

# Применение комбинации вируснейтрализующих моноклональных антител касиривимаба и имдевиимаба при легком и среднетяжелом течении COVID-19 у пациентов с высоким риском прогрессии. Результаты неинтервенционного наблюдательного исследования

М.С. Лебедкина<sup>1</sup>, Д.С. Фомина<sup>1,2</sup>, З.Ю. Мутвина<sup>1,3</sup>, У.А. Маркина<sup>1</sup>, П.О. Богомолов<sup>4,5</sup>, В.П. Чуланов<sup>2,6</sup>, М.А. Лысенко<sup>1,7</sup>, Е.И. Алексеева<sup>2,8</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница №52» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва, Россия;

<sup>4</sup>ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия;

<sup>5</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>6</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>7</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>8</sup>ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва, Россия

## Аннотация

**Цель.** Оценить эффективность и безопасность применения комбинации вируснейтрализующих моноклональных антител – МКА (касиривимаб и имдевиимаб) у пациентов с COVID-19 легкой и средней степени тяжести с высоким риском развития тяжелого течения COVID-19 на основе данных реальной клинической практики.

**Материалы и методы.** В неинтервенционное несравнительное наблюдательное исследование с первичным сбором проспективных данных включены 108 пациентов с COVID-19 легкой и средней степени тяжести (средний возраст – 61 год) с факторами риска развития тяжелого течения заболевания. Всем пациентам ( $n=108$ ) проводилась терапия комбинацией вируснейтрализующих МКА касиривимаб и имдевиимаб. Суммарная доза внутривенной однократной инфузии составила 1200 мг (по 600 мг каждого из препаратов).

**Результаты. Эффективность.** Показания к госпитализации к 7-му дню с момента введения МКА были у 0,9% ( $n=1$ ), к 14-му – 1,9% ( $n=2$ ), к 28-му дню – 0,9% пациентов, к пребыванию в отделении интенсивной терапии к 7-му дню – у 4,6% ( $n=5$ ), к 14-му – 0,9% ( $n=1$ ), к 28-му дню – 0,9% ( $n=1$ ) пациентов. В течение 28 дней наблюдения потребность в проведении искусственной вентиляции легких и экстракорпоральной мембранной оксигенации зарегистрирована у 2/108 (1,8%) пациентов. Летальных исходов, связанных непосредственно с COVID-19, в исследуемой когорте пациентов не зарегистрировано. **Безопасность.** К 28-му дню наблюдения нежелательных явлений, обусловленных терапией МКА, не зарегистрировано.

**Заключение.** Анализ результатов неинтервенционного наблюдательного исследования, обобщенный в данной статье, показал высокую эффективность и безопасность применения комбинации вируснейтрализующих МКА (касиривимаб и имдевиимаб) у пациентов с COVID-19 легкой и средней степени тяжести и наличием факторов риска развития тяжелого течения COVID-19 в реальных клинических условиях.

**Ключевые слова:** COVID-19, касиривимаб/имдевиимаб, эффективность, безопасность

**Для цитирования:** Лебедкина М.С., Фомина Д.С., Мутвина З.Ю., Маркина У.А., Богомолов П.О., Чуланов В.П., Лысенко М.А., Алексеева Е.И. Применение комбинации вируснейтрализующих моноклональных антител касиривимаба и имдевиимаба при легком и среднетяжелом течении COVID-19 у пациентов с высоким риском прогрессии. Результаты неинтервенционного наблюдательного исследования. Терапевтический архив. 2023;95(6):494–499. DOI: 10.26442/00403660.2023.06.202297

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Фомина Дарья Сергеевна** – канд. мед. наук, рук. Московского городского научно-практического центра аллергологии и иммунологии ГБУЗ «ГКБ №52», доц. каф. клинической иммунологии и аллергологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). Тел.: +7(495)870-36-07; e-mail: daria\_fomina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5083-6637

✉ **Daria S. Fomina.** E-mail: daria\_fomina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5083-6637

**Лебедкина Марина Сергеевна** – врач – аллерголог-иммунолог Московского городского научно-практического центра аллергологии и иммунологии ГБУЗ «ГКБ №52». ORCID: 0000-0002-9545-4720

