



**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
	№ 380 от 04.08.2021 года	1 из 7
Отчет оценки медицинской технологии – справочный обзор		

1. Название отчета	Регданвимаб 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 (09-1-09/ЗГ-К-2744 от 29.07.2021)
4. Заявление по конфликту интересов	Конфликт интересов отсутствует
5. Заявленные показания	- COVID-19 от легкой до умеренной степени тяжести на амбулаторном уровне
6. Альтернативные методы /Компараторы, применяемые в РК/	-

Краткая информация о технологии

Регданвимаб (Регкирона, СТ – P59) – моноклональное антитело против SARS-CoV-2, разработанное для лечения подтвержденного COVID-19 у взрослых пациентов с высоким риском прогрессирования в тяжелую форму коронавируса, которым не требуется кислородная терапия. Рекомендуемая доза регданвимаба – однократная внутривенная инфузия 40 мг/кг в течение 90 минут. Лечение следует начать как можно скорее после постановки диагноза, но не позднее, чем через 7 дней после появления симптомов. Когда моноклональное антитело присоединяется к белку-шипу SARS-CoV-2, способность вируса проникать в клетки организма снижается. Ожидается, что это снизит потребность в госпитализации пациентов с коронавирусом от легкой до умеренной степени тяжести.^{1,2}

Регданвимаб был разработан южнокорейской компанией Celltrion Group.³ Компания получила условное разрешение на продажу препарата от Министерства по безопасности пищевых продуктов и лекарств Республики Корея.⁴

Резюме (результат экспертизы)

Отсутствие рандомизированных контролируемых клинических исследований, направленных на оценку клинической эффективности и безопасности регданвимаб при лечении негоспитализированных пациентов с COVID-19 от легкой до умеренной степени

¹ https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/celltrion-use-regdanvimab-treatment-covid-19-article-53-procedure-conditions-use-conditions_en.pdf

² <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-issues-advice-use-regdanvimab-treating-covid-19>

³ <https://www.clinicaltrialsarena.com/news/celltrion-regdanvimab-phaseiii-data/>

⁴ <https://www.bioworld.com/articles/503409-celltrion-wins-first-conditional-korean-approval-for-covid-19-antibody-regkirona?v=preview>



Центр экономики и оценки технологий здравоохранения

Отдел оценки технологий здравоохранения	Номер экспертизы и дата	Страница
	№ 380 от 04.08.2021 года	2 из 7

Отчет оценки медицинской технологии – справочный обзор

тяжести, не позволяет сделать вывод о клинической эффективности и безопасности данного препарата. Результаты исследования, представленного на сайте Европейского агентства по лекарственным средствам, являются не окончательными. В Базе данных клинических протоколов ClinicalTrials.gov (исследование зарегистрировано под номером NCT04602000), официально опубликованных результатов нет, как и в базах данных доказательной медицины.

Уровень доказательности – D.

Список аббревиатур и сокращений

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

EMA - Европейское агентство по лекарственным средствам;

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

NIH – Национальный институт здравоохранения США;

ДИ – доверительный интервал.

1. Цель отчета

Цель отчета заключается в изучении эффективности и безопасности регданвимаб 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 вирусом 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.⁵

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

По статистическим данным, представленным Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), по состоянию на 2 августа 2021 года всего 198 234 951 подтвержденных случаев, 4 227 359 случаев смерти в мире. Наибольшее количество

⁵ 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	Nомер экспертизы и дата	Страница
	№ 380 от 04.08.2021 года	3 из 7

Отчет оценки медицинской технологии – справочный обзор

подтвержденных случаев в США (34 766 907), за ними следуют Индия (31 695 958) и Бразилия (19 917 855).⁶

В Казахстане по состоянию на 2 августа 2021 года всего подтвержденных случаев COVID-19 – 587 952, летальных исходов – 5 866, выздоровевших – 482 958.⁷

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

Моноклональные антитела – это белки, полученные в лаборатории, которые имитируют способность иммунной системы бороться с вредными антигенами, такими как вирусы.⁸ Моноклональные антитела действуют специфически против определенной части антигена, называемого эпитопом, тем самым оказывая целенаправленное действие.⁹

Регданвимаб является одним из моноклональных антител, разработанных для лечения взрослых пациентов с высоким риском прогрессирования в тяжелую форму коронавируса, которым не требуется кислородная терапия.

