



**RГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

**Центр экономики и оценки технологий здравоохранения**

Отдел оценки технологий здравоохранения	Номер экспертизы и дата	Страница
	№ 382 от 23.08.2021 года	1 из 15

**Отчет оценки медицинской технологии – справочный обзор**

1. Название отчета	Casirivimab + imdevimab для лечения COVID-19
2. Авторы (должность, специальность, научное звание)	Жусупова Анар Еркиновна Магистр гуманитарных и социальных наук Главный специалист отдела ОТЗ РГП на ПХВ «РЦРЗ»
3. Заявитель	По запросу ДОМП МЗ РК
4. Заявление по конфликту интересов	Конфликт интересов отсутствует
5. Заявленные показания	- COVID-19 легкой и средней степени тяжести
6. Альтернативные методы Компараторы, применяемые в РК/	-

**Краткая информация о технологии**

Ronapreve® (коктейль из двух вируснейтрализующих моноклональных антител casirivimab и imdevimab) – экспериментальные внутривенные нейтрализующие моноклональные антитела человеческого иммуноглобулина G-1 с активностью против SARS-CoV-2. Два антитела связываются с не перекрывающимися эпигенетическими рецепторами связывающего домена спайкового белка вируса и блокируют проникновение вируса в клетки организма.<sup>1</sup> Доза Ronapreve®, рекомендуемая Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) – касиривимаб 600 мг плюс имдевимаб 600 мг, внутривенная инфузия.<sup>2</sup>

Ronapreve® (касиривимаб и имдевимаб) был разработан компанией Regeneron Pharmaceuticals Inc.<sup>3</sup>

**Резюме (результат экспертизы)**

Экспериментальный, комбинированный препарат касиривимаб и имдевимаб в настоящее время изучается для оценки клинической эффективности и возможности применения у амбулаторных пациентов с COVID-19 легкой и средней степени тяжести с высоким риском перехода в тяжелую степень.

<sup>1</sup> <https://bestpractice.bmjjournals.com/topics/ruru/3000201/pdf/3000201/%D0%9A%D0%BE%D1%80%D0%BE%D0%BD%D0%B0%D0%B0%D0%B2%D0%B8%D1%80%D1%83%D1%81%D0%BD%D0%B0%D1%8F%20%D0%B1%D0%BE%D0%BB%D0%B5%D0%B0%D0%BD%D0%BD%D0%BD%D1%8C%D2%02019%20%28COVID-19%29.pdf>

<sup>2</sup> <https://www.fda.gov/media/143894/download>

<sup>3</sup> <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-monoclonal-antibodies-treatment-covid-19>



**Центр экономики и оценки технологий здравоохранения**

<i>Отдел оценки технологий здравоохранения</i>	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	<i>№ 382 от 23.08.2021 года</i>	<i>2 из 15</i>

**Отчет оценки медицинской технологии – справочный обзор**

Ограничено количество исследований, представленные на текущий момент в основном доказательствами невысокого уровня свидетельствуют о том, что, применение касиривимаб и имдевимаб:

- снижает вирусную нагрузку от исходного уровня к 7-му дню, с более выраженным эффектом у пациентов, чей иммунный ответ еще не был запущен или которые имели высокую вирусную нагрузку на исходном уровне;
  - демонстрирует снижение количества госпитализаций на 2,2%, а также уменьшение посещений отделения неотложной помощи среди амбулаторных пациентов с фактором риска перехода в тяжелую форму коронавируса;
  - в качестве превентивной терапии снижает риск симптоматического COVID-19 на 81% и риск любой инфекции SARS-CoV-2 на 66% у контактных пациентов;
  - только среди серонегативных пациентов частота летальных исходов снижалась на 6% при применении препарата в сравнении с группой стандартного лечения.
  - препарат не влияет на снижение смертности в течение 29 дней наблюдения у амбулаторных пациентов с фактором риска перехода в тяжелую форму коронавируса в сравнении с плацебо.
  - не показал эффективность у госпитализированных пациентов или тех, которым требуется кислородотерапия и не разрешен для применения, у данной категории пациентов;
  - серьезных побочных явлений не выявлено, реакции в месте инъекции возникали примерно в 4–12% случаев. Связанные с инфузией реакции (приливы, гипертермия, одышка) возникали очень редко и при дозах выше разрешенных.
- Изучение международного опыта показало, что комбинация касиривимаб и имдевимаб:
- получила экстренное разрешение FDA и Европейского агентства по лекарственным средствам;
  - получила разрешение на применение Министерства здравоохранения Канады. FDA и Министерство здравоохранения Канады указывают на то, что потенциальные преимущества перевешивают потенциальные риски комбинированного лечения касиривимабом и имдевимабом.

Отсутствие высококачественных рандомизированных контролируемых клинических исследований, направленных на оценку клинической эффективности и безопасности касиривимаб и имдевимаб при лечении не госпитализированных пациентов с COVID-19 легкой и средней степени тяжести, не позволяет сделать убедительные выводы о клинической эффективности и безопасности данного препарата, что свидетельствует о необходимости дальнейших качественных исследований с большим количеством участников, а также в сравнении с другими тактиками лечения COVID-19.

Уровень доказательности – С.

**Список аббревиатур и сокращений**

BMJ – Британский медицинский журнал;

CADTH - Канадское агентство по лекарственным средствам и технологиям в области здравоохранения;



**Центр экономики и оценки технологий здравоохранения**

Отдел оценки технологий здравоохранения	Номер экспертизы и дата	Страница
	№ 382 от 23.08.2021 года	3 из 15

**Отчет оценки медицинской технологии – справочный обзор**

CHMP – Комитет по лекарствам для человека Европейского агентства по лекарственным средствам;

EMA - Европейское агентство по лекарственным средствам;

EUA – экстренное разрешение на применение Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США;

FDA - Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США;

IDSA – Американское общество инфекционных заболеваний;

NIH – Национальный институт здравоохранения США;

OR - отношение шансов;

ДИ – доверительный интервал;

ЕС – Европейский союз;

ИМТ – индекс массы тела;

ОР – относительный риск;

РКИ – рандомизированное контролируемое исследование;

СоЕ – скорость оседания эритроцитов;

США – Соединенные Штаты Америки.

