

SARS-COV-2 НЕЙТРАЛИЗУЮЩЕЕ АНТИТЕЛО LY-COV555 У АМБУЛАТОРНЫХ ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

Комолдинов Ойбек Равшанбек угли
Дальневосточный федеральный университет
great597@mail.ru

SARS-COV-2 NEUTRALIZING ANTIBODY LY-COV555 IN OUTPATIENTS WITH COVID-19

O. Komoldinov

Summary. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) causes coronavirus disease 2019 (Covid-19), which is most frequently mild yet can be severe and lifethreatening. Virus-neutralizing monoclonal antibodies are predicted to reduce viral load, ameliorate symptoms, and prevent hospitalization.

Methods. In this ongoing phase 2 trial involving outpatients with recently diagnosed mild or moderate Covid-19, we randomly assigned 452 patients to receive a single intravenous infusion of neutralizing antibody LY-CoV555 in one of three doses (700 mg, 2800 mg, or 7000 mg) or placebo and evaluated the quantitative virologic end points and clinical outcomes. The primary outcome was the change from baseline in the viral load at day 11.

Results. At the time of the interim analysis, the observed mean decrease from baseline in the log viral load for the entire population was -3.81 , for an elimination of more than 99.97% of viral RNA. For patients who received the 2800-mg dose of LY-CoV555, the difference from placebo in the decrease from baseline was lower by a factor of 3.4. Smaller differences from placebo in the change from baseline were observed among the patients who received the 700-mg dose or the 7000-mg dose. On days 2 to 6, the patients who received LY-CoV555 had a slightly lower severity of symptoms than those who received placebo. The percentage of patients who had a Covid-19-related hospitalization or visit to an emergency department was 1.6% in the LY-CoV555 group and 6.3% in the placebo group.

Conclusions. In this interim analysis of a phase 2 trial, one of three doses of neutralizing antibody LY-CoV555 appeared to accelerate the natural decline in viral load over time, whereas the other doses had not by day 11.

Keywords: SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody LY-CoV555, Covid — 19, monoclonal antibodies.

Аннотация. Тяжелый острый респираторный синдром CoV — 2 (SARS-CoV-2) вызывает коронавирусную болезнь 2019 года (Covid-19), которая чаще всего протекает в легкой форме, но может быть тяжелой и опасной для жизни. Предполагается, что вируснейтрализующие моноклональные антитела снижают вирусную нагрузку, улучшают симптомы и предотвращают госпитализацию.

Методы. В этом продолжающемся исследовании фазы 2 с участием амбулаторных пациентов с недавно диагностированным легким или умеренным Covid-19 было случайным образом назначено 452 пациентам для однократной внутривенной инфузии нейтрализующие антитела LY-CoV555 в одной из трех доз (700 мг, 2800 мг или 7000 мг) или плацебо и были оценены количественные вирусологические конечные точки и клинические исходы. Первичным исходом было изменение вирусной нагрузки по сравнению с исходным уровнем на 11-й день.

Результаты. На момент промежуточного анализа наблюдалось среднее снижение логарифмической вирусной нагрузки по сравнению с исходным уровнем при элиминации более 99,97% вирусной РНК. Для пациентов, получавших дозу LY-CoV555 в дозе 2800 мг, разница с плацебо была ниже в 3,4 раза. Незначительные различия с плацебо в изменении от исходного уровня наблюдались среди пациентов, получавших дозу 700 мг или дозу 7000 мг. На 2–6-й день пациенты, получавшие LY-CoV555, имели несколько меньшую выраженность симптомов, чем те, кто получал плацебо. Процент пациентов, у которых была госпитализация, связанная с Covid-19, или посещение отделения неотложной помощи, составил 1,6% в группе LY-CoV555 и 6,3% в группе плацебо.

Выводы. В этом промежуточном анализе исследования фазы 2 одна из трех доз нейтрализующего антитела LY-CoV555, по-видимому, ускоряла естественное снижение вирусной нагрузки с течением времени, в то время как другие дозы не имели этого к 11-му дню.