Согласно данным, представленным Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA) к факторам риска прогрессирования коронавируса в тяжелую форму относятся:

- пожилой возраст;
- ожирение;
- сердечно-сосудистые заболевания, включая гипертонию;
- хронические заболевания легких, включая астму;
- 1 или 2 тип сахарного диабета;
- хроническое заболевание почек, в том числе пациенты, которые находятся на диализе;
- хроническое заболевание печени;
- иммunoсупрессия по назначению врача. Например: лечение рака, трансплантация костного мозга или органов, иммунодефицит, ВИЧ, серповидноклеточная анемия, талассемия и длительный прием иммunoслабляющих препаратов.¹⁰

Моноклональные антитела, в том числе и регданвимаб, могут привести к худшим клиническим исходам при введении госпитализированным пациентам с коронавирусом, которым требуется высокопоточная оксигенотерапия или механическая вентиляция.¹¹

Противопоказания: повышенная чувствительность к действующим веществам или к любому из вспомогательных веществ (L-гистидин, моногидрат L-гистидина моногидрохлорида, полисорбат 80, моногидрохлорид L-аргинина, вода для инъекций).¹²

⁶ <https://covid19.who.int/>

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

⁸ <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-additional-monoclonal-antibody-treatment-covid-19>

⁹ <https://gulfnews.com/uae/all-you-need-to-know-about-sotrovimab-the-newest-covid-19-treatment-now-available-in-uae-1.80364118>

¹⁰ https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/celltrion-use-regdanvimab-treatment-covid-19-article-53-procedure-conditions-use-conditions_en.pdf

¹¹ Там же.



Центр экономики и оценки технологий здравоохранения

Отдел оценки технологий здравоохранения	Номер экспертизы и дата	Страница
	№ 380 от 04.08.2021 года	4 из 7
Отчет оценки медицинской технологии – справочный обзор		

3. Клинический обзор

Для проведения систематического поиска использовались следующие ключевые слова: “regdanvimab” OR “regkirona” OR “CT-P59” AND “COVID-19”.

Поиск проводился в базах данных PubMed, Cochrane Library, CADTH и Google Scholar. При поиске ограничительные фильтры не использовались. В базах данных доказательной медицины обнаружена только 1 публикация, остальные данные взяты из опубликованных документов EMA по регданвимабу и из «серой литературы», обнаруженной с помощью поиска через Google Scholar.

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

Ryu DK. et al. (2021) проведены исследования *in vivo* и *in vitro* для оценки эффективности регданвимаба у пациентов с южноафриканским штаммом SARS-CoV-2 (B.1.351). В исследовании *in vitro* препарат показал ограниченную аффинность связывания с тройным мутантом РСД (рецептор-связывающий домен), содержащего мутации, определяющие B.1.351, и низкую эффективность против южноафриканского штамма в системе анализа нейтрализации живого вируса и псевдовируса. Однако исследование *in vivo* продемонстрировало способность CT-P59 к снижению вирусной нагрузки B.1.351 в верхних и нижних дыхательных путях. Согласно авторам исследования, полученные результаты позволяют предположить о том, что регданвимаб обладает терапевтическим потенциалом для пациентов с южноафриканским штаммом SARS-CoV-2.¹³

Ryu DK. et al. также провели исследования *in vivo* и тесты на клетках (2021) для оценки эффективности препарата регданвимаб у пациентов со штаммом Дельта и связанными с ним штаммами. CT-P59 показал низкую противовирусную активность, но позволил нейтрализовать штаммы Дельта, Эпсилон и Каппа в клетках. Исследование *in vivo* продемонстрировало ремиссию симптомов и исчезновение вируса в дыхательных путях. На основании полученных данных исследований *in vivo* и *in vitro*, авторы пришли к выводу о том, что регданвимаб эффективен против штамма Дельта и ассоциированных с ним штаммов.¹⁴

Эффективность регданвимаба у взрослых негоспитализированных пациентов с COVID-19 от легкой до умеренной степени тяжести оценивалась в рандомизированном двойном слепом плацебо контролируемом клиническом исследовании CT-P59 3.2 Часть 1 (в Базе данных клинических протоколов ClinicalTrials.gov исследование зарегистрировано под номером NCT04602000). Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1:1 для получения однократной инфузии регданвимаба в дозах 40 мг/кг, 80 мг/кг или плацебо,

¹²https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/celltrion-use-regdanyimab-treatment-covid-19-article-53-procedure-conditions-use-conditions_en.pdf

¹³ Ryu DK, Song R, Kim M, Kim YI, Kim C, Kim JI, Kwon KS, Tijssma AS, Nuijten PM, van Baalen CA, Hermanus T, Kgagudi P, Moyo-Gwete T, Moore PL, Choi YK, Lee SY. Therapeutic effect of CT P59 against SARS-CoV-2 South African variant. Biochem Biophys Res Commun. 2021 Aug 20;566:135-140. doi: 10.1016/j.bbrc.2021.06.016. - <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34119826/>

¹⁴ <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.07.23.453472v1>



Центр экономики и оценки технологий здравоохранения

Отдел оценки технологий здравоохранения	Номер экспертизы и дата	Страница
	№ 380 от 04.08.2021 года	5 из 7