## 1. Цель отчета

Цель отчета заключается в изучении эффективности и безопасности комбинированного препарата касиривимаб и имдевимаб при лечении пациентов с COVID-19.

## 2. Описание проблемы

COVID-19 – заболевание, вызванное новым штаммом коронавируса, связанного с тем же семейством вирусов, что и тяжелый острый респираторный синдром и некоторые типы простуды.

Вирус передается при прямом контакте с респираторными каплями инфицированного человека (образуются при кашле и чихании). Люди также могут заразиться от зараженных вирусами поверхностей, прикасаясь к ним. Вирус остается активным на поверхности в течение нескольких часов.

Симптомы могут включать высокую температуру, кашель и одышку. В более тяжелых случаях инфекция вызывает пневмонию или затруднение дыхания. Реже болезнь может привести к летальному исходу.<sup>4</sup>

*Варианты SARS-CoV-2, вызывающие озабоченность или интерес, и их чувствительность к моноклональным антителам против SARS-CoV-2*

В лабораторных исследованиях некоторые VoC CDC SARS-CoV-2 или представляющие интерес варианты (VoI), которые несут определенные мутации, заметно снизили восприимчивость к ряду методов лечения моноклональными антителами FDA EUA. Однако влияние этих мутаций на клиническую реакцию пациента на комбинации моноклональных антител против SARS-CoV-2 варьируется, как и пропорции этих вариантов в разных географических регионах.

<sup>4</sup> [https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/key-messages-and-actions-for-covid-19-prevention-and-control-in-schools-march-2020.pdf?sfvrsn=baf81d52\\_4](https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/key-messages-and-actions-for-covid-19-prevention-and-control-in-schools-march-2020.pdf?sfvrsn=baf81d52_4)



Центр экономики и оценки технологий здравоохранения

Отдел оценки технологий здравоохранения	Номер экспертизы и дата	Страница
	№ 382 от 23.08.2021 года	4 из 15

Отчет оценки медицинской технологии – справочный обзор

Некоторые из ключевых вариантов, которые были идентифицированы:

- *Вариант альфа (B.1.1.7)*: этот VoC сохраняет чувствительность *in vitro* ко всем моноклональным антителам против SARS-CoV-2, которые в настоящее время доступны через EUA.
- *Бета-вариант (B.1.351)*: этот VoC включает мутации E484K и K417N, которые приводят к заметному снижению чувствительности *in vitro* к бамланивимабу и этесевимабу. Исследования *in vitro* также предполагают, что этот вариант заметно снижает чувствительность к касиривимабу и имдевимабу, хотя комбинация касиривимаб и имдевимаб, по-видимому, сохраняет активность;
- *Вариант гамма (P.1)*: этот VoC включает мутации E484K и K417T, которые приводят к заметному снижению чувствительности *in vitro* к бамланивимабу и этесевимабу. Этот вариант также имеет пониженную чувствительность к касиривимаб и имдевимаб, хотя комбинация касиривимаб и имдевимаб сохраняет активность;
- *Вариант Delta (B.1.617.2)*: это преобладающий VoC в США. Вариант Delta содержит мутацию L452R, которая приводит к умеренному снижению чувствительности *in vitro* к комбинации бамланивимаба и этесевимаба, хотя клинические последствия этого открытия полностью не известны. Сотровимаб и касиривимаб плюс имдевимаб, по-видимому, сохраняют активность.
- *Вариант Эпсилон (B.1.429 / B.1.427)*: этот VoI (также называемый 20C / CAL.20C) включает мутацию L452R. Наблюдается умеренное снижение чувствительности *in vitro* к комбинации бамланивимаба и этесевимаба, хотя клинические последствия этого открытия до конца не известны. Сотровимаб и касиривимаб плюс имдевимаб сохраняют активность.
- *Вариант йоты (B.1.526)*: этот VoI включает мутацию E484K и связан со сниженной чувствительностью *in vitro* к комбинации бамланивимаба и этесевимаба, хотя клинические последствия этого открытия полностью не известны. Исследования *in vitro* показывают, что мутация E484K может снижать восприимчивость к касиривимаб и имдевимаб, хотя комбинация касиривимаб и имдевимаб сохраняет активность; Сотровимаб также сохраняет активность.<sup>5</sup>

## 2.1. Эпидемиологические данные, бремя заболевания (заболеваемость, распространенность и т.д.) в мире, в Казахстане

По статистическим данным, представленным Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), по состоянию на 17 августа 2021 года всего 207 784 507

<sup>5</sup> Reference <https://www.idsociety.org/globalassets/idsa/practice-guidelines/covid-19/treatment/figure-02.pdf>

1. U.S. Food and Drug Administration. Fact Sheet for Health Care Providers: Emergency Use Authorization (EUA) of Bamlanivimab and Etesevimab. Available at: <https://www.fda.gov/media/145808/download>. Accessed 13 June 2021.

2. U.S. Food and Drug Administration. Fact Sheet for Health Care Providers: Emergency Use Authorization (EUA) of Casirivimab and Imdevimab. Available at: <https://www.fda.gov/media/143894/download>. Accessed 13 June 2021.

