



Клінічне дослідження з оцінки ефективності
препарату Біовен, в комплексній терапії пацієнтів
з **пневмонією**, що викликана
коронавірусною інфекцією **COVID-19 / SARS-CoV-2**

Код: 2020-BV-BP

ID ClinicalTrials.gov: NCT04500067

Пошук оптимальної терапії при лікуванні COVID-19 заснований на двох напрямках:



Таргетна терапія направлена на пригнічення вірусу

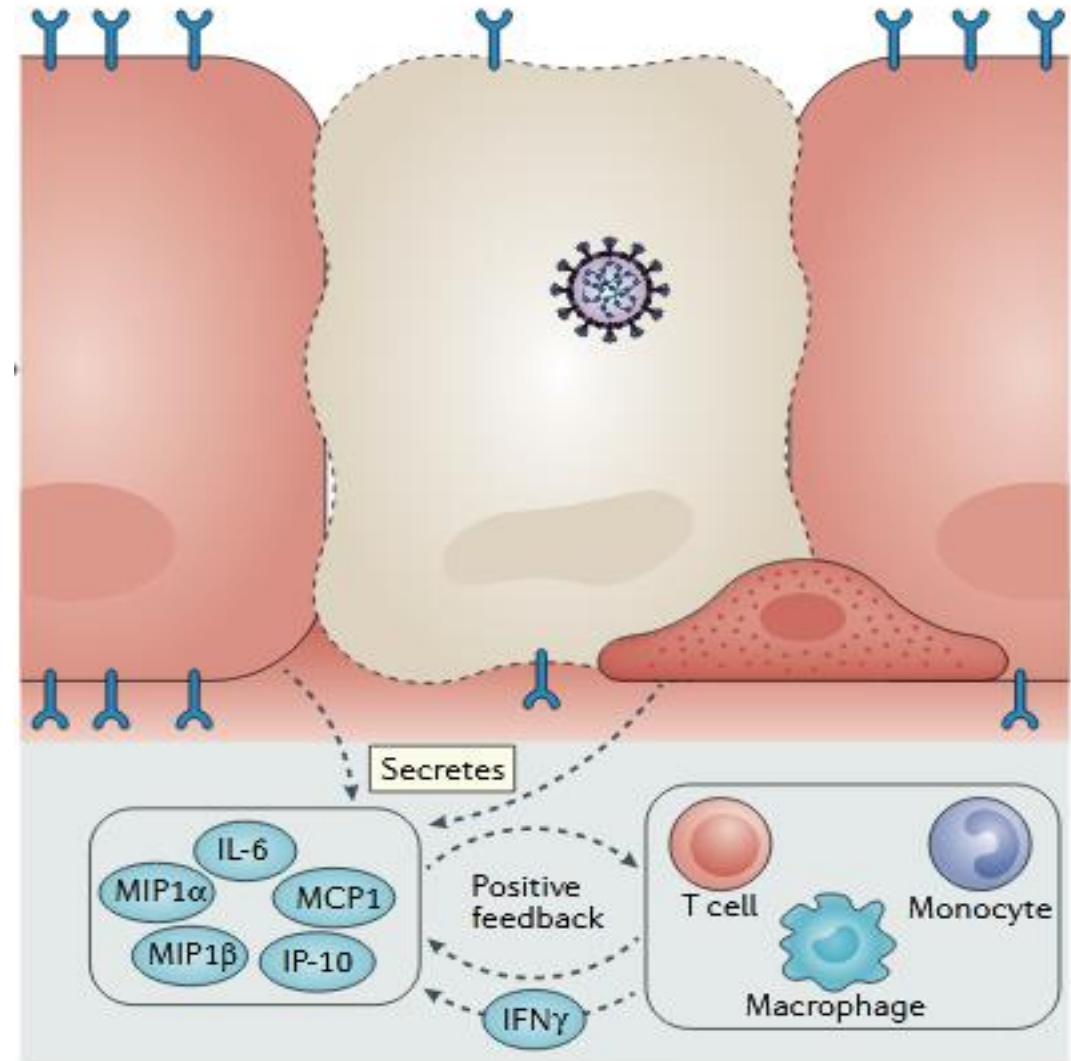
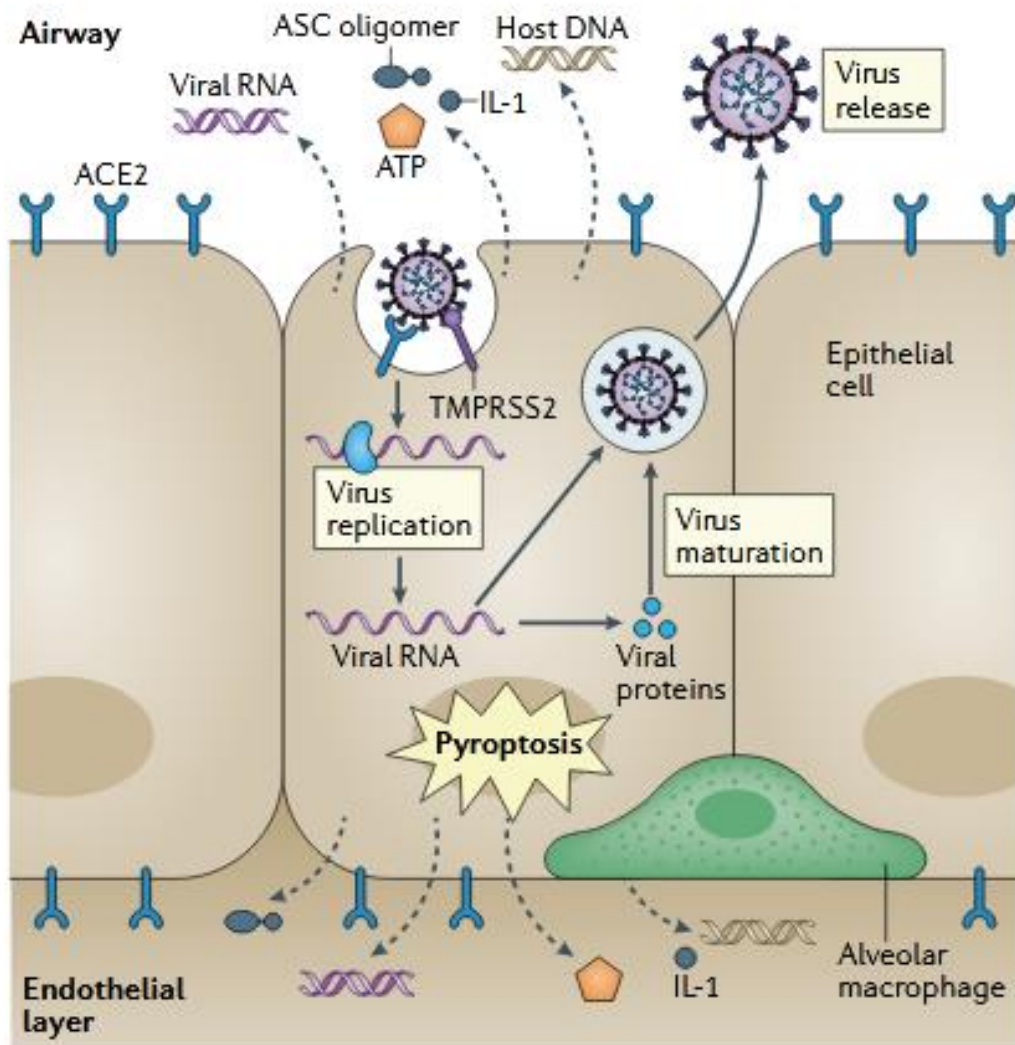
- створення специфічного гіперімунного імуноглобуліну
- розробка специфічних антивірусних препаратів
- розробка вакцин (певною мірою)