Отчет оценки медицинской технологии – справочный обзор

соответственно. По сравнению с лечением плацебо (8.7%) меньшая часть пациентов, получавших СТ-P59 40 мг/кг (4%) и 80 мг/кг (4.9%), была госпитализирована или получала кислородную терапию до 28 дня из-за инфекции SARS-CoV-2. Среднее время до клинического выздоровления в течение 14 дней после приема препарата был короче в группах СТ-P59 40 мг/кг (7.18 дней), 80 мг/кг (7.30 дней), в сравнении с группой плацебо (8.80 дней) (95% ДИ). Наиболее часто встречающимися побочными эффектами при лечении регданвимабом определены гипертриглицеридемия (5.7% - в группе 40 мг/кг, 2.8% - в группе 80 мг/кг) и гипергликемия (1.9% - в группе 40 мг/кг, 1.8% - в группе 80 мг/кг).^{15,16}

Комитет по лекарственным средствам для применения у человека ЕМА (CHMP) по в результате обзора использования регданвимаб для лечения пациентов с COVID-19, пришел к выводу о том, что регданвимаб может использоваться для лечения подтвержденного COVID-19 у взрослых пациентов, которым не требуется дополнительная кислородная терапия и которые имеют высокий риск прогрессирования до тяжелой формы COVID-19. Рекомендации ЕМА могут быть использованы для поддержки национальных рекомендаций по потенциальному использованию регданвимаб до выдачи разрешения на продажу.¹⁷

Celltrion сообщили о полученных результатах исследования 3 фазы по оценке регданвимаб на 31-м Европейском конгрессе клинической микробиологии и инфекционных заболеваний, который проходил в онлайн режиме с 9 по 12 июля 2021 года. Данные показали, что препарат снижает риск госпитализации или смерти, связанного с COVID-19, на 72% у пациентов с высоким риском прогрессирования в тяжелую форму коронавируса и на 70% для всех пациентов. Кроме того, пациенты получавшие регданвимаб, сообщили о значительном сокращении времени до клинического выздоровления, как минимум на 4.7 дня для пациентов с высоким риском прогрессирования в тяжелую форму COVID-19 и на 4.9 дня для всех пациентов по сравнению с плацебо.¹⁸

Справочно

В целом, результаты исследований *in vivo* показали, что терапевтическая доза регданвимаба снижает вирусную нагрузку штамма B.1.351 SARS-CoV-2 в верхних и нижних дыхательных путях. Также Celltrion сообщил о нейтрализующей способности

¹⁵ https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/celltrion-use-regdanvimab-treatment-covid-19-article-53-procedure-conditions-use-conditions_en.pdf

¹⁶ https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/regdanvimab-treatment-covid-19-celltrion-covid-19-article-53-procedure-assessment-report_en.pdf

¹⁷ <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-issues-advice-use-regdanvimab-treating-covid-19>

¹⁸ <https://www.businesswire.com/news/home/20210715006147/en/%C2%A0Celltrion%E2%80%99s-Monoclonal-Antibody-Treatment-for-COVID-19-regdanvimab-CT-P59-Demonstrates-Strong-Neutralising-Activity-Against-Delta-Variant>



Центр экономики и оценки технологий здравоохранения

Отдел оценки технологий здравоохранения	Номер экспертизы и дата	Страница
	№ 380 от 04.08.2021 года	6 из 7

Отчет оценки медицинской технологии – справочный обзор

препарата в отношении штаммов SARS-CoV-2, впервые обнаруженных в Нью-Йорке, США (B.1.526), Нигерии (B.1.525) и Индии (B.1.617).^{19,20}

Доклиническое исследование *in vivo*, в котором оценивался нейтрализующий эффект регданвимаба против штамма Дельта (B.1.617) показало, что лечение СТ-P59 приводит к 100% выживаемости от COVID-19 по сравнению с 0% в группе плацебо, при этом также наблюдается существенная защита от потери веса, наблюдаемое после вирусного заражения. СТ-P59 снизило вирусную нагрузку SARS-CoV-2 и воспаление легких у всех животных. Регданвимаб также продемонстрировал нейтрализующий эффект против штамма Лямбда (C.37, впервые идентифицирован в Перу) в исследовании псевдовирусного анализа с использованием клеток, проведенном Национальным институтом здравоохранения (NIH), США.^{21,22}

Индонезия выдала разрешение на экстренное использование регданвимаба у пациентов с легкой степенью тяжести коронавируса или с сопутствующими заболеваниями в возрасте старше 50 лет. Лицам младше 50 лет регданвимаб можно применять при тяжелом течении коронавируса.²³

4. Экономический обзор

4.2. Результаты по экономической эффективности (опубликованные экономические оценки)

В настоящее время исследований по экономической эффективности сотривимаба 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. Для лечения взрослых пациентов с COVID-19 от легкой до умеренной степени тяжести на стационарном уровне применяется препарат Ремдесивир.

Официальная цена на регданвимаб не утверждена.

Оценка затрат и финансовых последствий внедрения и распространения регданвимаба на уровне системы здравоохранения Республики Казахстан не представляется возможным ввиду отсутствия конкретной стоимости продукта и установленной схемы лечения пациентов.