3. U.S. Food and Drug Administration. Fact Sheet for Health Care Providers: Emergency Use Authorization (EUA) of Sotrovimab. Available at: <https://www.fda.gov/media/149535/download>. Accessed 13 June 2021



Центр экономики и оценки технологий здравоохранения

Отдел оценки технологий здравоохранения	Номер экспертизы и дата	Страница
	№ 382 от 23.08.2021 года	5 из 15

**Отчет оценки медицинской технологии – справочный обзор**

подтвержденных случаев, 4 370 424 случая смерти в мире. Наибольшее количество подтвержденных случаев в США (36 547 639), за ними следуют Индия (32 250 679) и Бразилия (20 364 099).<sup>6</sup>

В Казахстане по состоянию на 18 августа 2021 года всего подтвержденных случаев COVID-19 – 708 379, летальных исходов – 7 867, выздоровевших – 585 298.<sup>7</sup>

## 2.2. Описание технологии (описание, показания, противопоказания, срок эксплуатации, побочные явления, ограничения)

Нейтрализующие антитела, направленные на рецептор-связывающий домен спайкового белка SARS-CoV-2, были оценены как профилактические и терапевтические средства от COVID-19. На животных моделях есть доказательства того, что терапия антителами может более быстро снижать вируспную нагрузку в верхних и нижних дыхательных путях инфицированных животных, что приводит к уменьшению вирусной патологии. Кроме того, опосредованное антителами усиление заболевания не было обнаружено в моделях на животных, но это потенциальное явление следует тщательно отслеживать в будущих исследованиях.

Потенциальные преимущества нейтрализующих антител включают способность стандартизировать степень нейтрализующей активности и возможность обеспечения защиты быстрее, чем при иммунных ответах, индуцированных вакциной (которые обычно занимают несколько недель).

Лечение антителами оценивалось и продолжает оцениваться как у госпитализированных, так и у амбулаторных пациентов. Для амбулаторных пациентов существуют логистические проблемы, поскольку инфраструктура для введения внутривенных (IV) инфузий не существует в большинстве амбулаторных учреждений.

Также могут возникнуть опасения по поводу распространения инфекции при внутривенном введении инфузий в клиниках. Однако доступны варианты подкожного или внутримышечного введения. Рекомендуется внутривенное вливание. Подкожная инъекция является альтернативным способом введения, когда внутривенная инфузия невозможна и может привести к отсрочке лечения.<sup>8-9</sup>

По состоянию на начало июня 2021 года FDA выпустило четыре разрешения на экстренное использование для нейтрализации терапии моноклональными антителами:

9 ноября 2020 г. FDA выпустило разрешение на экстренное использование бамланивимаба (отозвано 16 апреля 2021 г.),

21 ноября 2020 г. для комбинации **касиривимаб и имдевимаб**

<sup>6</sup> <https://covid19.who.int/>

<sup>7</sup> <https://www.worldometers.info/coronavirus/country/kazakhstan/>

<sup>8</sup> Jiang, S., Zhang, X., Yang, Y. et al. Neutralizing antibodies for the treatment of COVID-19. *Nat Biomed Eng* **4**, 1134–1139 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41551-020-00660-2> <https://www.nature.com/articles/s41551-020-00660-2#citeas>

<sup>9</sup> Taylor, P.C., Adams, A.C., Hufford, M.M. et al. Neutralizing monoclonal antibodies for treatment of COVID-19. *Nat Rev Immunol* **21**, 382–393 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00542-x>



**Центр экономики и оценки технологий здравоохранения**

<b>Отдел оценки технологий здравоохранения</b>	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	<i>№ 382 от 23.08.2021 года</i>	<i>6 из 15</i>

**Отчет оценки медицинской технологии – справочный обзор**

9 февраля 2021 г. для бамланивимаба и этесевимаба и 26 мая 2021 г. для сотовимаба.<sup>10</sup>

**Критерии использования моноклональных антител против SARS-CoV-2 в рамках разрешений на использование в экстренных случаях:**

Сила доказательств использования моноклональных антител против SARS-CoV-2 варьируется в зависимости от факторов, которые подвергают пациентов высокому риску прогрессирования до тяжелой формы COVID-19 и/или госпитализации. Рекомендации по лечению основаны на следующих критериях FDA EUA.

Заболевания или другие факторы, которые были представлены в клинических испытаниях, в которых оценивали моноклональные антитела против SARS-CoV-2

- Возраст  $\geq 65$  лет (**AIIa**)
- Ожирение (ИМТ  $> 30$ ) (**AIIa**)
- Диабет (**AIIa**)
- Сердечно-сосудистые заболевания (включая врожденные пороки сердца) или гипертонию (**AIIa**)
  - Хронические заболевания легких (например, хроническая обструктивная болезнь легких, астма средней и тяжелой степени, интерстициальном заболевание легких, муковисцидоз, легочная гипертензия) (**AIIa**).

Другие условия или факторы, которые не были отражены в клинических испытаниях, но считаются факторами риска развития тяжелой формы COVID-19 Центрами по контролю и профилактике заболеваний

- **Иммунодефицитное** состояние или иммуносупрессивное лечение (**BIII**). Многие эксперты настоятельно рекомендуют терапию для пациентов с этими состояниями, несмотря на их ограниченное участие в клинических исследованиях.
- Избыточный вес (ИМТ 25–30) как единственный фактор риска (**BIII**)
- Хроническая болезнь почек (**BIII**)
- Беременность (**BIII**)
- Серповидно-клеточная анемия (**BIII**)
- Расстройства первого развития (например, церебральный паралич) или другие состояния, которые усложняют медицину (например, генетические или метаболические синдромы и тяжелые врожденные аномалии) (**BIII**)
- Медицинская технологическая зависимость (например, трахеостомия, гастростомия или вентиляция с положительным давлением, не связанная с COVID-19) (**BIII**)\*

\* Уровень рекомендаций: A = Сильные; B = Умеренные; C = Необязательные

**Оценка доказательств:**

I = Одно или несколько рандомизированных исследований без существенных ограничений; IIa = Другие рандомизированные исследования или анализы подгрупп рандомизированных исследований;

IIb = Неслучайные исследования или когортные наблюдения;

III = Мнение экспертов

<sup>10</sup> <https://www.idsociety.org/covid-19-real-time-learning-network/therapeutics-and-interventions/monoclonal-antibodies/>



**Центр экономики и оценки технологий здравоохранения**

Отдел оценки технологий здравоохранения	Номер экспертизы и дата	Страница
	№ 382 от 23.08.2021 года	7 из 15