Ад'ювантна, патогенетична терапія направлена проти потенційно летальних механізмів, що мають місце у перебігу хвороби.

- пряма імуносупресивна терапія (*тоцилізумаб*)
- протизапальна терапія (*кортикостероїди*)
- імуномодуюча терапія* (*препарати ВВІГ у високих дозах*).

** у патогенезі пневмонії викликаній коронавірусною інфекцією COVID-19 / SARS-CoV-2 масивне ураження легеневої тканини спричинено надмірною реакцією імунної системи на присутність вірусу. За механізмом і проявами це подібне до автоімунної патології.*

Імунна відповідь на SARS-CoV-2



Повна назва клінічного дослідження

«Відкрите багатоцентрове рандомізоване дослідження з оцінки ефективності препарату Біовен, виробництва ТОВ «Біофарма Плазма», в комплексній терапії пацієнтів з пневмонією, що викликана коронавірусною інфекцією COVID-19 / SARS-CoV-2»

Дозвіл МОЗ України:

- Наказ МОЗ № 1038 від 04.05.2020 р. (Київ, Львів, Одеса, Біла Церква)
- Наказ МОЗ № 1307 от 04.06.2020 р. – суттєва поправка про включення додаткових Центрів (Вінниця, Тернопіль, Івано-Франківськ, Луцьк)



Хронологія ключових подій



- **04.05.2020** – Наказ МОЗ України № 1038 про дозвіл КД
- **07.05.2020** – погодження ЛЕК (м. Львів)
- **07.05.2020** – включено першого пацієнта (м. Львів)
- **04.06.2020** – Суттєва поправка - Наказ МОЗ України № 1307 (включення нових центрів)
- **18.08.2020** – включення останнього пацієнта
- **15.09.2020** – завершення спостереження за останнім пацієнтом



Препарати ВВІГ мають перелік «гарантованих показань» затверджених ЕМА (European Medicines Agency).



Замісна терапія

- Лікування первинних імунодефіцитів (пожиттєва замісна терапія),
- Лікування вторинних імунодефіцитів (курсове введення)

Імуномодуюча

- лікування низки автоімунних захворювань: імунна тромбоцитопенія (ІТ), хвороба Кавасакі, хронічна запальна демієлінізуюча полінейропатія (ХЗДП) та інші.

При застосуванні високих курсових доз (1,6-2,0 г/кг) ВВІГ пригнічує автоімунне запалення через комбінований вплив на різні ланки імунної системи.

Про позитивний ефект при пневмонії, що викликана коронавірусною інфекцією COVID-19 / SARS-CoV-2 повідомлялось з самого початку епідемії, у кількох клінічних випадках дослідників з Уханю, США та Європи.

І ми так само спостерігаємо це у нашому клінічному дослідженні (зменшення перебування пацієнта у стаціонарі, позитивна динаміка клінічного стану, лабораторних аналізів, маркерів запалення тощо).

High-Dose Intravenous Immunoglobulin as a Therapeutic Option for Deteriorating Patients With Coronavirus Disease 2019

Wei Cao,¹ Xiaosheng Liu,² Tao Bai,³ Hongwei Fan,¹ Ke Hong,³ Hui Song,³ Yang Han,¹ Ling Lin,¹ Lianguo Ruan,^{3,a} and Taisheng Li^{1,a}