¹⁹ <https://www.clinicaltrialsarena.com/news/celltrion-regdanvimab-phaseiii-data/>

²⁰ <https://www.clinicaltrialsarena.com/news/celltrion-regdanvimab-delta-variant/>

²¹ <https://www.businesswire.com/news/home/20210715006147/en/%C2%A0Celltrion%E2%80%99s-Monoclonal-Antibody-Treatment-for-COVID-19-regdanvimab-CT-P59-Demonstrates-Strong-Neutralising-Activity-Against-Delta-Variant>

²² <https://www.clinicaltrialsarena.com/news/celltrion-regdanvimab-delta-variant/>

²³ <https://www.kedglobal.com/newsView/ked202107200012>



**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
	№ 380 от 04.08.2021 года	7 из 7
Отчет оценки медицинской технологии – справочный обзор		

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

По результатам поиска литературы, в обзор включено 2 исследования, один из которых представлен в базе данных доказательной медицины “PubMed”, второй – на сайте EMA. Также были взяты данные из «серой литературы».

В исследованиях *in vivo* и *in vitro* Ryu DK. et al. по оценке эффективности регданвимаба у пациентов с южноафриканским штаммом, штаммом Дельта и ассоциированными с ним штаммами продемонстрировали способность CT-P59 к снижению вирусной нагрузки в дыхательных путях.

Согласно незавершенному рандомизированному двойному слепому плацебо контролируемому клиническому исследованию CT-P59 3.2 Часть 1, по сравнению с лечением плацебо (8.7%) меньшая часть пациентов, получавших CT-P59 40 мг/кг (4%) и 80 мг/кг (4.9%), была госпитализирована или получала кислородную терапию до 28 дня из-за инфекции SARS-CoV-2.

Ограничениями оценки клинической эффективности и безопасности регданвимаба стали отсутствие высококачественных рандомизированных контролируемых клинических исследований.

Уровень доказательности – D.

7. Выводы

1. Отсутствие рандомизированных контролируемых клинических исследований, направленных на оценку клинической эффективности и безопасности регданвимаб при лечении негоспитализированных пациентов с COVID-19 от легкой до умеренной степени тяжести, *не позволяет сделать вывод о клинической эффективности и безопасности данного препарата*.

2. Результаты исследования, представленного на сайте Европейского агентства по лекарственным средствам, являются не окончательными. В Базе данных клинических протоколов ClinicalTrials.gov (исследование зарегистрировано под номером NCT04602000) официально опубликованных результатов нет, как и в базах данных доказательной медицины.

3. Экспериментальные исследования *in vivo*, подтверждающие нейтрализующий эффект регданвимаба против разных штаммов SARS-CoV-2, не являются основанием для применения препарата у пациентов с COVID-19.

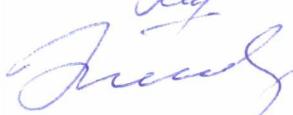
4. Низкий уровень доказательности и ограничения представленных исследований свидетельствуют о необходимости дальнейших качественных исследований с большим количеством участников, а также в сравнении с другими тактиками лечения COVID-19.

Главный специалист отдела ОТЗ

Начальник отдела ОТЗ

и.о. Руководителя Центра экономики и ОТЗ


А.Е. Жусупова


З.К. Жолдасов


Л.М. Есбатырова



**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
	Дополнение от 05.10.21г. к №380 от 04.08.2021г.	1 из 10

Отчет оценки медицинской технологии – справочный обзор (дополнение)

№ 2053 от 05.10.2021

1. Название отчета	Регданвимаб для лечения COVID-19 (дополнение к отчету №380 от 04.08.2021г.)
2. Авторы (должность, специальность, научное звание)	Кусманова Арманай Жомартовна Магистр общественного здравоохранения Главный специалист отдела ОТЗ
3. Заявитель	По запросу ДОМП МЗ РК
4. Заявление по конфликту интересов	Конфликт интересов отсутствует
5. Заявленные показания	- COVID-19
6. Альтернативные методы /Компараторы, применяемые в РК/	-

Список аббревиатур и сокращений

CHMP – Комитет по лекарственным средствам для применения у человека

ДИ – доверительный интервал.

ЕС – Европейский Союз

НЯ – нежелательные явления

На основании официального запроса № 3Т-К-2744 от 29 июля 2021 года Департамента организации медицинской помощи Министерства здравоохранения Республики Казахстан (ДОМП МЗ РК) касательно включения лекарственного средства «Регданвимаб» в клинический протокол диагностики и лечения коронавирусной инфекции COVID-19 РГП на ПХВ «Национальный научный центр развития здравоохранения имени Салидат Каирбековой» (далее – ННЦРЗ), согласно приказу МЗ РК от 30 ноября 2020 года № КР ДСМ-215/2020 «Об утверждении Правил проведения оценки технологий здравоохранения и их применения» с целью принятия оперативного решения была проведена оценка технологии здравоохранения с подготовкой справочного обзора. В рамках проведенного отчета №380 от 4 августа 2021 года были получены результаты, свидетельствующие об отсутствии рандомизированных контролируемых клинических исследований с официально опубликованными результатами в базах данных доказательной медицины по клинической эффективности и безопасности регданвимаба при COVID-19.