**Отчет оценки медицинской технологии – справочный обзор**

Важно отметить, что вероятность развития тяжелой формы COVID-19 увеличивается, когда у человека есть несколько состояний высокого риска или сопутствующих заболеваний. Другие факторы (например, раса или этническая принадлежность) или медицинские условия также могут подвергать отдельных пациентов высокому риску прогрессирования COVID-19 в тяжелую форму.<sup>11</sup>

**FDA EUA не разрешает использование моноклональных антител против SARS-CoV-2 для следующих пациентов:**

- госпитализированных из-за COVID-19,
- тем, кому требуется кислородная терапия из-за COVID-19, или
- находящихся на хронической кислородной терапии из-за сопутствующей патологии, не связанной с COVID-19, и которым требуется увеличение расхода кислорода по сравнению с исходным уровнем из-за COVID-19.<sup>12</sup>

### **3. Клинический обзор**

Для проведения систематического поиска использовались следующие ключевые слова: “tropargeve” OR “casirivimab and imdevimab” OR “REGN-COV2” AND “COVID-19”.

Поиск проводился в базах данных PubMed, Cochrane Library, CADTH, UpToDate и Google Scholar. При поиске ограничительные фильтры не использовались.

#### **3.2. Результаты по клинической эффективности и безопасности, сравнительный анализ.**

В РКИ фазы III оценивалась однократная инфузия либо 1200 мг, либо 2400 мг касиривимаб и имдевимаб не госпитализированным участникам с COVID-19 легкой и средней степени тяжести. В первоначальную fazу этого исследования были включены участники без факторов риска прогрессирования тяжести заболевания; однако 1040 участников были удалены после рандомизации и не анализировались, поскольку у них не было факторов риска прогрессирования тяжести заболевания. На измененной fazе этого исследования все участники были с подтвержденными факторами риска развития тяжелого заболевания. Среди амбулаторных пациентов с хотя бы одним фактором риска развития тяжелого заболевания не было различий в 29-дневной смертности у лиц, получавших касиривимаб и имдевимаб, по сравнению с отсутствием касиривимаб и имдевимаб в дозе 1200 мг (ОР: 1,02; 95% ДИ: 0,06, 16,20; низкая СоE). Тем не менее, относительный риск госпитализации был ниже у лиц, получавших касиривимаб и имдевимаб в дозе 1200 мг (ОР: 0,27; ДИ: 0,11, 0,65; умеренная СоE).<sup>13</sup>

<sup>11</sup> NIH. COVID-19 Treatment Guidelines. General Management of Nonhospitalized Patients With Acute COVID-19. Last Updated: July 8, 2021.

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/management/clinical-management/nonhospitalized-patients--general-management/>

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/management/clinical-management/nonhospitalized-adults--therapeutic-management/>

[https://files.covid19treatmentguidelines.nih.gov/guidelines/section/section\\_141.pdf](https://files.covid19treatmentguidelines.nih.gov/guidelines/section/section_141.pdf)

<sup>12</sup> <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/anti-sars-cov-2-antibody-products/anti-sars-cov-2-monoclonal-antibodies/>

<sup>13</sup> <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>



**Центр экономики и оценки технологий здравоохранения**

Отдел оценки технологий здравоохранения	Номер экспертизы и дата	Страница
	№ 382 от 23.08.2021 года	8 из 15

**Отчет оценки медицинской технологии – справочный обзор**

Использование касиривимаб и имдевимаб в качестве постконтактной профилактики подтверждается результатами двойного слепого рандомизированного исследования O'Brien M.P. et al. Среди 1500 участников, которые были в домашнем контакте с SARS-CoV-2, прием касиривимаб и имдевимаб в течение 96 часов после положительного теста индексного случая снизил риск симптоматического COVID-19 на 81% (скорректированное отношение шансов 0,17,  $p <0,0001$ ) и риск любой инфекции SARS-CoV-2 на 66% (скорректированный OR 0,31,  $p <0,0001$ ).

Реакции в месте инъекции возникали примерно в 4–12% случаев и были нетяжелыми. Связанные с инфузией реакции (например, приливы, гипертермия, одышка) возникали очень редко и при дозах выше разрешенных. Ожидается, что мутации в варианте Delta не влияют на противовирусную активность касиривимаб и имдевимаб.<sup>14</sup>

Рекомендация по использованию более низкой дозы касиривимаб и имдевимаб 600 мг плюс 600 мг внутривенно основана на результатах фазы 3 исследования R10933-10987-COV-2067 (идентификатор *ClinicalTrials.gov* NCT04425629). Это исследование представляет собой двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование с участием амбулаторных пациентов с COVID-19 от легкой до умеренной степени тяжести. Модифицированный полный набор для анализа включал участников в возрасте  $\geq 18$  лет, у которых был положительный результат полимеразной цепной реакции SARS-CoV-2 при рандомизации и у которых был один или несколько факторов риска прогрессирования до тяжелой формы COVID-19. Первичный исход госпитализации в связи с COVID-19 или смерти от любой причины был зарегистрирован у 7 из 736 участников (1,0%) в группе касиривимаб и имдевимаб 600 мг плюс 600 мг внутривенно и у 24 из 748 участников (3,2%) в группе плацебо ( $P=0,0024$ ), что демонстрирует абсолютное снижение на 2,2% и относительное снижение количества госпитализаций или смертей на 70% среди реципиентов касиривимаб и имдевимаб по сравнению с получателями плацебо. Эти результаты сопоставимы с результатами, наблюдаемыми для внутривенных инфузий касиривимаб плюс имдевимаб 1200 мг и 1200 мг. Первичный исход госпитализации в связи с COVID-19 или смерти от любой причины был зарегистрирован у 18 из 1355 пациентов (1,3%), получавших касиривимаб и имдевимаб 1200 мг плюс 1200 мг внутривенно, по сравнению с 62 из 1341 пациента (4,6%), получавших плацебо. ( $P <0,0001$ ). Эти данные представляют собой абсолютное снижение на 3,3% и относительное сокращение случаев госпитализации или смерти на 71% среди пациентов, получавших эту дозу касиривимаб и имдевимаб.<sup>15</sup>

