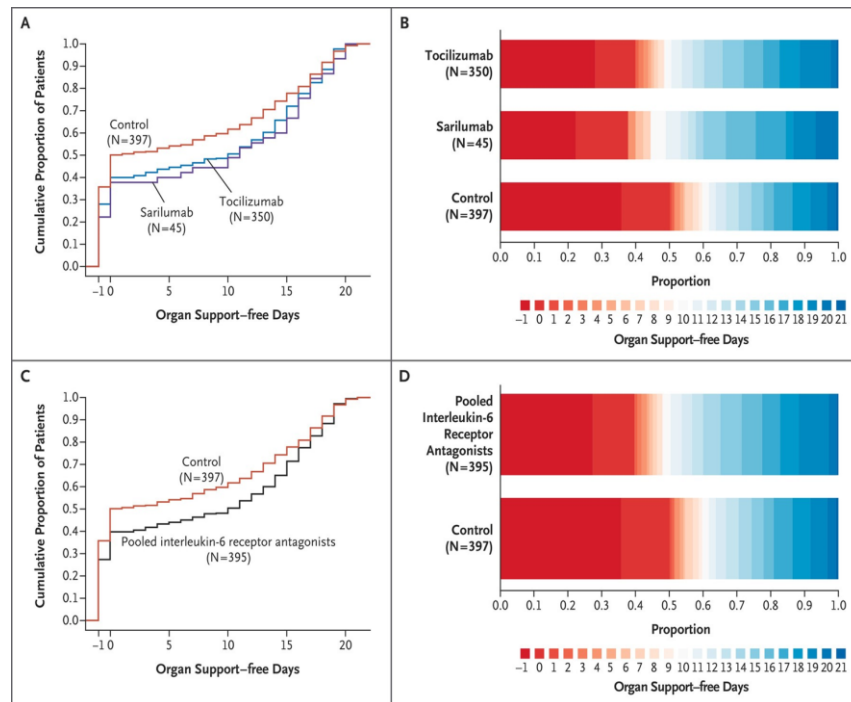
Thử nghiệm REMAP-CAP

Table 2. Primary and Secondary Outcomes.*

Outcome or Analysis	Tocilizumab (N=353)	Sarilumab (N=48)	Control (N=402)
Primary outcome			
Organ support-free days			
Median (IQR)	10 (-1 to 16)	11 (0 to 16)	0 (-1 to 15)
Adjusted odds ratio			
Mean	1.65±0.23	1.83±0.44	1
Median (95% credible interval)	1.64 (1.25 to 2.14)	1.76 (1.17 to 2.91)	1
Probability of superiority to control — %	>99.9	99.6	—
Subcomponents of organ support-free days			
In-hospital death — no./total no. (%)	98/350 (28)	10/45 (22)	142/397 (36)
Concurrent with tocilizumab randomization	—	—	127/353 (36)†
Concurrent with sarilumab randomization	—	—	19/63 (30)†
Median no. of days free of organ support in survivors (IQR)	14 (7 to 17)	15 (6 to 17)	13 (4 to 17)
Primary in-hospital survival			
Adjusted odds ratio			
Mean	1.66±0.31	2.25±0.96	1
Median (95% credible interval)	1.64 (1.14 to 2.35)	2.01 (1.18 to 4.71)	1
Probability of superiority to control — %	99.6	99.5	—
Secondary analysis of primary outcome			
Adjusted odds ratio			
Mean	1.68±0.24	1.84±0.44	1
Median (95% credible interval)	1.66 (1.26 to 2.18)	1.77 (1.18 to 2.90)	1
Probability of superiority to control — %	>99.9	99.6	—
Secondary analysis of primary in-hospital survival			
Adjusted odds ratio			
Mean	1.67±0.31	2.24±0.94	1
Median (95% credible interval)	1.65 (1.15 to 2.34)	2.00 (1.17 to 4.69)	1
Probability of superiority to control — %	99.6	99.4	—