**Marina S. Lebedkina.** ORCID: 0000-0002-9545-4720

**Мутвина Зинаида Юрьевна** – канд. мед. наук, врач-ревматолог, зав. ревматологическим отд-нием ГБУЗ «ГКБ №52», доц. каф. общей терапии, кардиологии и функциональной диагностики ФГБУ ДПО ЦГМА УД Президента РФ. ORCID: 0000-0001-5809-6015

**Zinaida Yu. Mutovina.** ORCID: 0000-0001-5809-6015

**Маркина Ульяна Алексеевна** – врач – аллерголог-иммунолог Московского городского научно-практического центра аллергологии и иммунологии ГБУЗ «ГКБ №52». ORCID: 0000-0002-6646-4233

**Ulyana A. Markina.** ORCID: 0000-0002-6646-4233

## Use of a combination of the virus-neutralizing monoclonal antibodies casirivimab and imdevimab for mild to moderate COVID-19 in patients at high risk of progression: Results of the non-interventional observational study

Marina S. Lebedkina<sup>1</sup>, Daria S. Fomina<sup>1,2</sup>, Zinaida Yu. Mutovina<sup>1,3</sup>, Ulyana A. Markina<sup>1</sup>, Pavel O. Bogomolov<sup>4,5</sup>, Vladimir P. Chulanov<sup>2,6</sup>, Mariana A. Lysenko<sup>1,7</sup>, Ekaterina I. Alexeeva<sup>2,8</sup>

<sup>1</sup>City Clinical Hospital №52, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Central State Medical Academy of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia;

<sup>4</sup>Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia;

<sup>5</sup>Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

<sup>6</sup>National Medical Research Center of Tuberculosis and Infectious Diseases, Moscow, Russia;

<sup>7</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

<sup>8</sup>National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia

### Abstract

**Aim.** To evaluate the efficacy and safety of a combination of virus-neutralizing monoclonal antibodies – MAB (casirivimab and imdevimab) in patients with mild to moderate COVID-19 with risk factors in real word settings.

**Materials and methods.** A non-interventional non-comparative observational study with primary prospective data collection included 108 patients with mild to moderate COVID-19 (mean age 61 years), who had risk factors for developing severe disease. All patients ( $n=108$ ) were treated with a combination of MAB casirivimab and imdevimab intravenous single infusion 1200 mg (600 mg of each component). The efficacy and safety of MAB were assessed at 7, 14, and 28 days after infusion.

**Results. Efficacy.** Indications for hospitalization by day 7 from the moment of MAB administration were in 0.9% ( $n=1$ ), by day 14 – in 1.9% ( $n=2$ ), by day 28 – in 0.9% of patients; to stay in the intensive care units by the 7th day – in 4.6% ( $n=5$ ), by the 14th day – in 0.9% ( $n=1$ ), by the 28th day – in 0.9% ( $n=1$ ) patients. During 28 days of follow up, the need for mechanical ventilation and extracorporeal membrane oxygenation was registered in 2/108 (1.8%) patients. There were no deaths directly related to COVID-19 in the assessed cohort of patients. **Safety.** By the 28th day of the follow up, no adverse effects due to MAB therapy were registered.

**Conclusion.** An analysis of the results of a non-interventional observational study summarized in this article showed the high efficacy and safety of virus-neutralizing MAB combination (casirivimab and imdevimab) in patients with mild to moderate COVID-19 with of risk factors for severe COVID-19 in real word settings.

**Keywords:** COVID-19, casirivimab/imdevimab, efficiency, safety

**For citation:** Lebedkina MS, Fomina DS, Mutovina ZYu, Markina UA, Bogomolov PO, Chulanov VP, Lysenko MA, Alexeeva EI. Use of a combination of the virus-neutralizing monoclonal antibodies casirivimab and imdevimab for mild to moderate COVID-19 in patients at high risk of progression: Results of a non-interventional observational study. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(6):494–499.