В исследовании RECOVERY госпитализированные пациенты с COVID-19 были рандомизированы для получения стандартного лечения с применением касиривимаб 4000 мг плюс имдевимаб 4000 мг внутривенно или только стандартного лечения. Не было различий в 28-дневной смертности от всех причин между группой касиривимаб и имдевимаб и группой стандартной медицинской помощи; 944 из 4839 пациентов (20%) в группе касиривимаб и имдевимаб умерли по сравнению с 1026 из 4946 пациентов (21%) в группе стандартной медицинской помощи (соотношение частот 0,94; 95% ДИ 0,86–1,03;  $P=$

<sup>14</sup> <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.06.14.21258567v1.full-text>

<sup>15</sup> <https://investor.regeneron.com/news-releases/news-release-details/phase-3-trial-shows-regen-covtm-casirivimab-imdevimab-antibody/>



**Центр экономики и оценки технологий здравоохранения**

<b>Отдел оценки технологий здравоохранения</b>	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	<i>№ 382 от 23.08.2021 года</i>	<i>9 из 15</i>
<b>Отчет оценки медицинской технологии – справочный обзор</b>		

0,17). Однако в подгруппе пациентов, которые были серонегативными в отношении антител против белка спайков, наблюдалось значительное снижение 28-дневной смертности от всех причин в группе касиривимаб и имдевимаб: 396 из 1633 пациентов (24%) умерли в группе касиривимаб и имдевимаб по сравнению с 451 из 1520 пациентов (30%) в группе стандартной помощи (соотношение частот 0,80; 95% ДИ, 0,70–0,91;  $P=0,001$ ). Были получены четкие доказательства того, что эффект лечения у серонегативных пациентов отличался от такового у серопозитивных пациентов. Результаты еще не опубликованы.<sup>16</sup>

Промежуточный анализ продолжающегося рандомизированного двойного слепого исследования фазы 1-3 с участием не госпитализированных пациентов (Weinreich D.M. et al.) показал, что касиривимаб и имдевимаб снижал вирусную нагрузку от исходного уровня к 7-му дню, с большим эффектом у пациентов, чей иммунный ответ еще не был запущен или которые имели высокую вирусную нагрузку на исходном уровне.<sup>17</sup>

**Анализ Министерства здравоохранения Канады известных и потенциальных преимуществ, а также известных и потенциальных рисков касиривимаб и имдевимаб:**

Эффективность касиривимаб и имдевимаб изучалась в рамках основного протокола фазы 1/2/3, плацебо-контролируемого, двойного слепого, рандомизированного исследования однократной дозы касиривимаб и имдевимаб, вводимых в комбинации, амбулаторным пациентам с диагнозом COVID-19 легкой и средней степени тяжести. В фазе 3 (когорта 1) исследования определялась эффективность продукта в снижении количества госпитализаций из-за COVID-19 и / или смерти от всех причин у пациентов, которые считались подверженными высокому риску госпитализации из-за COVID-19. Исследование успешно продемонстрировало статистически значимое сокращение числа госпитализаций и / или смертей среди пролеченных пациентов по сравнению с теми, кто получал плацебо.

Безопасность однократного применения комбинации касиривимаб и имдевимаб была приемлемой. Наиболее важными побочными реакциями, связанными с этим комбинированным лечением, являются реакции, связанные с инфузией, реакции гиперчувствительности и анафилактические реакции. Эти типы реакций вызывают беспокойство для моноклональных антител в целом, но редко наблюдались на всех этапах продолжающегося клинического исследования.

Министерство здравоохранения Канады считает, что потенциальные преимущества перевешивают потенциальные риски комбинированного лечения касиривимаб и имдевимаб при использовании в соответствии с указаниями в монографии по продукту.<sup>18</sup>

**Международные рекомендации**

**Согласно UpToDate COVID-19: эпидемиология, вирусология и профилактика<sup>19</sup>**

<sup>16</sup> <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.06.15.21258542v1>

<sup>17</sup> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC835002/>

<sup>18</sup> <https://covid-vaccine.canada.ca/info/regulatory-decision-summary-detailTwo.html?linkID=RDS00823>

<sup>19</sup> UpToDate COVID-19: Epidemiology, virology, and prevention

Author: Kenneth McIntosh, MD Section Editor: Martin S Hirsch, MD Deputy Editor:



Центр экономики и оценки технологий здравоохранения

Отдел оценки технологий здравоохранения	Номер экспертизы и дата	Страница
	№ 382 от 23.08.2021 года	10 из 15

**Отчет оценки медицинской технологии – справочный обзор**

Обзор литературы до: июль 2021 г. | Последнее обновление: 4 августа 2021 г.

Доза для постконтактной профилактики составляет 600-600 мг в виде подкожной инъекции или внутривенной инфузии, вводимой однократно сразу после воздействия; не рекомендуется применять касиривимаб и имдевимаб, если воздействие вируса длилось более 96 часов. Тем, у кого ожидается неадекватный иммунный ответ на вакцинацию и продолжающееся воздействие SARS-CoV-2, последующие дозы касиривимаб и имдевимаб 300 мг-300 мг могут вводиться каждые четыре недели в течение всего периода воздействия.

**UpToDate. COVID-19: Амбулаторная оценка и лечение острых заболеваний у взрослых.** (Последнее обновление: 02 августа 2021 г.)<sup>20</sup>

Рекомендуется, вместо сотовимаб: хотя оба, вероятно, сохранят нейтрализующую активность против циркулирующих вариантов SARS-CoV-2, которые имеют мутации в шиповом белке (мишени связывания).

Лечение моноклональными антителами следует начинать как можно скорее после постановки диагноза и в течение семи дней с момента появления симптомов. Хотя прямые данные о сроках терапии моноклональными антителами ограничены, косвенные данные исследований плазмы выздоравливающих позволяют предположить, что польза максимальна при раннем введении.