* Plus-minus values are means ±SD. The primary analysis of organ support-free days and in-hospital death used data from all the patients enrolled in the trial who met coronavirus disease 2019 (Covid-19) severe state criteria and who underwent randomization within at least one domain (1928 patients), with adjustment for age, sex, time period, site, region, domain, intervention eligibility, and intervention assignment. Secondary analyses were restricted to patients enrolled in the Immune Modulation Therapy domain and any domains that have ceased recruitment (Corticosteroid and Covid-19 Antiviral domains) (1293 patients), with adjustment for age, sex, time period, site, region, domain, intervention eligibility, and intervention assignment. Definitions of outcomes are provided in the trial protocol. All models are structured such that a higher odds ratio is favorable.

† The numbers of patients do not sum to the numbers in the entire control group because at some sites, both tocilizumab and sarilumab were concurrently available as potential randomization assignments alongside control.

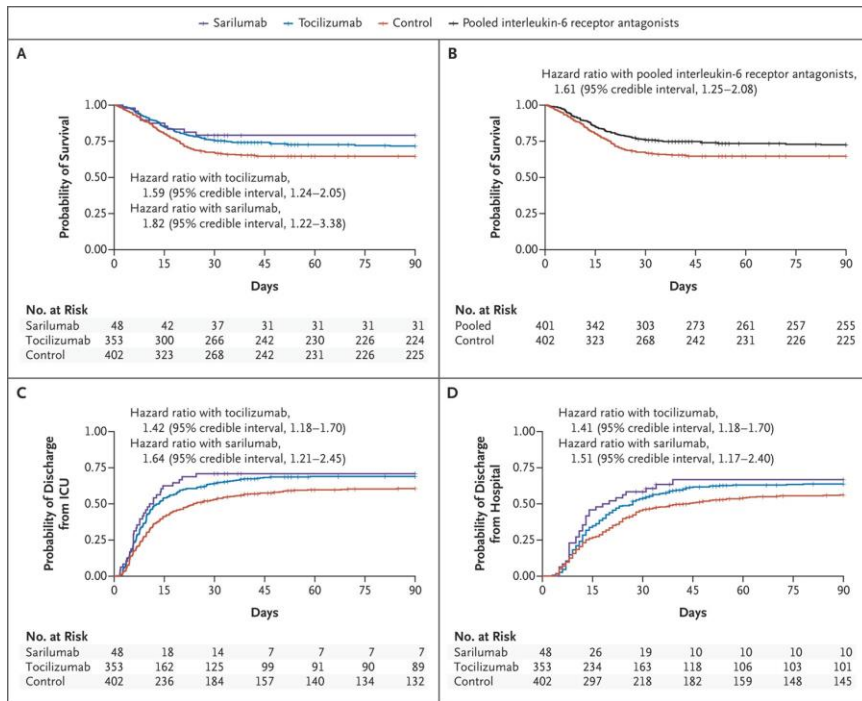




3. Kháng thể đơn dòng ức chế IL-6



Thử nghiệm REMAP-CAP



Ở những BN người lớn mắc Covid-19 nặng cần hỗ trợ tim mạch và hô hấp trong ICU, điều trị bằng thuốc kháng thụ thể IL-6 tocilizumab và sariluzumab cải thiện được các chỉ tiêu đánh giá bao gồm cả khả năng sống sót.



3. Kháng thể đơn dòng ức chế IL-6



Thử nghiệm RECOVERY

Thử nghiệm lâm sàng nền tảng, ngẫu nhiên, có đối chứng, nhãn mở

Mục tiêu: đánh giá hiệu quả của TCZ ở BN người lớn nhập viện với COVID-19 kèm giảm oxy máu và tình trạng viêm toàn thân