DOI: 10.26442/00403660.2023.06.202297

### Введение

В марте 2020 г. Всемирная организация здравоохранения объявила о пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19), этиологическим фактором которой является новый штамм коронавируса (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 – SARS-CoV-2). Одно из грозных клинических проявлений COVID-19 – развитие тяжелого острого респираторного синдрома [1]. По состоянию на

май 2023 г. во всем мире зарегистрировано более 676 млн случаев COVID-19 и более 6,8 млн летальных исходов, связанных с SARS-CoV-2 [2]. Для этого вируса характерна постоянная изменчивость вследствие случайных мутаций и рекомбинаций. Уже сегодня известны десятки вариантов вируса SARS-CoV-2, среди которых наибольшую опасность, по данным мировой и отечественной статистики, представляют так называемые «варианты, вызывающие обеспоко-

### Информация об авторах / Information about the authors

**Богомолов Павел Олегович** – канд. мед. наук, рук. отд-ния гепатологии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», доц. каф. пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0003-2346-1216

**Чуланов Владимир Петрович** – д-р мед. наук, проф., проф. каф. инфекционных болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), зам. дир. по научной работе и инновационному развитию ФГБУ НМИЦ ФПИ. ORCID: 0000-0001-6303-9293

**Лысенко Марьяна Анатольевна** – д-р мед. наук, глав. врач ГБУЗ «ГКБ №52», проф. каф. общей терапии фак-та дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0001-6010-7975

**Алексеева Екатерина Иосифовна** – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), зав. ревматологическим отд-нием ФГАУ «НМИЦ здоровья детей». ORCID: 0000-0002-3874-4721

**Pavel O. Bogomolov.** ORCID: 0000-0003-2346-1216

**Vladimir P. Chulanov.** ORCID: 0000-0001-6303-9293

**Mariana A. Lysenko.** ORCID: 0000-0001-6010-7975

**Ekaterina I. Alexeeva.** ORCID: 0000-0002-3874-4721

енность» (variant of concern – VOC согласно терминологии Всемирной организации здравоохранения). Помимо обычного кодирования некоторые новые варианты обозначаются буквами греческого алфавита с указанием страны происхождения. В разные периоды пандемии доминировали различные варианты SARS-CoV-2: «В.1.1.7 Альфа» (Великобритания), «В.1.351 Бета» и «В.1.1.529/В.1 Омикрон» (ЮАР), «P.1 Гамма» (Бразилия), «В.1.617.2/AY.3 Дельта» и «В.1.617.1/В.1.617.3 Каппа» (Индия), «В.1.427/В.1.429 Эпсилон» и «В.1.526 Йота» (США), «P.3 Тета» (Филиппины), «С.37 Лямбда» (Перу), «В.1.621/В.1.621.1 Мю» (Колумбия). В настоящее время во всем мире преобладает вариант Омикрон, впервые идентифицированный в ноябре 2021 г. После исходного появилось несколько подвариантов Омикрон: ВА.2, ВА.3, ВА.4 и ВА.5 [3].

Профилактика, диагностика и лечение COVID-19, а также контроль над распространением инфекции остаются в центре мер общественного здравоохранения, к которым относятся социальное дистанцирование, использование масок для лица и карантин на уровне страны или региона. Основным медикаментозным методом активной специфической профилактики COVID-19 признана вакцинация [4].

В 2020 г. с целью профилактики и лечения COVID-19 синтезированы вируснейтрализующие моноклональные антитела (МКА) к SARS-CoV-2. Препараты МКА представляют собой иммуноглобулины класса IgG1, которые связываются с перекрывающимися эпитопами рецептор-связывающего домена S-белка вируса, блокируют взаимодействие S-белка SARS-CoV-2 с ангиотензинпревращающим ферментом 2, что приводит к подавлению инфицирования клеток хозяина и останавливает репликацию вируса [5–7].

В настоящее время в мировой клинической практике для профилактики и лечения COVID-19 применяются однокомпонентные (сотривимаб, регданвимаб) и комбинированные (бамланвимаб и этесевимаб, касиривимаб и имдевимаб, цилгавимаб и тиксигевиимаб) препараты МКА к SARS-CoV-2 [5].

Одним из препаратов, рекомендованных для профилактики и лечения COVID-19, является комбинация касиривимаба и имдевимаба – искусственный «коктейль антител», состоящий из двух неконкурентных нейтрализующих человеческих антител IgG1, которые нацелены на рецептор-связывающий домен спайкового белка SARS-CoV-2, тем самым предотвращая проникновение вируса в клетки человека через рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2 [5–7].