В рамках исполнения повторного запроса ДОМП МЗ РК 09-1-1-09/9088-И от 24.09.2021 года, основанного на обращении ТОО «НеоТекФарм» №181 от 28 августа 2021



Центр экономики и оценки технологий здравоохранения

Отдел оценки технологий здравоохранения	Номер экспертизы и дата	Страница
	Дополнение от 05.10.21г. к №380 от 04.08.2021г.	2 из 10

Отчет оценки медицинской технологии – справочный обзор (дополнение)

года с предоставлением дополнительных данных, опубликованных после проведения основного обзора ННЦРЗ провел дополнительный поиск доказательств в международных базах данных, а также изучил материалы, представленные ТОО «НеоТекФарм».

Для проведения систематического поиска использовались следующие ключевые слова: “regdanvimab” AND “COVID-19”.

Поиск проводился в базах данных PubMed, Cochrane Library, clinicaltrial.org и Google Scholar. При поиске ограничительные фильтры не использовались. В данный дополнительный обзор не были включены исследования, которые ранее уже были представлены в основном обзоре. Из представленных заявителем списка дополнительных публикаций (Приложение №1 к письму №181 от 27 августа 2021г.), состоящего из 6 исследований, были исключены 3 исследования, которые ранее были включены в основной обзор (№380 от 4 августа 2021г.). В результате, из представленных заявителем 6 исследований в анализ включено 2 исследования. По итогам дополнительного поиска информации в обзор также были включены 1 Кокрейновский обзор, 1 рандомизированное исследование, а также информация с официального сайта EMA.

Результаты по клинической эффективности и безопасности, сравнительный анализ.

Обзор по использованию моноклональных антител (регданвимаб), против COVID-19 был проведен Комитетом по лекарственным средствам для применения у человека ЕМА (CHMP) с целью предоставления согласованного научного мнения на уровне Европейского Союза (ЕС). Сформированное заключение может быть использовано в качестве основания для формирования национальных рекомендаций о применении регданвимаба до выдачи разрешения на продажу.¹ CHMP опубликовал рекомендацию в соответствии с процедурой статьи 5(3) 26-го марта 2021 года, согласно которой регданвимаб может быть использован для лечения подтвержденного COVID-19 у взрослых пациентов, которым не требуется дополнительная кислородная терапия и которые имеют высокий риск прогрессирования до тяжелой формы COVID-19.² Данные рекомендации ЕМА были основаны на результатах текущего (незавершенного) исследования. Согласно промежуточным результатам, регданвимаб может снизить частоту госпитализации. Однако результаты недостаточно убедительны, чтобы сделать однозначный вывод о преимуществах препарата на данный момент.³ С точки зрения

¹ EMA. Committee For Medicinal Products For Human Use (CHMP).(2021). Conditions of use, conditions for distribution and patients targeted and conditions for safety monitoring addressed to member states for unauthorised product Regkirona (regdanvimab). (2021). Retrieved 30 September 2021, from https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/celltrion-use-regdanvimab-treatment-covid-19-article-53-procedure-conditions-use-conditions_en.pdf

² EMA. Committee For Medicinal Products For Human Use (CHMP).(2021).Celltrion use of regdanvimab for the treatment of COVID-19. Assessment report. Procedure under Article 5(3) of Regulation (EC) No 726/2004. Retrieved from https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/regdanvimab-treatment-covid-19-celltrion-covid-19-article-53-procedure-assessment-report_en.pdf

³ EMA issues advice on use of regdanvimab for treating COVID-19. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-issues-advice-use-regdanvimab-treating-covid-19>



Центр экономики и оценки технологий здравоохранения

Отдел оценки технологий здравоохранения	Номер экспертизы и дата	Страница
	Дополнение от 05.10.21г. к №380 от 04.08.2021г.	3 из 10

Отчет оценки медицинской технологии – справочный обзор (дополнение)

безопасности, большинство зарегистрированных побочных эффектов были легкими или умеренными. Реакции, связанные с инфузией препарата (включая аллергические реакции), нельзя исключить. Несмотря на вышеперечисленную неопределенность, СНМР пришел к выводу, что регданвимаб можно рассматривать как вариант лечения для пациентов с высоким риском прогрессирования до тяжелой формы COVID-19, исходя из вероятности того, что регданвимаб имеет большую клиническую пользу с низкой вероятностью вреда.