Thành phần tham gia thử nghiệm RECOVERY (nhập viện với dấu hiệu lâm sàng nghi ngờ hoặc đã xác định SAR-CoV-2 bằng xét nghiệm) ≥ 18 tuổi với bằng chứng lâm sàng của bệnh COVID-19 tiến triển được định nghĩa bởi: bão hòa oxy $< 92\%$ ở không khí phòng hoặc cần thở oxy và CRP ≥ 75 mg/L

Kết cục được đánh giá 28 ngày sau phân ngẫu nhiên

BN được phân ngẫu nhiên 2 nhóm (tỉ lệ 1:1) điều trị thường quy hoặc điều trị thường quy + TCZ tiêm IV với liều 400 - 800mg (tùy theo cân nặng)

RECOVERY



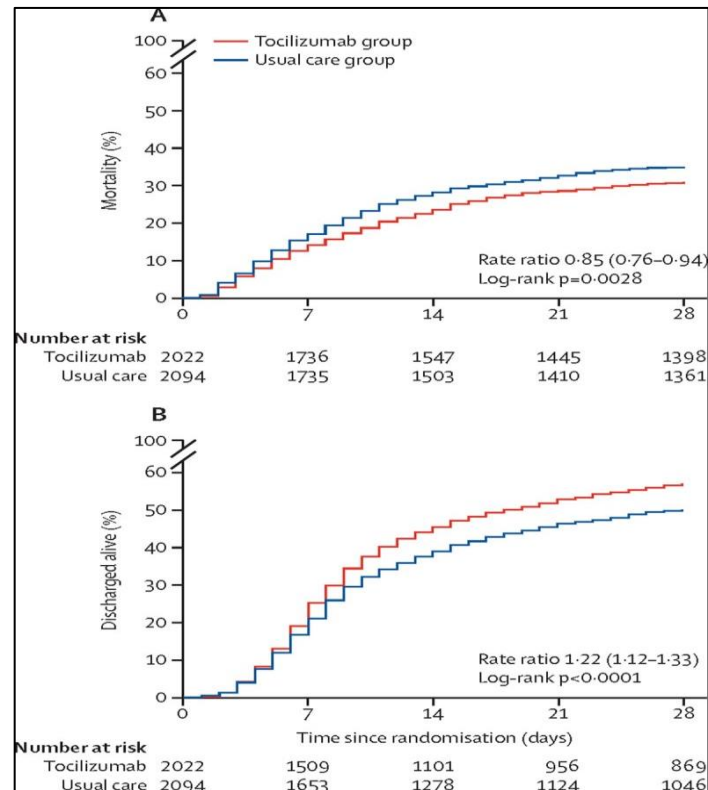
3. Kháng thể đơn dòng ức chế IL-6



Thử nghiệm RECOVERY

- Từ 23/4/2020 - 24/1/2021, 4116/21550 BN người lớn đăng ký tham gia thử nghiệm RECOVERY đã được đưa vào nhánh của TCZ, trong đó 3385 (82%) BN dùng corticosteroid toàn thân.
- 621/2022 (31%) BN được phân nhóm TCZ và 729/2094 (35%) BN được phân cho điều trị thường quy đã tử vong trong vòng 28 ngày
- Xác suất xuất viện trong 28 ngày là 57% ở nhóm TCZ so với 50% ở nhóm điều trị thường quy
- Ở những BN không cần thở máy xâm nhập ban đầu, TCZ làm giảm tiến triển đến thở máy xâm lấn hoặc tử vong (32% so với 45% ở nhóm chứng)

Ở những BN COVID-19 nhập viện với tình trạng thiếu oxy và viêm toàn thân, TCZ đã cải thiện khả năng sống sót và các kết cục lâm sàng khác. Những lợi ích này đã được nhìn thấy ở bất kể mức độ hỗ trợ hô hấp nào và bổ sung cho lợi ích của corticosteroid toàn thân





3. Kháng thể đơn dòng ức chế IL-6



Original Investigation

FREE

July 6, 2021

Association Between Administration of IL-6 Antagonists and Mortality Among Patients Hospitalized for COVID-19 A Meta-analysis

The WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group

Article Information

JAMA. 2021;326(6):499-518. doi:10.1001/jama.2021.11330



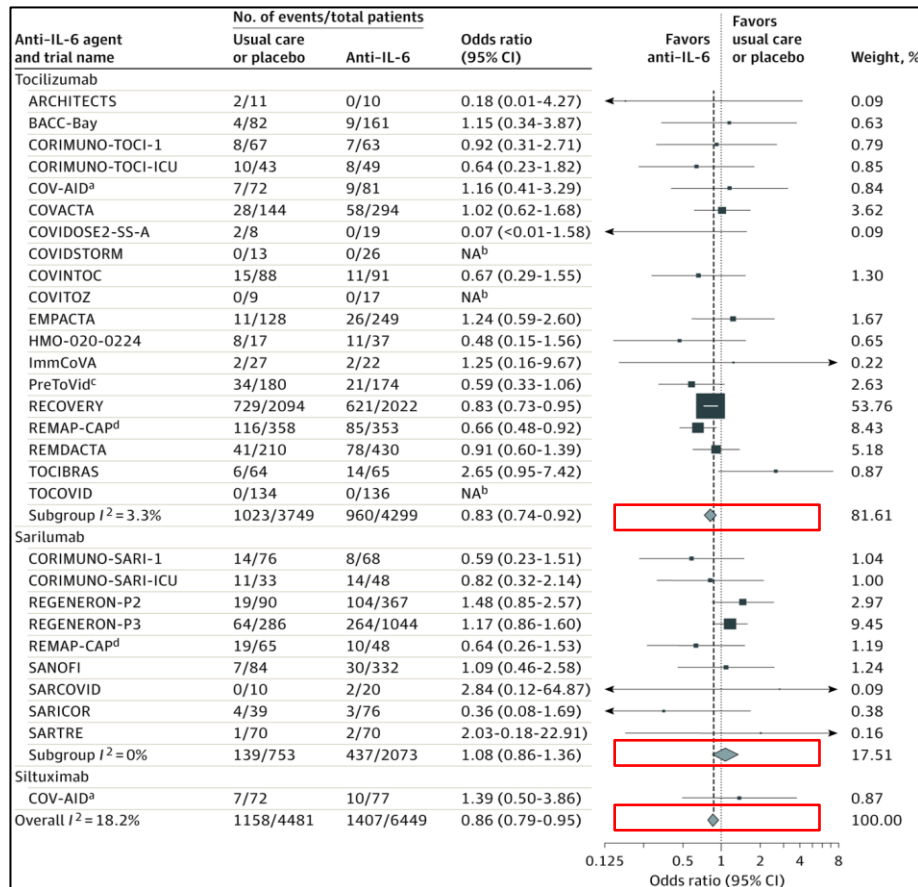
Phân tích tổng hợp dựa trên dữ liệu của 10930 bệnh nhân từ 27 thử nghiệm lâm sàng phân nhóm ngẫu nhiên sử dụng tocilizumab hoặc sarilumab so sánh với điều trị thường quy/giả dược



3. Kháng thể đơn dòng ức chế IL-6



Kết cục chính: Sử dụng thuốc đối kháng IL-6 giảm odds tử vong do mọi nguyên nhân trong 28 ngày so với điều trị thường quy hoặc giả dược ở những BN nhập viện do Covid-19 (OR=0,86).