Ключевые слова: SARS-CoV-2 нейтрализующее антитело LY-CoV555, Covid-19, моноклональные антитела.

Введение

Коронавирусная болезнь 2019 года (Covid-19) возникла в конце 2019 года и быстро распространилась, что привело к глобальной пандемии. Инфицированные люди могут иметь широкий диапазон тяжести заболевания, причем у многих пациентов заболевание протекает в легкой или даже бессимптомной форме. Однако по неизвестным причинам до 10% бессимптомных и легких инфекций приводят к более тяжелым исходам, включая респираторный дистресс синдром, требующий госпитализации [1]. Хотя были описаны факторы риска более тяжелых исходов (включая пожилой возраст, ожирение, гипертонию и сопутствующие хронические заболевания) [2–3], связь между вирусной нагрузкой и исходами ранее не проверялась в лонгитюдном исследовании. Было изучено несколько вариантов лечения госпитализированных пациентов с Covid-19 (например, противомаларийные препараты, противовирусные препараты, иммуномодуляторы, глюкокортикоиды и реконвалесцентная плазма) с различными результатами [4–13]. Однако не было проведено крупных рандомизированных контролируемых исследований таргетных методов лечения, специфичных для тяжелого острого респираторного синдрома коронавируса 2 (SARS-CoV-2) и направленных на ослабление прогрессирования заболевания у пациентов с ранними стадиями заболевания. Доклинические исследования нейтрализующих антител для лечения инфекции SARS-CoV-2 на нескольких моделях животных показали многообещающие результаты с заметным снижением вирусной нагрузки в верхних и нижних дыхательных путях. SARS-CoV-2 проникает в клетки через связывание своего спайкового белка с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента 2 на клетках-мишенях. LY-CoV555 (также известный как LY3819253), мощное антиспайковое нейтрализующее моноклональное антитело, которое связывается с высоким сродством к рецепторсвязывающему домену SARS-CoV-2, было получено из реконвалесцентной плазмы, полученной от пациента с Covid-19 [14]. Антитело было разработано Эли Лилли после его открытия исследователями из AbCellera и в Исследовательском центре вакцин Национального института аллергии и инфекционных заболеваний. Ранее сообщалось об открытии LY-CoV555 и его пассивной защите от SARS-CoV-2 у нечеловеческих приматов [15].

Здесь будут приведены промежуточные результаты исследования блокировки вирусного прикрепления и проникновения клеток с помощью нейтрализующих антител SARS-CoV-2 (BLAZE-1), продолжающегося исследования фазы 2 для оценки эффективности и безопасности LY-CoV555 у пациентов с недавно диагностированным легким или умеренным Covid-19 в амбулаторных

условиях. Было изучено влияние нейтрализующего антитела на вирусную нагрузку, оценку симптомов и клинические исходы, а также сообщено о наблюдаемой связи между устойчиво высокой вирусной нагрузкой и тяжестью заболевания

Методы

В этом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом однократном исследовании, проведенном в 41 центре США, все пациенты имели положительные результаты тестирования на SARS-CoV-2 и имели один или несколько легких, или умеренных симптомов. Исследователи изучили симптомы, факторы риска и другие критерии включения и исключения перед зачислением. Каждый пациент получал однократную внутривенную инфузию LY-CoV555 или монотерапию плацебо в течение примерно 1 часа. Хотя исследование содержит дополнительные группы лечения, здесь мы сосредоточимся на промежуточном анализе результатов только четырех из этих групп: LY-CoV555 в дозах 700 мг, 2800 мг и 7000 мг и плацебо. Предварительно запланированный промежуточный анализ был запущен 5 сентября 2020 года, когда последний пациент, который был рандомизирован для получения LY-CoV555, достиг 11-го дня. Анализ включает в себя все данные о вирусологических особенностях и симптомах, которые были доступны на момент блокировки базы данных. Дозы LY-CoV555, которые были оценены в этом исследовании, были основаны на фармакологическом моделировании, которое предсказывало, что доза 700 мг будет эффективной. Учитывая серьезность пандемии, дозы, которые были введены в этом испытании, были увеличены до 10 раз по сравнению с прогнозируемой эффективной дозой, чтобы обеспечить адекватный целевой охват. Использование этих доз было подкреплено данными о безопасности исследования фазы 1 LY-CoV555 с участием госпитализированных пациентов. Уровни доз были фиксированы, либо плацебо вводили в течение 3 дней после положительных результатов тестирования SARS-CoV-2.