Несмотря на то, что ЕМА предоставил предварительное положительное научное заключение по применению регданвимаба, обзор (rolling review), начатый 24 февраля, в настоящее время продолжается. Стоит отметить, что rolling review считается одним из инструментов регулирования, который ЕМА использует для ускорения оценки перспективного лекарства или вакцины во время чрезвычайной ситуации в области общественного здравоохранения. Результаты, полученные в ходе обзора, станут основой для заявки на регистрацию препарата и получения разрешения на продажу в ЕС. На сегодняшний день, как указано на официальной странице ЕМА, рано делать какие-либо выводы относительно соотношения пользы и риска регданвимаба. ЕМА будет оценивать все данные по этому препарату по мере их поступления. Rolling review будет продолжаться до тех пор, пока не будет получено достаточно доказательств для официальной заявки на получение разрешения на продажу. Срок готовности обзора нельзя спрогнозировать, но данный процесс должен быть завершен быстрее, чем обычная проводимая оценка ЕМА.⁴

На момент поиска информации завершены и опубликованы результаты двух клинических исследований фазы 1. Одно исследование фазы 2/3 еще продолжается и в данное время опубликованы только результаты первой части.

Kim et al. (2021) опубликовали результаты двух исследований фазы 1 (1.1; 1.2).⁵ Основными целями обоих исследований было изучение безопасности и переносимости регданвимаба или СТ-Р59 в течение 14 дней после инфузии. Вторичные конечные результаты включали фармакокинетические свойства. В исследовании 1.2 также измерялась вирусология и клиническая эффективность.

➤ Исследование 1.1 фазы 1 (NCT04525079)⁶ было проведено среди здоровых добровольцев, которые были рандомизированы в две группы: 1) пациенты в группе 1 получали СТ-Р59 в дозе 10, 20, 40 или 80 мг/кг; 2) группа плацебо. Общее

4EMA issues advice on use of regdanvimab for treating COVID-19. (2021).

<https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-issues-advice-use-regdanvimab-treating-covid-19>

5 Kim, J., Jang, Y., Hong, J., Jung, J., Park, J., & Streinu-Cercel, A. et al. (2021). Safety, Virologic Efficacy, and Pharmacokinetics of CT-P59, a Neutralizing Monoclonal Antibody Against SARS-CoV-2 Spike Receptor-Binding Protein: Two Randomized, Placebo-Controlled, Phase I Studies in Healthy Individuals and Patients With Mild SARS-CoV-2 Infection. Clinical Therapeutics. doi: 10.1016/j.clinthera.2021.08.009

6 To Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of CT-P59 in Healthy Subjects. (2021).

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04525079>



Центр экономики и оценки технологий здравоохранения

Отдел оценки технологий здравоохранения	Номер экспертизы и дата	Страница
	Дополнение от 05.10.21г. к №380 от 04.08.2021г.	4 из 10

Отчет оценки медицинской технологии – справочный обзор (дополнение)

количество участников - 32 (6 в группе контроля; 8 в группе плацебо). К 14 дню после инфузии нежелательные явления (НЯ) были зарегистрированы у 2 участников, получавших СТ-Р59 в дозе 20 мг/кг (головная боль и повышенные уровни С-реактивного белка), и у одного, получавшего СТ-Р59 40 мг/кг (гипертермия);

- **Исследование 1.2 фазы 1 (NCT04593641)⁷** было проведено среди пациентов с COVID-19 легкой степени тяжести. Участники исследования были рандомизированы в две группы: 1) пациенты в группе контроля получали СТ-Р59 в дозе 20, 40 и 80 мг/кг; 2) группа плацебо. Общее количество участников - 18 (15 в группе контроля (n = 5 на группу дозирования)); 3 в группе плацебо). В результате было зарегистрировано 16 нежелательных явлений у 10 пациентов, получавших СТ-Р59. Ни одно НЯ не привело к прекращению исследования. Сообщалось о более значительном снижении вирусных титров в группе контроля при приеме СТ-Р59 по сравнению с пациентами в группе плацебо. Среднее время восстановления составило 3,39 дня и 5,25 дня в двух группах, соответственно.

В целом экспериментальная терапия СТ-Р59 продемонстрировала допустимый профиль безопасности у здоровых добровольцев и у пациентов с легкой инфекцией SARS-CoV-2, а также потенциальную противовирусную эффективность у пациентов с легкими симптомами SARS-CoV-2.

- **Исследования 3.2 фазы 2/3 (NCT04602000)⁸.** Eom et. al. (2021) опубликовали результаты первой части двухэтапного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования фазы 2/3. Исследование было проведено среди амбулаторных пациентов с легкой и средней степенью тяжести COVID-19. Участники были рандомизированы в две группы: 1) пациенты в группе контроля получали однократную дозу СТ-Р59 40 мг/кг (n = 101), СТ-Р59 80 мг/кг (n = 103); 2) группа плацебо (n = 103). Медиана (95% ДИ) времени до клинического выздоровления (исходная конечная точка) составляла 5,4 дня (3,97–6,78) для СТ-Р59 40 мг/кг, 6,2 дня (5,53–7,85) для СТ-Р59 80 мг/кг и 8,8 дней (6,72–11,73) для плацебо. Доля (95% ДИ) пациентов, нуждающихся в госпитализации или кислородной терапии, была ниже при использовании СТ-Р59 40 мг/кг (4,0% [1,6–9,7%]) и СТ-Р59 80 мг/кг (4,9% [2,1–10,9%]) по сравнению с плацебо (8,7% [4,7–15,8%]). Серьезных побочных эффектов или летальных исходов, связанных с лечением, не наблюдалось. Полученные данные свидетельствовали о том, что СТ-Р59 хорошо переносился пациентами с легкой или умеренной формой COVID-19, а

7 This is a Phase 1 Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Virology of CT P59 in Patients With Mild Symptoms of Symptoms of Coronavirus Disease (COVID-19). (2021).