Данный подход UpToDate в значительной степени соответствует подходу других экспертных групп, включая группу руководящих принципов лечения Национального института здравоохранения (NIH) и Американского общества инфекционных заболеваний (IDSA), которые рекомендуют лечение моноклональными антителами в группах высокого риска.

Необходимы дополнительные клинические исследования в популяциях, затронутых вариантами SARS-CoV-2, чтобы определить эффективность касиривимаб и имдевимаб у пациентов с прогрессирующим коронавирусом.

**NIH. Руководство по лечению COVID-19** <sup>21</sup> (обновление от 04 августа 2021 г):

**Моноклональные антитела против SARS-CoV-2**

- Группа рекомендаций по лечению COVID-19 рекомендует использовать одно из следующих моноклональных антител против SARS-CoV-2, перечисленных в алфавитном порядке, для лечения не госпитализированных пациентов с COVID-19 от легкой до умеренной степени, подверженных высокому риску клинических проявлений.:

Allyson Bloom, MD Literature review current through: Jul 2021. | This topic last updated: Aug 04, 2021.

<https://www.uptodate.com/contents/covid-19-epidemiology-virology-and-prevention>

<sup>20</sup> UpToDate. COVID-19: Outpatient evaluation and management of acute illness in adults. Authors: Pieter Cohen, MD, Jessamyn Blau, MD, Section Editor: Joann G Elmore, MD, MPH Deputy Editors: Lisa Kunins, MD Allyson Bloom, MD Literature review current through: Jul 2021. | This topic last updated: Aug 02, 2021.

<https://www.uptodate.com/contents/covid-19-outpatient-evaluation-and-management-of-acute-illness-in-adults>

<sup>21</sup> NIH. COVID-19 Treatment Guidelines. General Management of Nonhospitalized Patients With Acute COVID-19. Last Updated: July 8, 2021.

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/management/clinical-management/nonhospitalized-patients--general-management/>

<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/management/clinical-management/nonhospitalized-adults--therapeutic-management/>

[https://files.covid19treatmentguidelines.nih.gov/guidelines/section/section\\_141.pdf](https://files.covid19treatmentguidelines.nih.gov/guidelines/section/section_141.pdf)



## **Центр экономики и оценки технологий здравоохранения**

<i>Отдел оценки технологий здравоохранения</i>	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	<i>№ 382 от 23.08.2021 года</i>	<i>11 из 15</i>

*Отчет оценки медицинской технологии – справочный обзор*

- Касиривимаб и имдевимаб или
  - Сотовимаб 500 мг внутривенная (в / в) инфузия

При использовании касиривимаб и имдевимаб группа рекомендует:

- Касиривимаб 600 мг плюс имдевимаб 600 мг внутривенная инфузия (АІІа)
  - Если внутривенные инфузии невозможны и могут вызвать задержку лечения, в качестве альтернативы можно использовать касиривимаб 600 мг и имдевимаб 600 мг путем четырех подкожных инъекций (2,5 мл на инъекцию) (ВІІІ).

Согласно BMJ Best practice «Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19)» (последнее обновление 22 июля 2021 год)<sup>22</sup>

- Касиривимаб и имдевимаб не разрешен для применения у госпитализированных пациентов или тех, которым требуется кислородотерапия, поскольку он не показал эффективности у этих пациентов. Дальнейшее включение пациентов, которым требуется высокопоточная оксигенотерапия или механическая вентиляция легких, было приостановлено в связи с потенциальным сигналом о безопасности и неблагоприятным профилем риска/пользы в настоящее время. Продолжается включение в исследование госпитализированных пациентов, которым не требуется оксигенотерапия или требуется слабопоточная оксигенотерапия.

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США<sup>23</sup> (21 ноября 2020 г.) выдало разрешение на применение в экстренных случаях (EUA) для одновременного применения касиривимаб и имдевимаб для лечения COVID-19 легкой и средней степени тяжести у взрослых и детей (от 12 лет и старше с массой тела не менее 40 кг) с положительными результатами прямого тестирования на вирус SARS-CoV-2 и которые имеют высокий риск развития тяжелой формы COVID-19. Сюда входят лица в возрасте 65 лет и старше или лица, страдающие определенными хроническими заболеваниями.

В клиническом исследовании пациентов с COVID-19 было показано, что касиривимаб и имдевимаб, вводимые вместе, уменьшают количество госпитализаций, связанных с COVID-19, или посещений отделений неотложной помощи у пациентов с высоким риском прогрессирования заболевания в течение 28 дней после лечения по сравнению с плацебо. Безопасность и эффективность этой экспериментальной терапии для лечения COVID-19 продолжают оцениваться.

Касиривимаб и имдевимаб следует вводить вместе внутривенной (IV) инфузийей.

Основываясь на проведенном обзоре совокупности имеющихся научных данных, FDA пришло к выводу, что есть основания полагать, что одновременное введение касиривимаб и имдевимаб может быть эффективным при лечении пациентов с COVID-19 легкой или умеренной степени тяжести. При использовании для лечения COVID-19 у

<sup>22</sup> <https://bestpractice.bmim.com/topics/ruru/3000201/pdf/3000201/%D0%9A%D0%BE%D1%80%D0%BE%D0%BD%D0%B0%D0%B2%D0%B8%D1%80%D1%83%D1%81%D0%BD%D0%B0%D1%8F%20%D0%B1%D0%BE%D0%BB%D0%B5%D0%B7%D0%BD%D1%8C%D2%8C%202019%D0%BC%20COVID-19%20.pdf>

<sup>23</sup> <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-monoclonal-antibodies-treatment-covid-19>



**Центр экономики и оценки технологий здравоохранения**

<b>Отдел оценки технологий здравоохранения</b>	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	<i>№ 382 от 23.08.2021 года</i>	<i>12 из 15</i>

**Отчет оценки медицинской технологии – справочный обзор**

населения известные и потенциальные преимущества этих антител перевешивают известные и потенциальные риски. Не существует адекватных, одобренных и доступных альтернативных методов лечения касиривимаб и имдевимаб, вводимых вместе для утвержденной группы населения.