Оценка эффективности и безопасности комбинации касиривимаба и имдевимаба проводилась в I–III фазе двойного слепого исследования, в которое включены амбулаторные (негоспитализированные) пациенты с COVID-19 легкой и средней степени тяжести [6, 7]. Результаты исследования показали достоверно более высокую вируснейтрализующую эффективность комбинации касиривимаба и имдевимаба в сравнении с плацебо. Однократное введение МКА в дозе как 1200, так и 2400 мг у амбулаторных пациентов с угрозой развития тяжелой степени COVID-19 обеспечивало уменьшение продолжительности клинических симптомов на 4 дня (в сравнении с плацебо в группе с приемом препарата в дозе как 1200, так и 2400 мг,  $p < 0,0001$ ), числа визитов к врачу – врача посетили 6% пациентов в группе плацебо и 3% в объединенной группе препарата (относительная разница 49%). Отмечено снижение риска госпитализации на 70,4% при введении МКА в дозе 1200 мг и на 71,3% – в дозе 2400 мг по сравнению с плацебо [6, 7].

Высокая эффективность комбинации касиривимаба и имдевимаба сочеталась с благоприятным профилем безопасности. Частота серьезных нежелательных явлений (НЯ) составила 1,1% в группе пациентов, получивших МКА в дозе 1200 мг, 1,3% – в дозе 2400 мг и 4% – в группе плацебо [6, 7].

Эффективность комбинации касиривимаба и имдевимаба также оценивалась в рамках исследования RECOVERY. Введение МКА происходило при одновременном назначении таких препаратов, как кортикостероиды (94% пациентов), ацетилсалициловая кислота (28%), колхицин (22%), барицитиниб (9%) и азитромицин (3%). Результаты исследования показали, что включение в схему лечения МКА обеспечило снижение летальности у госпитализированных серонегативных пациентов по сравнению с пациентами, которым оказывалась стандартная медицинская помощь. В течение 28 дней летальный исход зарегистрирован у 396 из 1633 (24%) пациентов, получивших комбинацию касиривимаба и имдевимаба, и у 451 из 1520 (30%) пациентов, которым проводилась стандартная противовирусная терапия (коэффициент частоты 0,80; 95% доверительный интервал – ДИ 0,70–0,91;  $p = 0,0010$ ) [8].

Учитывая доказанную эффективность и высокий профиль безопасности, 10 августа 2021 г. Минздравом России выдано разрешение на временное обращение партии «касиривиимаб + имдевимаб», а в феврале 2022 г. применение препаратов, созданных на основе искусственных МКА к SARS-CoV-2, в том числе комбинации касиривимаба и имдевимаба, впервые предложено в качестве этиотропной терапии COVID-19 в Российской Федерации [5].

В 2021 г. в России стартовало неинтервенционное сравнительное наблюдательное исследование по оценке эффективности и безопасности лечения нейтрализующими МКА (комбинация касиривимаба и имдевимаба) в условиях реальной клинической практики у пациентов с COVID-19 легкой и средней степени тяжести.

**Цель** – подтвердить эффективность и безопасность применения комбинации вируснейтрализующих МКА (касиривиимаб и имдевимаб) у пациентов с COVID-19 легкой и средней степени тяжести с высоким риском развития тяжелого течения COVID-19 на основе данных реальной клинической практики. В статье представлены результаты промежуточного анализа, проведенного на 28-й день терапии.

## Материалы и методы

В неинтервенционное наблюдательное исследование включены 108 пациентов в возрасте более 12 лет с COVID-19 легкой и средней степени тяжести и наличием факторов риска тяжелого течения заболевания.

Инфекция, вызванная SARS-CoV-2, подтверждена положительным результатом лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2 с применением метода амплификации нуклеиновых кислот или антигена SARS-CoV-2 с применением иммунохроматографического анализа. Для исследования использовались образцы отделяемого из носоглотки, носа, ротоглотки или образец слюны. Обследование проводилось менее чем за 72 ч до включения в клиническое исследование.