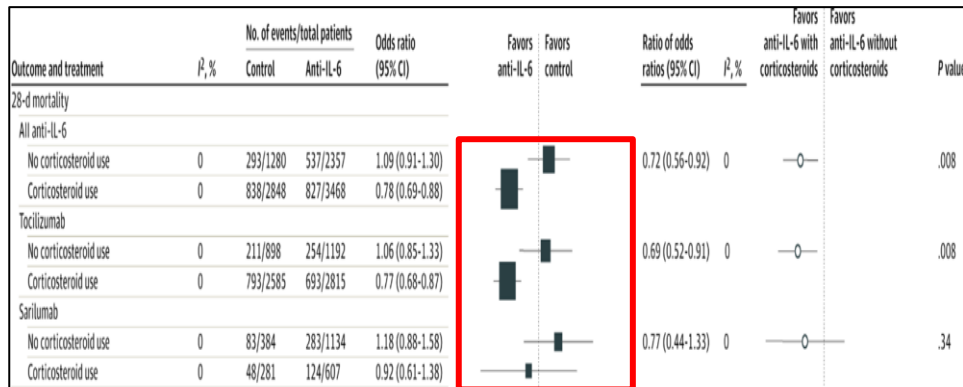




3. Kháng thể đơn dòng ức chế IL-6



Xem xét 2 phân nhóm: Nhóm điều trị corticoid ban đầu và nhóm không điều trị corticoid ban đầu thì **kết quả rõ ràng hơn ở nhóm có dùng corticoid từ khi ngẫu nhiên hóa so với nhóm không dùng corticoid.**

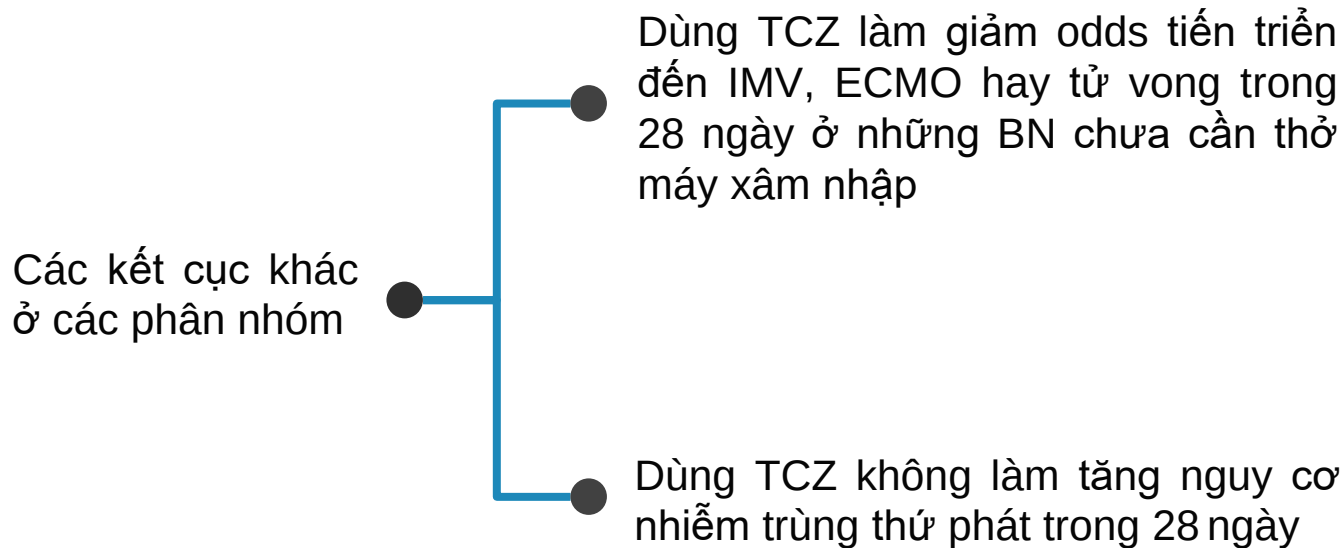


Xem xét mối liên quan giữa nhu cầu oxy và tử vong trong 28 ngày: **giảm tử vong trong 28 ngày rõ hơn ở nhóm BN không cần thở máy xâm nhập (IMV) từ khi ngẫu nhiên hóa.**