Результаты

Первичным исходом было изменение от исходного уровня вирусной нагрузки SARS-CoV-2 на 11-й день (± 4 дня) после положительных результатов тестирования. Данные о вирусологических особенностях и симптомах были собраны до 29-го дня этого исследования. Вирусную нагрузку измеряли с помощью мазка из носоглотки, за которым следовал количественный анализ реверс-транскриптазно-полимеразной цепной реакции (от-ПЦР) в центральной лаборатории. Ключевыми вторичными исходами были оценка безопасности, бремя симптомов, сообщенное пациентом в анкете, и клини-

ческие исходы. Основным клиническим исходом была определена госпитализация в стационар, связанная с Covid-19, посещение отделения неотложной помощи или смерть.

Статистический анализ

Чтобы определить размер выборки, была использована динамическая модель для моделирования вирусной нагрузки с течением времени у пациентов, получавших LY-CoV555 или плацебо. Эта моделируемая популяция была использована для оценки статистической мощности и сравнения изменений вирусной нагрузки по сравнению с исходным уровнем. Все пациенты, прошедшие рандомизацию и получавшие либо LY-CoV555, либо плацебо, были включены в первичный анализ, если их показатели вирусной нагрузки были доступны как на исходном уровне, так и по крайней мере один раз после исходного уровня. Лечебные эффекты сравнивали с использованием двухсторонних тестов с уровнем Альфа 0,05. Корректировки для многократного тестирования не проводились. Тестирование значимости первичного результата проводилось с использованием анализа повторных мер в виде смешанной модели.

Первичный результат

К 11-му дню у большинства пациентов наблюдалась существенная тенденция к вирусному клиренсу, в том числе в группе плацебо. Наблюдаемое среднее снижение по сравнению с исходным уровнем логарифмической вирусной нагрузки для всей популяции составило $-3,81$ (исходное среднее значение $-6,36$; среднее значение на 11-й день $-2,56$); это значение соответствовало снижению более чем в 4300 раз бремени SARS-CoV-2 при элиминации более 99,97% вирусной РНК. Для пациентов, получавших 2800 мг дозы LY-CoV555, отличие от плацебо заключалось в снижении с основание составила $-0,53$ (95% доверительный интервал [Ди], от $-0,98$ до $-0,08$; $P=0,02$), при более низкой вирусной нагрузке в 3,4 раза. Однако меньшие различия по сравнению с плацебо в снижении от исходного уровня наблюдались среди пациентов, получавших дозу 700 мг ($-0,20$; 95% Ди от $-0,66$ до $0,25$; $P=0,38$) и дозу 7000 мг ($0,09$; 95% Ди от $-0,37$ до $0,55$; $P=0,70$).