Данные, подтверждающие EUA для касиривимаба и имдевимаба, основаны на рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании с участием 799 не госпитализированных взрослых с легкими или умеренными симптомами COVID-19. Из этих пациентов 266 получили однократную внутривенную инфузию 2400 миллиграммов касиривимаб и имдевимаб (по 1200 мг каждого), 267 получили 8000 мг касиривимаб и имдевимаб (по 4000 мг каждого) и 266 получили плацебо в течение трех дней после получения положительного результата. Тест на вирус SARS-CoV-2.

Снижение вирусной нагрузки у пациентов, получавших касиривимаб и имдевимаб, было больше, чем у пациентов, получавших плацебо, на седьмой день. Тем не менее, наиболее важные доказательства того, что одновременное введение касиривимаб и имдевимаб может быть эффективным, было получено из заранее определенной вторичной конечной точки посещений врача, связанных с COVID-19, особенно госпитализаций и посещений пунктов неотложной помощи в течение 28 дней после лечения. Что касается пациентов с высоким риском прогрессирования заболевания, то госпитализации и обращения в отделения неотложной помощи произошли в среднем у 3% пациентов, получавших касиривимаб и имдевимаб, по сравнению с 9% у пациентов, получавших плацебо.

**Европейское медицинское агентство 26.02.2021 ЕМА дает рекомендации по использованию комбинации антител REGN-COV2 (касиривимаб и имдевимаб)<sup>24</sup>**

Комитет ЕМА по лекарствам для человека (CHMP) завершил обзор использования моноклональных антител касиривимаб и имдевимаб для лечения пациентов с COVID-19.

Этот обзор был проведен с целью предоставить согласованное научное мнение на уровне ЕС в поддержку принятия национального решения о возможном использовании антител до получения разрешения на продажу.

Агентство пришло к выводу, что комбинация, также известная как REGN-COV2, может использоваться для лечения, подтвержденного COVID-19 у пациентов, которым не требуется дополнительный кислород и которые имеют высокий риск прогрессирования до тяжелой формы COVID-19.

EMA представила свои рекомендации после обзора данных, включая данные о качестве, и исследования, в котором изучались эффекты комбинации у амбулаторных пациентов с COVID-19, которым не нужен дополнительный кислород. Предварительные результаты показывают, что эта комбинация снизила вирусную нагрузку (количество вируса в задней части носа и горла) больше, чем плацебо (фиктивное лечение), и привела к меньшему количеству обращений к врачу по поводу COVID-19.

С точки зрения безопасности, большинство зарегистрированных побочных эффектов были легкими или умеренными, однако наблюдались реакции, связанные с инфузией (включая аллергические реакции), и их следует контролировать.

<sup>24</sup> <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-issues-advice-use-regn-cov2-antibody-combination-casirivimab-imdevimab>



**Центр экономики и оценки технологий здравоохранения**

<b>Отдел оценки технологий здравоохранения</b>	<i>Номер экспертизы и дата</i>	<i>Страница</i>
	<i>№ 382 от 23.08.2021 года</i>	<i>13 из 15</i>

**Отчет оценки медицинской технологии – справочный обзор**

Рекомендации EMA теперь можно использовать для поддержки национальных рекомендаций о возможном использовании антител до выдачи разрешения на продажу.

Параллельно с этим в настоящее время продолжается непрерывный обзор комбинации антител касиривимаб и имдевимаб, который начался 1 февраля. После завершения он станет основой для разрешения на продажу данной комбинации в ЕС.

**Решение Министерства здравоохранения Канады (09 июня 2021 г.)<sup>25</sup>**

Касиривимаб и имдевимаб были разрешены к применению в связи с пандемией COVID-19 в соответствии с разделом 5 Временного постановления о ввозе, продаже и рекламе лекарств для использования в связи с COVID-19. Комбинированный препарат касиривимаб и имдевимаб показан для лечения коронавирусной болезни от легкой до умеренной степени тяжести, что подтверждено прямым тестированием на вирус SARS-CoV-2 у взрослых и подростков (в возрасте от 12 лет и старше с массой тела не менее 40 кг) с высоким риском прогрессирования до госпитализации и / или смерти.

**Согласно Обзору рекомендаций по лечению IDSA COVID-19 на амбулаторном уровне<sup>26</sup>**

Среди амбулаторных пациентов с COVID-19 от легкой до умеренной степени с высоким риском прогрессирования до тяжелого заболевания группа рекомендаций IDSA предлагает бамланивимаб / этесевимаб, касиривимаб и имдевимаб или сотровимаб.

#### **4. Экономический обзор**

##### **4.2. Результаты по экономической эффективности (опубликованные экономические оценки)**

В настоящее время исследований по экономической эффективности касиривимаб и имдевимаб нет.

##### **4.3. Оценка затрат и финансовых последствий внедрения и распространения технологии на уровне системы здравоохранения, стоимость существующих методов в Казахстане (при необходимости)**

В соответствии с клиническими протоколами «Коронавирусная инфекция COVID-19 у взрослых» и «Коронавирусная инфекция COVID-19 у детей», для лечения пациентов с коронавирусом легкой и средней степени тяжести на амбулаторном уровне проводится симптоматическая терапия, моноклональные антитела для лечения данной категории пациентов не применяются.

Согласно данным, представленным ТОО «Рош Казахстан», стоимость лечения одного пациента составит CHF 1 150 (одна тысяча сто пятьдесят Швейцарских Франков)<sup>27</sup>.