Критерии включения в исследование: отсутствие потребности в кислородотерапии, наличие высокого риска развития COVID-19 тяжелой степени течения, например возраст  $\geq 60$  лет, ожирение, заболевание сердечно-сосудистой системы, хроническая патология легких, сахарный диабет (СД) 1 и 2-го типов, хроническое заболевание почек, печени, применение иммунодепрессан-

**Таблица 1. Значения основных жизненно важных параметров на момент включения в исследование (n=108)****Table 1. Vital signs at the enrollment in the study (n=108)**

Параметр Значение	Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	Частота сердечных сокращений в мин	Статус оксигенации, %	Частота дыхания в мин	Температура, °С
Среднее	120,4	73,6	84,7	95,7	18,6	108
СО	10,3	7,8	14,5	1,8	1,2	37,2
95% ДИ	118,4–122,3	72,2–75,1	82,0–87,5	95,3–96,0	18,4–18,9	0,7
Минимально	100	50	52	90	16	37,0–37,3
Максимально	150	90	140	99	22	36
Медиана	120	70	84	96	18	39,6
IQR	14,2	10	15,2	2	2	36,9

Примечание. СО – среднее отклонение, IQR – межквартильный интервал.

тов (на фоне лечения онкологических заболеваний, ВИЧ, трансплантации органов, серповидно-клеточной анемии, талассемии и т.п.).

Критерии невключения в исследование: потребность в высокопоточной кислородной терапии или искусственной вентиляции легких (ИВЛ) в связи с тяжелым течением заболевания; проведение лечения COVID-19 неисследуемыми препаратами в рамках клинического исследования (препаратами вне стандартной терапии, включая препараты, содержащие МКА к COVID-19); гиперчувствительность к касиривимабу, имдевимабу или любому из вспомогательных веществ.

Данное исследование проведено после соответствующей этической экспертизы Советом по этике и получения первичного одобрения версии 1.0 протокола (от 09.12.2021) Независимым комитетом по этике ООО «Центр таргетной терапии» от 20.12.2021 (председатель А.О. Буеверов), Комитетом по этике ГБУЗ «ГКБ №52» от 13.12.2021 (председатель С.С. Андреев) на проведение исследования, а также его поправок – версия 2.0 (от 02.03.2022) Независимым комитетом по этике ООО «Центр таргетной терапии» от 27.04.2022 (председатель А.О. Буеверов), Комитетом по этике ГБУЗ «ГКБ №52» от 27.04.2022 (председатель С.С. Андреев) на проведение исследования.

Все пациенты подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Всем пациентам (n=108) по назначению лечащего врача проводилась терапия комбинированными МКА касиривимабом и имдевимабом в суммарной дозе 1200 мг (по 600 мг каждого из препаратов) путем внутривенной однократной инфузии в течение как минимум 60 мин.

Дополнительные обследования и сопутствующая терапия назначались лечащим врачом по схемам, принятым в конкретной медицинской организации, в рамках реальной клинической практики.

После введения препарата негоспитализированные пациенты находились под наблюдением с «телефонными визитами» на 7, 14, 28 и 90-й дни исследования.

Эффективность и безопасность МКА оценивались через 7, 14 и 28 дней с момента проведения инфузии путем мониторинга необходимости госпитализации, показаний к пребыванию в отделении интенсивной терапии (ОИТ), потребности в ИВЛ, наличия НЯ и летальных исходов.

В настоящей статье приведены данные, полученные с начала исследования до «телефонного визита» на 28-й день включительно, – результаты промежуточного анализа.

Для всех конечных точек оценки эффективности и безопасности применялись методы описательной статистики в виде частот для категориальных переменных и среднего значения, медианы, диапазона, среднего отклонения для непрерывных переменных.

## Результаты

В исследование включены 108 пациентов, из них 52,8% – мужчины. Медиана возраста составила 61 год (95% ДИ 56,9–63,2), минимальный возраст – 22 года, максимальный – 90 лет, 33/108 (30,5%) пациентов были в возрасте старше 70 лет.

У пациентов выявлены следующие факторы высокого риска развития COVID-19 тяжелой степени в порядке убывания частоты: гипертоническая болезнь (63,9%), ожирение (31,5%), почечная недостаточность (25%), хронические заболевания легких (24,1%), СД (23,1%), онкологические заболевания (13,9%), иммуносупрессия различного генеза (8,2%). Никогда не курили 92,6% пациентов.