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04593641>

8 To Evaluate the Safety and Efficacy of CT-P59 in Patients With Mild to Moderate Symptoms of Severe Acute Respiratory Syndrome COVID-19. (2021). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04593641>



Центр экономики и оценки технологий здравоохранения

Отдел оценки технологий здравоохранения	Номер экспертизы и дата	Страница
	Дополнение от 05.10.21г. к №380 от 04.08.2021г.	5 из 10

Отчет оценки медицинской технологии – справочный обзор (дополнение)

также ускорял клиническое выздоровление. Вторая часть исследования продолжается и результаты ещё не опубликованы.⁹

Результаты систематического обзора от **Кокрейн (Cochrane)**, который оценил эффективность и безопасность нейтрализующих моноклональных антител против SARS-CoV-2 были опубликованы 2 сентября 2021 года¹⁰. Обзор включал в себя 6 РКИ с планируемыми сроками завершения в период с июля 2021 года по декабрь 2031 года. Целевые размеры выборки варьировались от 1020 до 10 000 участников. В обзоре была изучена клиническая эффективность как и отдельных препаратов, таких как регданвимаб (N = 307), бамланивимаб (N = 465), сотровимаб (N = 868), так и различные комбинации бамланивимаб/этесевимаб (N = 1035) и казиrivимаб/имдевимаб при лечении негоспитализированных больных с COVID-19, а также бамланивимаб (N = 314) и казиrivимаб/имдевимаб (N = 9785) при лечении госпитализированных больных с COVID-19. Средний возраст пациентов составлял от 42 до 53 лет в четырех исследованиях с участием негоспитализированных пациентов и 61 год в двух исследованиях с участием госпитализированных пациентов.

Доказательства эффективности и безопасности каждого сравнения были основаны на единичных исследованиях. Информация касательно препарата регданвимаб была получена из опубликованных результатов первой части двухэтапного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования фазы 2/3, исследование Eom et. al. (2021). Согласно результатам обзора, лечение регданвимабом (в дозировках 40 или 80 мг/кг) по сравнению с плацебо может уменьшить количество госпитализаций (относительный риск (ОР) 0,45, 95%ДИ 0,14-1,4) и смертность (ОР 0,56, 95%ДИ 0,19-1,60), но может увеличить количество НЯ 3-4 степени (ОР 2,62, 95%ДИ 0,52-13,12; ОР 2,00, 95%ДИ 0,37-10,70). Применение регданвимаба в дозировке 80 мг/кг может уменьшить количество НЯ любой степени (ОР 0,79, 95%ДИ от 0,52 до 1,22), а прием регданвимаба в дозировке 40 мг/кг может иметь незначительный эффект или не иметь никакого эффекта (ОР 0,96, 95% ДИ от 0,64 до 1,43). Собранных данных было недостаточно, чтобы сделать выводы касательно показателей смертности к 30 дню, потребности в инвазивной механической вентиляции и возникновении серьезных

⁹ Eom JS, Ison M, Streinu-Cercel A, Săndulescu O, Preotescu LL, Kim YS, et al. (2021). Efficacy and safety of CT-P59 plus standard of care: a phase 2/3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial in outpatients with mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection. researchsquare.com/article/rs-296518/v1. [DOI: 10.21203/ rs.3.rs-296518/v1]

¹⁰ Kreuzberger N, Hirsch C, Chai KL, Tomlinson E, Khosravi Z, Popp M, Neidhardt M, Piechotta V, Salomon S, Valk SJ, Monsef I, Schmaderer C, Wood EM, So-Osman C, Roberts DJ, McQuilten Z, Estcourt LJ, Skoetz N. (2021). SARS-CoV-2-neutralising monoclonal antibodies for treatment of COVID-19. Cochrane Database of Systematic Reviews 2021, Issue 9. Art. No.: CD013825. DOI: 10.1002/14651858.CD013825.pub2.



Центр экономики и оценки технологий здравоохранения

Отдел оценки технологий здравоохранения	Номер экспертизы и дата	Страница
	Дополнение от 05.10.21г. к №380 от 04.08.2021г.	6 из 10

Отчет оценки медицинской технологии – справочный обзор (дополнение)

побочных эффектов. Авторы Кокрейновского обзора поставили под сомнение достоверность предоставленных результатов.