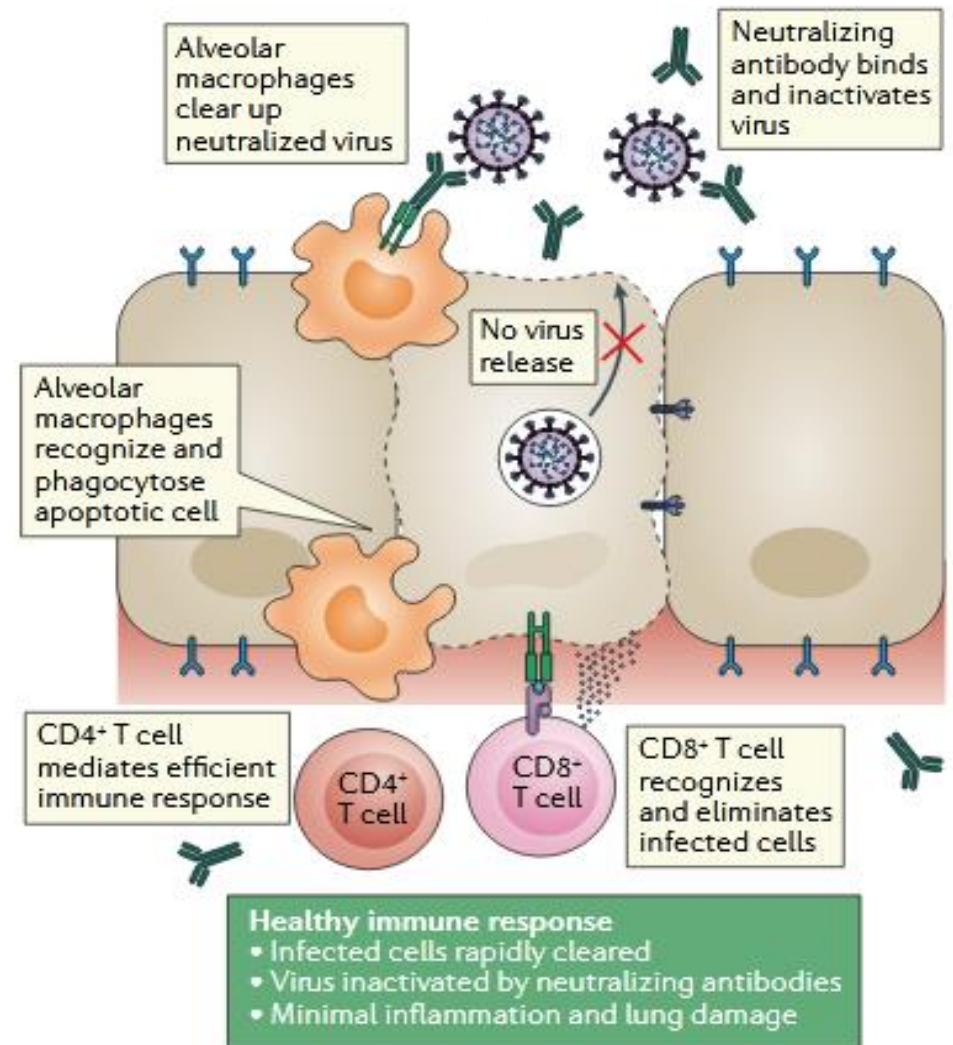
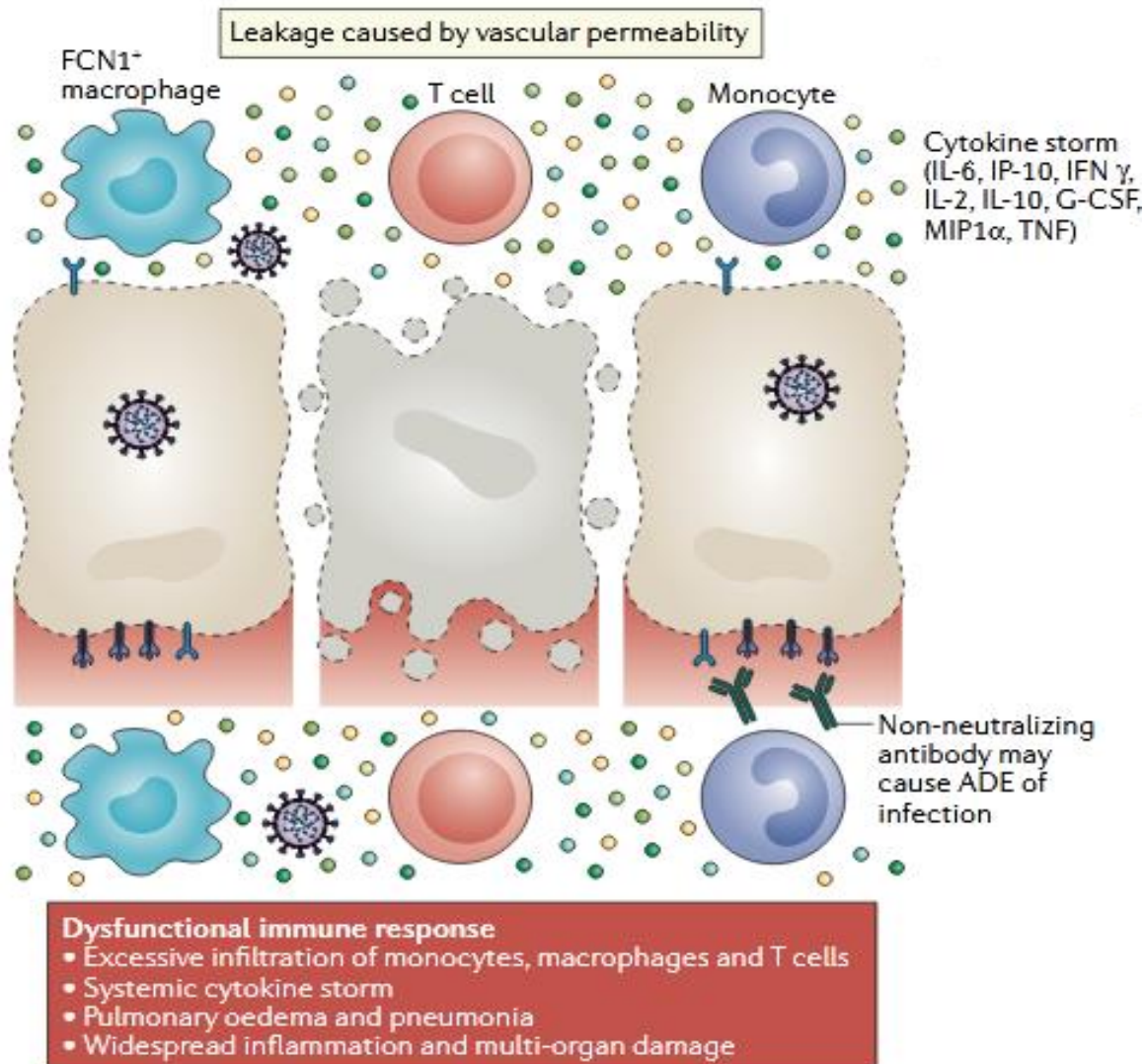
¹Department of Infectious Diseases, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing, China, ²Tsinghua-Peking Center for Life Sciences, School of Medicine, Tsinghua University, Beijing, China, and ³Department of Infectious Diseases, Jin Yin-tan Hospital, Wuhan, China