Table 2. Subgroup Analysis of 3 Outcomes by Treatment Group and Respiratory Support, Organ Support, Age, Sex, and C-Reactive Protein Level												
Subgroup	All anti-IL-6 agents				Tocilizumab				Sarilumab			
	No. of events/total patients				No. of events/total patients				No. of events/total patients			
	Anti-IL-6	Control	<i>P</i> , %	OR (95% CI)	Anti-IL-6	Control	<i>P</i> , %	OR (95% CI)	Anti-IL-6	Control	<i>P</i> , %	OR (95% CI)
28-d mortality												
Respiratory support at randomization												
Oxygen flow rate ≤ 15 L/min	277/2246	283/1708	0	0.81 (0.67-0.98)	232/1622	256/1407	0	0.82 (0.67-1.00)	41/583	27/301	0	0.74 (0.42-1.30)
Noninvasive ventilation	588/2209	544/1655	8	0.83 (0.72-0.96)	463/1684	505/1479	0	0.80 (0.68-0.93)	119/496	40/191	0	1.20 (0.78-1.84)
IMV or ECMO	496/1289	305/728	0	0.95 (0.78-1.16)	250/634	244/559	6	0.92 (0.72-1.17)	246/650	64/174	20	1.05 (0.74-1.50)



3. Kháng thể đơn dòng ức chế IL-6





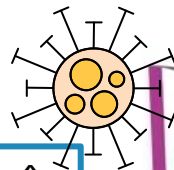
3. Kháng thể đơn dòng ức chế IL-6



Tocilizumab

Dựa trên các kết quả nói trên, trong hướng dẫn cập nhật của mình, WHO đã bổ sung phác đồ phối hợp thuốc ức chế IL-6 và corticosteroid trong điều trị các bệnh nhân nhiễm COVID-19 **nặng hoặc nguy kịch**. Khuyến cáo này nhận được sự đồng thuận của NIH và IDSA.

Ngày 24/6/2021, FDA đã ban hành EUA cho việc sử dụng **TCZ kết hợp với corticosteroid** ở người lớn và trẻ em ≥ 2 tuổi nhập viện mắc COVID-19 cần hỗ trợ oxy, thở máy xâm nhập hoặc không xâm nhập hoặc ECMO





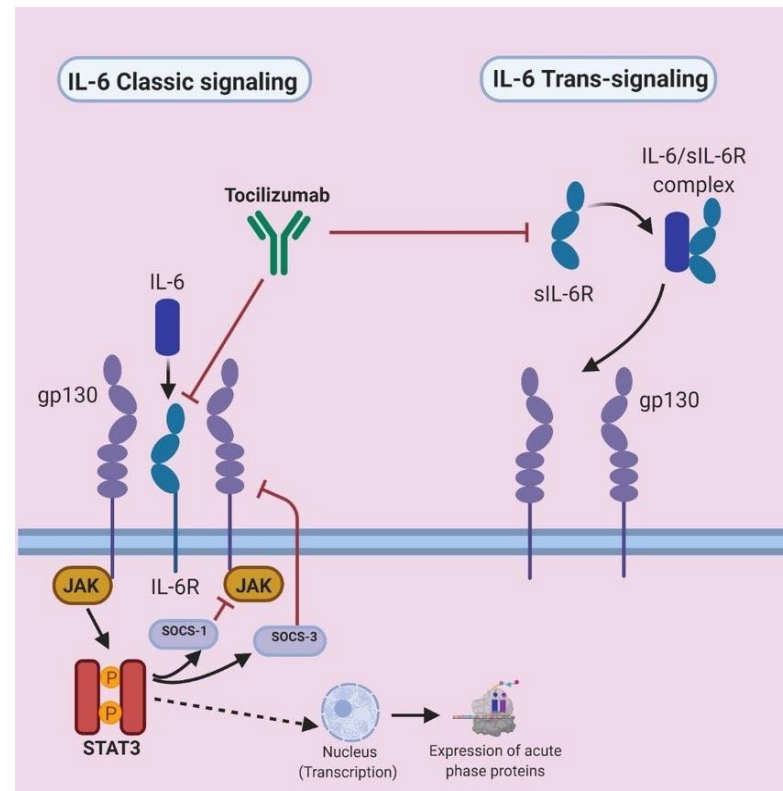
3. Kháng thể đơn dòng ức chế IL-6



Tocilizumab

Cơ chế tác dụng

TCZ ức chế IL-6 bằng cách gắn vào receptor IL-6 cố định màng (con đường cổ điển) và hòa tan (con đường xuyên tín hiệu)