В целом авторы обзора пришли к заключению, что имеющихся данных недостаточно для того, чтобы сделать однозначные выводы относительно лечения с помощью моноклональных антител, нейтрализующих SARS-CoV-2, поскольку доказательства для каждого сравнения основаны на единичных исследованиях и ни одно из исследований не предоставило информацию о показателях уровня и качества жизни. Авторы подчеркнули о необходимости дальнейших исследований и долгосрочных данных существующих исследований, чтобы подтвердить или опровергнуть эти первоначальные результаты, а также понять, как появление различных вариантов SARS-CoV-2 может повлиять на эффективность моноклональных антител, нейтрализующих SARS-CoV-2.

Выводы

Представленные клинические исследования фазы 1 и предварительные, незавершенные результаты фазы 2/3, оценивавшие эффективность и безопасность регданвимаба у здоровых добровольцев и у пациентов с легкой и средней формой SARS-CoV-2 свидетельствуют о допустимом профиле безопасности и потенциальную эффективность препарата. На основании этих опубликованных данных Комитет по лекарственным средствам для применения у человека (CHMP) EMA предоставил рекомендацию, согласно которой регданвимаб может быть использован для лечения, подтвержденного COVID-19 у взрослых пациентов, которым не требуется дополнительная кислородная терапия и которые имеют высокий риск прогрессирования до тяжелой формы COVID-19. Однако данные рекомендации EMA были основаны на результатах текущего (незавершенного) исследования, что делает их недостаточно убедительными. Как указано на официальной странице EMA, рано делать какие-либо выводы относительно соотношения пользы и риска регданвимаба.

Кроме того, авторы Кокрейнского обзора пришли к заключению, что имеющихся данных недостаточно для того, чтобы сделать однозначные выводы относительно лечения COVID-19 с помощью моноклональных антител и необходимы долгосрочные данные, чтобы подтвердить или опровергнуть первоначальные результаты, полученные в ходе клинических исследований.

Таким образом, недостаточно данных, чтобы сделать выводы о клинической эффективности и безопасности моноклональных антител, в том числе регданвимаба, при лечении COVID-19.

Уровень доказательности: С

**Главный специалист отдела ОТЗ
Кусманова**

А. Ж.

Начальник отдела ОТЗ

З.К. Жолдасов



**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
	<i>Дополнение от 05.10.21г. к №380 от 04.08.2021г.</i>	<i>7 из 10</i>

Отчет оценки медицинской технологии – справочный обзор (дополнение)

**Руководитель Центра экономики и ОТЗ
Табаров**

А.Б.

Келісілді

05.10.2021 15:28 Табаров.А.Б

05.10.2021 16:42 Жолдасов Заид Каримович

Қол қойған

05.10.2021 16:57 Койков Виталий Викторович



Данный электронный документ DOC24 ID KZSIU9420211000775972F833B подписан с использованием электронной цифровой подписи и отправлен посредством информационной системы «Казахстанский центр обмена электронными документами» Doculite.kz.

Для проверки электронного документа перейдите по ссылке:
<https://doculite.kz/landing?verify=KZSIU9420211000775972F833B>

Тип документа	Исходящий документ
Номер и дата документа	№ 2053 от 05.10.2021 г.
Организация/отправитель	РГП "ПХВ "РЕСПУБЛИКАНСКИЙ ЦЕНТР РАЗВИТИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ" МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН"
Получатель (-и)	МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН НЕТ ДА
Электронные цифровые подписи документа	 Подписано: Руководитель Время подписи: 05.10.2021 15:28  Подписано: Начальник отдела Время подписи: 05.10.2021 16:42  РЕСПУБЛИКАНСКОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ ПРЕДПРИЯТИЕ НА ПРАВЕ ХОЗЯЙСТВЕННОГО ВЕДЕНИЯ "НАЦИОНАЛЬНЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР РАЗВИТИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ИМЕНИ САЛИДАТ КАИРБЕКОВОЙ" МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН Подписано: Заместитель председателя КОЙКОВ ВИТАЛИЙ MIIWzwYJ...RNrwSwMA= Время подписи: 05.10.2021 16:57  РЕСПУБЛИКАНСКОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ ПРЕДПРИЯТИЕ НА ПРАВЕ ХОЗЯЙСТВЕННОГО ВЕДЕНИЯ "НАЦИОНАЛЬНЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР РАЗВИТИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ИМЕНИ САЛИДАТ КАИРБЕКОВОЙ" МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН Подписано: Главный специалист АБЫЛГАЗИНОВА МАДИНА MIIXLQYJ...pXjM6NiOX

Время подписи: 05.10.2021 17:22



Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года N370-II «Об электронном документе и электронной цифровой подписи», удостоверенный посредством электронной цифровой подписи лица, имеющего полномочия на его подписание, равнозначен подписанному документу на бумажном носителе.