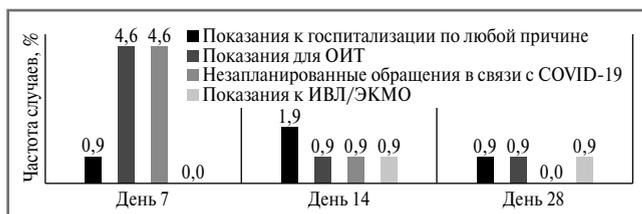
Исследование было мультицентровым: большинство – 106 (98%) пациентов – лечение комбинированным препаратом (касиривимаб и имдевимаб) получили на базе ГБУЗ «ГКБ №52», 2 пациента – в ООО «Центр таргетной терапии».

На момент включения в исследование жизненно важные показатели соответствовали удовлетворительному состоянию пациентов (табл. 1).

В течение 28 дней под наблюдением находились 107/108 пациентов. Один пациент в связи со смертью выбыл из исследования после 14 дней наблюдения. Анализ эффективности терапии комбинацией касиривимаба и имдевимаба показал, что показания к госпитализации к 7-му дню с момента введения МКА были у 0,9% (n=1), к 14-му – 1,9% (n=2), к 28-му дню – 0,9% (n=1) пациентов; показания к пребыванию в ОИТ к 7-му дню – у 4,6% (n=5), к 14-му – 0,9% (n=1), к 28-му дню – 0,9% (n=1) пациентов.

На 14 и 28-й день в ИВЛ нуждались 0,9% (n=1) больных. Летальных исходов, связанных непосредственно с COVID-19, в исследуемой когорте пациентов не зарегистрировано.

Показания для нахождения в ОИТ: на 7-й день наблюдения – проведение процедуры терапевтического плазмообмена по поводу COVID-19 – у 1 пациента (0,9%), к 14-му дню – проведение ИВЛ у 1 (0,9%) пациента, к 28-му дню – проведение экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) у 1 (0,9%) пациента (рис. 1).



**Рис. 1.** Динамика критериев эффективности применения комбинации касиривимаба и имдевимаба (частота случаев).

**Fig. 1.** Change of the effectiveness criteria for the casirivimab and imdevimab combination (incidence rate).

Анализ частоты незапланированного обращения за медицинской помощью в связи с COVID-19 показал, что в течение 1-й недели исследования обращения зарегистрированы в 4,6% ( $n=5$ ) случаев, в течение 2-й – в 0,9% ( $n=1$ ). К 28-му дню наблюдения незапланированные обращения за медицинской помощью не зарегистрированы.

До 28-го дня исследования не зафиксировано ни одного случая смерти, вызванной COVID-19. К 28-му дню наблюдения НЯ, обусловленных терапией МКА по мнению исследователей, не зарегистрировано. При этом у 4 (3,7%) пациентов имели место 6 серьезных НЯ (острый холецистит – 0,9%, сепсис – 0,9%, острое нарушение мозгового кровообращения – ОНМК – 0,9%, пневмоторакс – 0,9% и тромбоэмболия легочной артерии – 0,9%). Серьезные НЯ не были связаны с лекарственным поражением печени или лекарственной передачей возбудителя инфекционного заболевания. Летальный исход зарегистрирован у 1 (0,9%) пациента с ОНМК (табл. 2).

ОНМК, сепсис и смерть развились у 1 пациента 77 лет с высоким риском развития тяжелой формы COVID-19 в связи с сопутствующими СД и гипертонией. При поступлении у него отмечались субфебрильная температура и сатурация 95%. До 7-го дня наблюдения у больного возникли показания к нахождению в ОИТ, которые сохранялись до 14-го дня, далее пациент выбыл из исследования по причине летального исхода. У него зарегистрировано 3 серьезных НЯ: одно тяжелое – ОНМК и два угрожающих жизни – сепсис и смерть.

### Обсуждение

У большинства (81–92%) пациентов COVID-19 протекает в легкой форме без показаний для госпитализации [9, 10]. Несмотря на это, 1/2 больных даже с легким течением новой коронавирусной инфекции нуждаются в терапии кислородом по крайней мере 1 раз на протяжении всего периода заболевания [9].

У пациентов, включенных в исследование, зарегистрированы факторы высокого риска развития тяжелых/критических форм COVID-19 и их сочетаний (возраст  $\geq 60$  лет, ожирение, заболевание сердечно-сосудистой системы, хроническая патология легких, СД 1 и 2-го типов, хронические заболевания почек, печени, применение иммунодепрессантов и т.п.).