Вторичные вирусные итоги

На 3-й день среди пациентов, получавших дозу LY-CoV555 в дозе 2800 мг, наблюдаемое отличие от плацебо в снижении от исходного уровня средней логарифмической вирусной нагрузки составило $-0,64$ (95% Ди от $-1,11$ до $-0,17$). Две другие дозы LY-CoV555 показали аналогичное улучшение вирусного клиренса на 3-й день, с отли-

чием от плацебо в изменении от исходного уровня $-0,42$ (95% Ди, от $-0,89$ до $0,06$) для дозы 700 мг и $-0,42$ (95% Ди, от $-0,90$ до $0,06$) для дозы 7000 мг. Разница с плацебо в изменении от исходного уровня для объединенных доз LY-CoV555 составила $-0,49$ (95% Ди от $-0,87$ до $-0,11$)

Госпитализация, связанная с Covid-19

На 29-й день процент пациентов, госпитализированных с Covid-19, составил 1,6% (5 из 309 пациентов) в группе LY-CoV555 и 6,3% (9 из 143 пациентов) в группе плацебо. Процент пациентов в соответствии с дозой LY-CoV555, которые были госпитализированы, был аналогичен общему проценту: 1,0% (1 из 101) в подгруппе 700 мг, 1,9% (2 из 107) в подгруппе 2800 мг и 2,0% (2 из 101) в подгруппе 7000 мг. В постспециальном анализе, изучавшем госпитализацию среди пациентов в возрасте 65 лет и старше и среди тех, кто имел ИМТ 35 или более, процент госпитализированных составил 4% (4 из 95) в группе LY-CoV555 и 15% (7 из 48) в группе плацебо. Только 1 пациент в исследовании (в группе плацебо) был госпитализирован в отделение интенсивной терапии.

Оценка Симптомов

Чтобы оценить влияние лечения на симптомы Covid-19, были сравнены изменения от исходного уровня баллов симптомов между группой LY-CoV555 и группой плацебо. Оценка симптомов варьировалась от 0 до 24 и включала восемь областей, которые были оценены от 0 (отсутствие симптомов) до 3 (тяжелые симптомы). Со 2-го по 6-й день изменение оценки симптомов от исходного уровня было лучше в группе LY-CoV555, чем в группе плацебо, со значениями $-0,79$ (95% Ди, от $-1,35$ до $-0,24$) на 2-й день, $-0,57$ (95% Ди, от $-1,12$ до $-0,01$) на 3-й день, $-1,04$ (95% Ди, от $-1,60$ до $-0,49$) на 4-й день, $-0,73$ (95% Ди, от $-1,28$ до $-0,17$) на 5-й день и $-0,79$ (95% Ди, от CI, от $-1,35$ до $-0,23$) на 6-й день. Изменение от исходного уровня оценки симптомов продолжало быть лучше в группе LY-CoV555, чем в группе плацебо с 7-го по 11-й день, хотя к этому времени большинство пациентов в двух группах полностью выздоровели или имели только очень слабые симптомы.

Безопасность

Серьезные нежелательные явления не наблюдались ни у одного из 309 пациентов в группе LY-CoV555 и у 0,7% (1 из 143 пациентов) в группе плацебо. Процент пациентов, имевших неблагоприятные события во время лечения, составил 22,3% (69 из 309) в группе LY-CoV555 и 24,5% (35 из 143) в группе плацебо. Диарея была зарегистрирована у 3,2% пациентов (10 из 309) в группе LY-CoV555 и у 4,9% (7 из 143) в группе плацебо

рвота отмечалась у 1,6% (5 из 309) и 2,8% (4 из 143) соответственно. Наиболее часто регистрируемым побочным эффектом в группе LY-CoV555 была тошнота (3,9%), тогда как диарея (4,9%) была наиболее частым побочным эффектом в группе плацебо. Инфузионные реакции были зарегистрированы у 2,3% пациентов (7 из 309) в группе LY-CoV555 и у 1,4% (2 из 143) в группе плацебо. Большинство из этих событий — которые включали зуд, покраснение, сыпь и отек лица — произошли во время инфузии и были зарегистрированы как легкие по тяжести. Во время этих реакций не было отмечено никаких изменений в жизненных показателях, и инфузии были завершены во всех случаях. Некоторым пациентам для облегчения симптомов были назначены антигистаминные препараты. Обсуждение