3. Kháng thể đơn dòng ức chế IL-6



Chẩn đoán Phân loại mức độ	Người nhiễm không triệu chứng	Nhẹ	Trung bình	Nặng	Nguy kịch
Corticoid	Không	Không	Có ¹	Có ²	Có ³
Tocilizumab	Không	Không	Xem xét ⁴	Có ⁴	Không

Hoạt chất	Chỉ định	Chống chỉ định	Liều dùng	Chú ý
Tocilizumab	- BN COVID-19 điều trị nội trú nhập viện trong vòng 3 ngày, có suy hô hấp phải thở oxy, thở HFNC, hoặc thở máy không xâm nhập và có CRP ≥ 75 mg/L. - BN COVID-19 điều trị nội trú nhập viện trong vòng 24 giờ cần thở máy xâm nhập.	- BN suy giảm miễn dịch, BC trung tính $< 0,5$ G/L - Tăng enzym ALT > 5 lần giá trị giới hạn trên của khoảng giá trị bình thường - TC < 50 G/L	- Cân nặng ≥ 30 kg: 8 mg/kg, <u>truyền tĩnh mạch một lần</u> trong vòng 60 phút, liều tối đa 800 mg. - Cân nặng < 30 kg: 12mg/kg, <u>truyền tĩnh mạch một lần</u> trong vòng 60 phút. - Sau 8h nếu không cải thiện triệu chứng có thể dùng liều thứ 2.	- <u>Không dùng tocilizumab đơn độc, kết hợp dexamethaxone 6mg hoặc corticoid liều tương đương</u>



3. Kháng thể đơn dòng ức chế IL-6



Tocilizumab



Tác dụng không mong muốn

- Tăng men gan phụ thuộc liều
- Giảm BCTT hoặc giảm TC không phổ biến
- Nhiễm trùng thứ phát
- Nhiễm trùng nghiêm trọng: lao, NK hoặc nhiễm nấm đã được báo cáo

Cân nhắc khi mang thai

Các khuyến cáo hiện tại khuyên không nên sử dụng TCZ trong thai kỳ

Cân nhắc đối với trẻ em

Không có đủ bằng chứng để khuyến cáo hay chống lại việc sử dụng TCZ ở TE nhập viện với COVID-19



4. Tổng kết



KTDD kháng SAR-CoV-2: **Casirivimab/imdevimab, bamlanivimab/etesevimab** và **sotrovimab** điều trị COVID-19 mức độ **nhẹ đến trung bình** ở những bệnh nhân không nhập viện với SARS-CoV-2 đã được xác nhận là bệnh nhiễm trùng có nguy cơ cao tiến triển thành bệnh nặng hoặc nhập viện

KTDD kháng IL-6R: **Tocilizumab** sử dụng kết hợp với **corticosteroid** trong điều trị BN COVID-19 nội trú nhập viện trong vòng 3 ngày có suy hô hấp phải thở oxy, thở HFNC, hoặc thở máy xâm nhập và có $\text{CRP} \geq 75\text{mg/dl}$

Việc xác định bị nhiễm biến thể SARS-CoV-2 nào và đáp ứng miễn dịch ở BN COVID-19 có thể cho phép sử dụng KT đơn dòng thích hợp hơn

The background of the slide features a light blue gradient with various blue, semi-transparent molecular and virus-like structures. These structures include spheres connected by rods, and clusters of spheres with radiating lines, resembling chemical models or biological viruses. A solid blue horizontal band spans the middle of the slide, serving as a backdrop for the text.

Thanks

Do you have any questions?