Несмотря на наличие факторов неблагоприятного прогноза, тяжелое течение COVID-19 с развитием дыхательной недостаточности, потребностью в проведении ИВЛ и ЭКМО в течение 28 дней наблюдения после проведения терапии комбинированным препаратом (касиривимаб и имдевимаб) зарегистрировано лишь у 2/108 (1,8%) пациентов, включенных в исследование. Необходимо отметить, что в

**Таблица 2.** НЯ. Сводная таблица ( $n=108$ )

**Table 2.** Adverse events. Summary table ( $n=108$ )

Класс систем и органов по системе MEDDRA (System Organ Class term)	Предпочтительный термин по системе MEDDRA (Preferred term)	Частота, абс. (%)
SOC 10018065 Общие расстройства и реакции в месте инъекции	PT 10011906 Смерть	1 (0,9)
SOC 10019805 Заболевания печени и желчевыводящих путей	PT 10008614 Острый холецистит	1 (0,9)
SOC 10021881 Инфекции и инвазии	PT 10040047 Сепсис	1 (0,9)
SOC 10029205 Расстройства нервной системы	PT 10008190 ОНМК	1 (0,9)
SOC 10038738 Заболевания дыхательных путей, грудной клетки и средостения	PT 10035759 Пневмоторакс PT 10037377 Легочная эмболия	2 (1,9)

интенсивной терапии до 7-го дня наблюдения нуждались 4,6% ( $n=5$ ) пациентов, но уже к 14-му дню их число уменьшилось до одного (0,9), что свидетельствует о высокой терапевтической эффективности препарата вируснейтрализующих МКА.

В ранее проведенном рандомизированном исследовании эффективности и безопасности терапии комбинацией касиривимаба и имдевимаба у госпитализированных пациентов с COVID-19 легкой, средней и тяжелой степени тяжести уровень смертности к 28-му дню достиг 19% [8]. В нашем исследовании ни одной смерти, связанной с COVID-19, не зарегистрировано, что, вероятно, связано с невключением пациентов с тяжелым течением заболевания.

Наряду с высокой эффективностью в проведенном нами исследовании показан благоприятный профиль безопасности терапии комбинацией касиривимаба и имдевимаба у пациентов с COVID-19 легкой и средней степени тяжести. По данным RECOVERY Collaborative Group, в течение первых 72 ч после введения препарата у 4% пациентов документированы лихорадка и внезапная гипотензия, у 2% – тромботические события, у 21% – ухудшение респираторного статуса. В нашем исследовании НЯ, связанных с инфузией касиривимаба и имдевимаба, не зарегистрировано [8].

### Заключение

Выводы текущего исследования, проводимого в условиях реальной клинической практики, соответствуют данным клинических испытаний комбинации препарата [6, 7]: доза 1200 мг у амбулаторных пациентов с угрозой развития тяжелой степени COVID-19 обеспечивала уменьшение продолжительности клинических симптомов на 4 дня, числа визитов к врачу – на 49%, снижение риска госпитализаций – на 70,4% по сравнению с плацебо.

Совокупные данные об эффективности и безопасности нейтрализующих МКА против SARS-CoV-2 свидетельствуют об их значимом положительном влиянии на течение заболевания и, как следствие, о снижении нагрузки на си-

стему здравоохранения. Быстрая диагностика и своевременное назначение лечения могут существенно снизить нагрузку на стационары в период пиков эпидемии, что позволит повысить качество и доступность оказания медицинской помощи больным, в том числе в ОИТ. Перспективным, на наш взгляд, также является профилактическое применение данного класса препаратов, особенно у иммунокомпроментированных пациентов [11].

Таким образом, анализ результатов неинтервенционного наблюдательного исследования, обобщенный в данной статье, показал высокую эффективность и безопасность применения комбинации вируснейтрализующих МКА (касирививаб и имдевиваб) у пациентов с COVID-19 легкой и средней степени тяжести с наличием факторов риска тяжелого течения COVID-19 в реальных клинических условиях.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the

conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Спонсором исследования является компания АО «Рош-Москва». Медикал-рейтинг был проведен компанией «Сайенсфайлз» при поддержке АО «Рош-Москва». АО «Рош-Москва» не несет ответственности за содержание статьи.