Вывод

В этом заранее запланированном промежуточном анализе исследования BLAZE-1 была изучена эффективность LY-CoV555 в лечении легкого или умеренного Covid-19. Исследование было разработано для включения пациентов с недавним началом заболевания для оценки влияния раннего вмешательства с антителной терапией на биомаркеры вирусной нагрузки, симптомы и тяжелые клинические исходы, такие как госпитализация и смерть. Среди пациентов, получавших LY-CoV555, вирусная нагрузка на 11-й день (первичный исход) была ниже, чем в группе плацебо, только среди тех, кто получал дозу 2800 мг. Однако снижение вирусной нагрузки на 11-й день не оказалось клинически значимой конечной точкой, поскольку вирусная нагрузка была существенно снижена по сравнению с исходным уровнем для большинства пациентов, включая тех, кто находился в группе плацебо, что согласуется с естественным течением заболевания. Однако оценка влияния терапии LY-CoV555 на симптомы пациентов в более ранние моменты времени во время лечения (например, на 3-й день) показала возможный эффект лечения, при этом существенных различий между тремя диагнозами не наблюдалось. Неясно, является ли РТ-ПЦР точным методом помера вирусной нейтрализации, так как вирусная РНК может сохраняться в течение некоторого времени даже при отсутствии репликации-компетентного вируса. Поскольку тяжесть заболевания в первую очередь обусловлена повреждением легких в результате инфекции SARS-CoV-2 в нижних дыхательных путях, вирусная нагрузка в воздушных пространствах будет лучше отражать реакцию на травму, чем вирусная нагрузка в носоглоточном секрете. Однако оценка состояния нижних дыхательных путей была непрактичной из-за мер предосторожности, которые требовались при лечении этих высокоинфекционных пациентов. Таким образом, носоглоточный вирусный мазок был наиболее прагматичным способом получения ощущения вирус-