<sup>25</sup> <https://covid-vaccine.canada.ca/info/regulatory-decision-summary-detailTwo.html?linkID=RDS00823>

<sup>26</sup> IDSA. Обзор рекомендаций по лечению IDSA COVID-19, версия 4.4.0 - 23 июня 2021 г. The Infectious Diseases Society of America (IDSA)/Американская общество инфекционных заболеваний - это медицинская ассоциация, представляющая врачей, ученых и других специалистов в области здравоохранения, специализирующихся на инфекционных заболеваниях; IDSA. Overview of IDSA COVID-19 Treatment Guidelines Version 4.4.0 – June 23, 2021 <https://www.idsociety.org/globalassets/idsa/practice-guidelines/covid-19/treatment/overview-of-covid-19-interventions-v4.4.0.pdf>

<sup>27</sup> Данные ТОО «Рош Казахстан». Письмо МЗ РК № 09-1-09/7736-И от 20.08.2021



**Центр экономики и оценки технологий здравоохранения**

Отдел оценки технологий здравоохранения	Номер экспертизы и дата	Страница
	<i>№ 382 от 23.08.2021 года</i>	<i>14 из 15</i>

**Отчет оценки медицинской технологии – справочный обзор**

По курсу Национального банка Республики Казахстан по состоянию на 23.08.2021 года 1 СИФ/КЗТ составляет 465.42 тенге<sup>28</sup>, стоимость лечения одного пациента в тенге составит 535 233 тенге.

**5. Обсуждение (критическая оценка исследований, обсуждение релевантности, ограничения исследования)**

Результаты исследований и обзор международных рекомендаций, включенные в данный отчет свидетельствуют о том, что в сравнении с плацебо, касиривимаб и имдевимаб демонстрирует абсолютное снижение на 2,2% и относительное снижение количества случаев госпитализаций или летальных исходов на 70% среди рецепентов.

Реакции в месте инъекции возникали примерно в 4–12% случаев и были нетяжелыми. Связанные с инфузией реакции (например, приливы, гипертермия, одышка) возникали очень редко и при дозах выше разрешенных.

В исследовании RECOVERY не было различий в 28-дневной смертности от всех причин между группой касиривимаб и имдевимаб и группой стандартной медицинской помощи; 20% в группе касиривимаб и имдевимаб умерли по сравнению с 21% в группе стандартной медицинской помощи (соотношение частот 0,94; 95% ДИ 0,86–1,03;  $P=0,17$ ).

Промежуточный анализ продолжающегося рандомизированного двойного слепого исследования фазы I–III с участием не госпитализированных пациентов показал, что касиривимаб и имдевимаб снижал вирусную нагрузку от исходного уровня к 7-му дню, с большим эффектом у пациентов, чей иммунный ответ еще не был запущен или которые имели высокую вирусную нагрузку на исходном уровне.

Основываясь на обзоре совокупности имеющихся научных данных, проведенного FDA, агентство пришло к выводу, что при использовании для лечения COVID-19 у населения известные и потенциальные преимущества этих антител перевешивают известные и потенциальные риски.

Ограничением данного отчета по оценке клинической эффективности и безопасности касиривимаб и имдевимаб стало отсутствие высококачественного завершенного высококачественного рандомизированного контролируемого клинического исследования.

Уровень доказательности – С.

**7. Выводы**

1. Экспериментальный, комбинированный препарат касиривимаб и имдевимаб в настоящее время изучается для оценки клинической эффективности и возможности применения у амбулаторных пациентов с COVID-19 легкой и средней степени тяжести с высоким риском перехода в тяжелую степень.

2. Ограниченнное количество исследований, представленные на текущий момент в основном доказательствами невысокого уровня свидетельствуют о том, что, применение касиривимаб и имдевимаб:

<sup>28</sup> <https://www.nationalbank.kz/ru/exchangerates/ezhednevnye-oficialnye-rynochnye-kursy-valyut>



**РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

**Центр экономики и оценки технологий здравоохранения**

Отдел оценки технологий здравоохранения	Номер экспертизы и дата	Страница
	№ 382 от 23.08.2021 года	15 из 15

**Отчет оценки медицинской технологии – справочный обзор**

- снижает вирусную нагрузку от исходного уровня к 7-му дню, с более выраженным эффектом у пациентов, чей иммунный ответ еще не был запущен или которые имели высокую вирусную нагрузку на исходном уровне;
- демонстрирует снижение количества госпитализаций на 2,2%, а также уменьшение посещений отделения неотложной помощи среди амбулаторных пациентов с фактором риска перехода в тяжелую форму коронавируса;
- в качестве превентивной терапии снижает риск симптоматического COVID-19 на 81% и риск любой инфекции SARS-CoV-2 на 66% у контактных пациентов;
- только среди серонегативных пациентов частота летальных исходов снижалась на 6% при применении препарата в сравнении с группой стандартного лечения.
- препарат не влияет на снижение смертности в течение 29 дней наблюдения у амбулаторных пациентов с фактором риска перехода в тяжелую форму коронавируса в сравнении с плацебо.
- не показал эффективность у госпитализированных пациентов или тех, которым требуется кислородотерапия и не разрешен для применения, у данной категории пациентов;
- серьезных побочных явлений не выявлено, реакции в месте инъекции возникали примерно в 4-12% случаев. Связанные с инфузийной реакцией (приливы, гипертермия, одышка) возникали очень редко и при дозах выше разрешенных.

3. Изучение международного опыта показало, что комбинация касиривимаб и имдевимаб:

- получила экстренное разрешение FDA и Европейского агентства по лекарственным средствам;
- получила разрешение на применение Министерства здравоохранения Канады. FDA и Министерство здравоохранения Канады указывают на то, что потенциальные преимущества перевешивают потенциальные риски комбинированного лечения касиривимабом и имдевимабом.

4. Отсутствие высококачественных рандомизированных контролируемых клинических исследований, направленных на оценку клинической эффективности и безопасности касиривимаб и имдевимаб при лечении не госпитализированных пациентов с COVID-19 легкой и средней степени тяжести, не позволяет сделать убедительные выводы о клинической эффективности и безопасности данного препарата, что свидетельствует о необходимости дальнейших качественных исследований с большим количеством участников, а также в сравнении с другими тактиками лечения COVID-19.

Уровень доказательности – С.

**Главный специалист отдела ОТЗ**

  
**А. Жусупова**

**Начальник отдела ОТЗ**

  
**З. Жолдасов**

**Руководитель Центра экономики и ОТЗ**

  
**А. Табаров**