**Funding source.** The sponsor of the study is the company JSC "Roche-Moscow". The medical rating was conducted by "Sciencefiles" with the support of JSC "Roche-Moscow". The company JSC "Roche-Moscow" is not responsible for the content of the article.

**Соответствие принципам этики.** Протокол исследования был одобрен Независимым комитетом по этике ООО «Центр таргетной терапии» от 20.12.2021, Комитетом по этике ГБУЗ «ГКБ №52» от 13.12.2021, а его поправки – Независимым комитетом по этике ООО «Центр таргетной терапии» от 27.04.2022, Комитетом по этике ГБУЗ «ГКБ №52» от 27.04.2022. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

**Ethics approval.** The study was approved by the local ethics committee of the Independent Ethics Committee of LLC «Center of Target Therapy», 20.12.2021, Ethics Committee of City Clinical Hospital №52, 13.12.2021, and amendments – Independent Ethics Committee of LLC «Center of Target Therapy» 27.04.2022, Ethics Committee of City Clinical Hospital №52 from 27.04.2022. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

#### Список сокращений

ДИ – доверительный интервал  
ИВЛ – искусственная вентиляция легких  
МКА – моноклональное антитело  
НЯ – нежелательное явление  
ОИТ – отделение интенсивной терапии

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения  
СД – сахарный диабет  
ЭКМО – экстракорпоральная мембранная оксигенация  
Ig – иммуноглобулин

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Living with Covid19. NIHR Evidence. 2020. DOI:10.3310/themedreview\_41169
- COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). ArcGIS. Johns Hopkins University. Available at: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html> Accessed: 22.05.2023.
- Vitiello A, Ferrara F, Auti AM, et al. Advances in the Omicron variant development. *J Intern Med.* 2022;292(1):81-90. DOI:10.1111/joim.13478
- Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 13.01.2022 №8н «Об утверждении перечня медицинских противопоказаний к проведению профилактических прививок против новой коронавирусной инфекции COVID-19» (Зарегистрирован 17.01.2022 №66893). Режим доступа: <https://cdn.stopcoronavirus.ru/ai/doc/1229/attach/0001202201170016.pdf>. Ссылка активна на 29.06.2023 [Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 13.01.2022 №8н «Об утверждении перечня медицинских противопоказаний к проведению профилактических прививок против новой коронавирусной инфекции COVID-19» (Зарегистрирован 17.01.2022 №66893). Available at: <https://cdn.stopcoronavirus.ru/ai/doc/1229/attach/0001202201170016.pdf>. Accessed: 29.06.2023 (in Russian)].
- Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 17 от 14.12.2022. Режим доступа: <http://nasci.ru/?id=103858&download=1>. Ссылка активна на 29.06.2023 [Vremennye metodicheskie rekomendatsii «Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19)». Versiia 17 ot 14.12.2022. Available at: <http://nasci.ru/?id=103858&download=1>. Accessed: 29.06.2023 (in Russian)].
- EMA. EMA issues advice on use of REGN-COV2 antibody combination (casirivimab / imdevimab). European Medicines Agency. 2021. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-issues-advice-use-regn-cov2-antibody-combination-casirivimab-imdevimab>. Accessed: 30.05.2022.
- Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, et al. REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384(3):238-51. DOI:10.1056/NEJMoa2035002
- Abani O, Abbas A, Abbas F, et al. Casirivimab and imdevimab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet.* 2022;399:665-76. DOI:10.1016/S0140-6736(22)00163-5
- Shen Y, Zheng F, Sun D, et al. Epidemiology and clinical course of COVID-19 in Shanghai, China. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):1537-45. DOI:10.1080/22221751.2020.1787103
- Çelik I, Öztürk R. From asymptomatic to critical illness: decoding various clinical stages of COVID-19. *Turk J Med Sci.* 2021;51:3284-300. DOI:10.3906/sag-2107-137
- O'Brien MP, Forleo-Neto E, Musser BJ, et al. Subcutaneous REGEN-COV Antibody Combination to Prevent Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;385(13):1184-95. DOI:10.1056/NEJMoa2109682

Статья поступила в редакцию /  
The article received: 21.05.2023