ной нагрузки в качестве суррогатного маркера вирусной нагрузки в легких и корреляции с клиническими исходами. Однако вирусная нагрузка на носоглотку не была подтверждена в качестве предиктора клинического течения заболевания. Неожиданным наблюдением в этом исследовании было то, что пациенты с более высокой вирусной нагрузкой на 7-й день имели более высокую частоту госпитализации, чем пациенты с лучшим клиренсом вирусной РНК на 7-й день, что согласуется с задержкой вирусного клиренса, наблюдавшейся у пациентов с более тяжелым заболеванием. На 7-й день ни у одного госпитализированного пациента вирусная нагрузка не была ниже медианного значения популяции. Если это наблюдение будет проспективно подтверждено в будущих исследованиях, это позволит предположить, что потенциальный агент, снижающий вирусную нагрузку, может снизить частоту госпитализаций. Чтобы изучить потенциал LY-CoV555 для улучшения клинических исходов Covid-19, было оценено влияние терапии LY-CoV555 на частоту госпитализаций, что является важным результатом, учитывая связь между госпитализацией и последующей смертностью у пациентов с Covid-19. На 29-й день процент госпитализированных пациентов составил 1,6% в группе LY CoV555 и 6,3% в группе плацебо. В пост-специальном анализе, который был сосредоточен на подгруппах высокого риска (возраст ≥ 65 лет или ИМТ ≥ 35), процент госпитализации составил 4,2% в группе LY-CoV555 и 14,6% в группе плацебо. Данные о симптомах (измеренные по изменению от исходного уровня в балле симптомов) также соответствовали результатам госпитализации, причем полученные данные подтверждали возможное снижение тяжести симптомов уже на 2-й день в группе LY-CoV555. Этот эффект сохранялся с течением времени и в разных дозах, что еще раз подтверждает обоснованность лечения влияние на симптомы и предполагает механистическую связь между более низкой вирусной нагрузкой и более низкой частотой госпитализации. Хотя различия в эффектах трех доз LY-CoV555 не были ясны, доза 2800 мг была единственной, которая показала признаки ускоренного вирусного клиренса. Тем не менее, дальнейшие исследования должны быть продолжены для оценки эффективности более низких доз. Профиль безопасности пациентов, получавших LY-CoV555, был аналогичен профилю безопасности пациентов, получавших плацебо. Эти данные свидетельствуют о том, что лечение является безопасным. В этом промежуточном анализе пациенты, получавшие LY-CoV555, имели меньше госпитализаций и более низкое бремя симптомов, чем у тех, кто получал плацебо, с наиболее выраженными эффектами, наблюдаемыми в группах высокого риска. Если эти результаты будут подтверждены в дополнительных анализах в этом исследовании, LY-CoV555 может стать полезным лечением для экстренного использования у пациентов с недавно диагностированным Covid-19.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tabata S., Imai K., Kawano S., et al. Clinical characteristics of COVID-19 in 104 people with SARS-CoV-2 infection on the Diamond Princess cruise ship: a retrospective analysis. *Lancet Infect Dis* 2020; 20:1043–50
2. Jehi L., Ji X., Milinovich A., et al. Development and validation of a model for individualized prediction of hospitalization risk in 4,536 patients with COVID-19. *PLoS One* 2020;15(8): e0237419.
3. Garg S.K.L., Kim L., Whitaker M., et al. Hospitalization rates and characteristics of patients hospitalized with laboratory-confirmed coronavirus disease 2019 — COVID-NET, 14 states, March 1–30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69: 458–64.
4. Cavalcanti A.B., Zampieri F.G., Rosa R.G. et al. Hydroxychloroquine with or without azithromycin in mild-to-moderate Covid-19. *N. Engl.J.Med.* DOI: 10.1056/NEJMoa2019014.
5. Beigel J.H., Tomashek K. M., Dodd L. E. Remdesivir for the treatment of Covid-19 — final report. *N Engl J Med.* DOI: 10.1056/NEJMoa2007764.
6. Goldman J.D., Lye D. C.B., Hui D. S., et al. Remdesivir for 5 or 10 days in patients with severe Covid-19. *N. Engl.J.Med.* DOI: 10.1056/NEJMoa2015301.
7. Spinner C.D., Gottlieb R. L., Criner G. J., et al. Effect of remdesivir vs standard care on clinical status at 11 days in patients with moderate COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA* 2020;324:1048–57.
8. Sims J.T., Krishnan V., Chang C-Y., et al. Characterization of the cytokine storm reflects hyperinflammatory endothelial dysfunction in COVID-19. *J Allergy Clin Immunol* 2020 September 10 (Epub ahead of print).
9. Stebbing J., Krishnan V., de Bono S., et al. Mechanism of baricitinib supports artificial intelligence-predicted testing in COVID-19 patients. *EMBO Mol Med* 2020; 12(8): e12697.
10. Dastan F., Saffaei A., Haseli S., et al. Promising effects of tocilizumab in COVID-19: a non-controlled, prospective clinical trial. *Int Immunopharmacol* 2020;88:106869.
11. Farooqi F., Dhawan N., Morgan R., Dinh J., Nedd K., Yatzkan G. Treatment of severe COVID-19 with tocilizumab mitigates cytokine storm and averts mechanical ventilation during acute respiratory distress: a case report and literature review. *Trop Med Infect Dis* 2020;5: E112.
12. The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 — preliminary report. *N Engl J Med.* DOI: 10.1056/NEJMoa2021436.
13. Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, et al. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis. *JAMA* 2020;324:1–13.
14. Joyner MJ, Senefeld JW, Klassen SA, et al. Effect of convalescent plasma on mortality among hospitalized patients with COVID-19: initial three-month experience. August 12, 2020 (<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.08.12.20169359v1>). preprint.
15. Li L, Zhang W, Hu Y, et al. Effect of convalescent plasma therapy on time to clinical improvement in patients with severe and life-threatening COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA* 2020; 324:460–70.

© Комолдинов Ойбек Равшанбек угли (great597@mail.ru).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



Дальневосточный федеральный университет