FDA approves Octapharma USA investigational new drug application for severe COVID-19 patients

PARAMUS, N.J. (USA) 20.05.2020 PRESS RELEASE

Phase 3, multicenter U.S. clinical trial utilizing Octagam® 10% will start immediately to evaluate if high-dose IVIG can stabilize or improve patient clinical status

«Сценарії» імунної відповіді на SARS-CoV-2

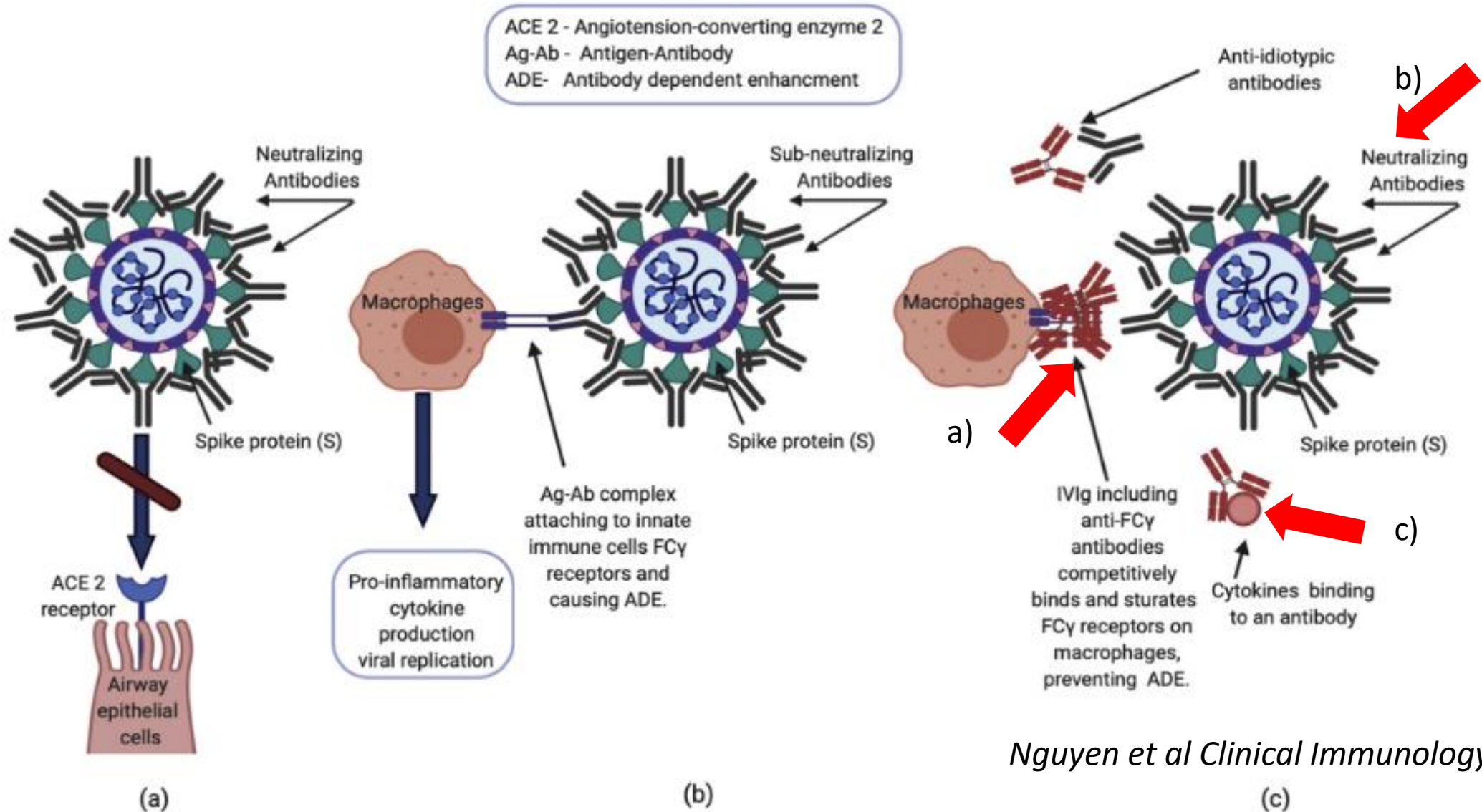


Запропоновані механізми, протизапального ефекту IVIG при SARS-CoV-2:



- a) Насичення Fcγ-рецепторів на клітинах імунної системи;
- b) **Анти-ідіотипічне зв'язування** з противірусними антитілами (**блокада** антитіло-залежного підсилення);
- c) Зв'язування прозапальних цитокінів.

Запропоновані механізми, проти запального ефекту IVIG при SARS-CoV-2:



- **Рандомізоване** – всі пацієнти випадковим чином розподіляються між досліджуваною групою (отримують Біовен) та групою контролю (без Біовену)
- **Багатоцентрове** – у дослідження залучено 9 центрів у різних містах України
- **Контрольоване** – оцінка ефективності на основі порівняння з базовою терапією без застосування Біовену.
- **Відкрите** – гарантує можливість *миттєвої* корекції терапії по життєвим показам, знімає питання етичності для уразливої групи - пацієнтів реанімаційного профілю в умовах коли *відсутня стандартна терапія з гарантованою ефективністю*.

*Плацебо контроль не застосовується через принципіальну відсутність нервово-вегетативного суб'єктивного компоненту оцінки ефективності.

“Агресивний”

– швидка прогресія за кілька днів, різке погіршення, неконтрольоване наростання дихальної недостатності, рефрактерність до стандартної життєзберігаючої терапії (кисень, ШВЛ); розвиток ГРДС, шок, смерть.

“Затяжний”

– стабільно важкий перебіг з обтяженням та прогресуванням коморбідних станів. Швидкий розвиток шоку нехарактерний, але спостерігається поступове наростання ступеня тяжкості. Можливе погіршення аж до летального рівня у непередбачувані терміни (від 14-21 до 40-50 днів від початку захворювання).

Яким пацієнтам у рамках КД може призначатися Біовен:



Тяжка пневмонія, відповідно до критеріїв (Додаток 10 до «Стандартів медичної допомоги «КОРОНАВІРУСНА ХВОРОБА (COVID-19)», що затверджено Наказом МОЗ України від 28.03.2020 № 722 "Організація надання медичної допомоги хворим на коронавірусну хворобу (COVID-19)"):

- **Гарячка або підозра на респіраторну інфекцію;**
- **Кількість дихальних рухів 30 за 1 хв та вище;**
- **Виражена дихальна недостатність або SpO2 <90% при спонтанному диханні в приміщенні;**
- **Наявність вогнищ запалення в легенях за результатами комп'ютерної томографії.**

Яким пацієнтам у рамках КД може призначатися Біовен:



.... А також якщо на тлі раніше діагностованої коронавірусної пневмонії розвинувся будь-який з станів перерахованих нижче:

- **виражена дихальна недостатність, що потребує ШВЛ чи додаткової оксигенації;**
- **гострий респіраторний дистрес-синдром (відповідно до критеріїв постановки діагнозу ВООЗ);**
- **сепсис (відповідно до критеріїв постановки діагнозу ВООЗ);**
- **септичний шок (відповідно до критеріїв постановки діагнозу ВООЗ).**

Схема застосування Біовену в хворих на пневмонію яка викликана COVID-19 у рамках клінічного дослідження



Пацієнти Контрольної групи отримуватимуть терапію рекомендовану протоколом лікування коронавірусної інфекції COVID-19 в залежності від тяжкості їх стану згідно листа призначень, яка не включатиме препарати імуноглобуліну.

Пацієнти Досліджуваної групи отримуватимуть терапію рекомендовану протоколом лікування коронавірусної інфекції COVID-19 в залежності від тяжкості їх стану згідно листа призначень, а також отримують препарат Біовен, 10% р-н для інфузій виробництва ТОВ «Біофарма Плазма» в дозі 0,8-1,0 г/кг 1 раз на добу протягом 2 діб.

Схема введення Біовен слід вводити внутрішньовенно краплино, з початковою швидкістю 0,5 – 1,0 мл/кг маси тіла/год протягом 30 хв. За умови відсутності будь-яких небажаних побічних реакцій, швидкість введення можна поступово збільшувати (рекомендоване збільшення на 0,5 – 1,5 мл/кг маси тіла/год кожні 10 хв). За даними клінічних досліджень, максимальна швидкість введення складає 8,5 мл/кг маси тіла/год.

Первинна змінна ефективності:

Оцінка тривалості періоду (в днях) до нормалізації не менше двох з наступних параметрів:

- зростання показника SpO_2 до значення 95% і вище, при самостійному диханні протягом принаймні 1 доби.
- ЧДР при самостійному диханні 28 за хвилину та менше
- нормалізація температури тіла протягом принаймні 24 годин без використання антипіретиків
- досягнення кількості лімфоцитів 1000 кл/мм^3 і вище;

Вторинні змінні ефективності:

1. - Час від початку захворювання до виписки у днях
2. - Тривалість потреби в ШВЛ, у днях
3. - Тривалість потреби в проведенні інтенсивної терапії, у днях
4. - Тривалість потреби в оксигенації у днях ($SPO_2 \leq 93\%$ при самотійному диханні)
5. - Оцінка лейкоцитарної формули в точках аналізу
6. - Оцінка наявності та тривалості лімфопенії <1000 кл/мм³
7. - Оцінка динаміки факторів запалення згідно плану обстеження:
8. СРБ, феритин, прокальцитонін; ФНП (TNF- α), ІЛ-1-бета, ІЛ-6, ІЛ-17-а, інтерферон-індукуючий протеїн гама, ІЛ-10, загальний компонент комплементу С3 (С3), циркулюючі імунні комплекси (ЦІК),
9. - визначення субкласів IgG (G₁, G₂, G₃, G₄);
10. - Оцінка виживаності протягом 28-денного терміну спостереження з моменту виявлення важкої пневмонії

Всього учасників на етапі скринінгу – **76 пацієнта**

Рандомізовано – **66 пацієнт**

Досліджувана група (Біовен) – **32 пацієнти**

Контрольна група (без Біовену) – **34 пацієнти**

Демографічні дані



Вік	Група	M±SD	Min	Max	N
	Дослідна	56.72±13.35	32	85	32
	Контрольна	54.97±10.50	33	76	33

В аналіз ефективності включені пацієнти, що пройшли скринінг та були рандомізовані - **66 пацієнтів**.

Стать	Групи	Відсоток (абсолютне значення)	
		Жінки	Чоловіки
	Дослідна	78.13% (25)	21.88% (7)
Контрольна	57.58% (19)	42.42% (14)	
Всього	67.70%(44)	32.30%(21)	

Дані по пацієнтах, що вибули аналізуються за період фактичного спостереження, за умови отримання повного курсу лікування досліджуваним препаратом.

Час до нормалізації SPO₂ (n= 44).

Дослідна група на **6.00**[5.00; 8.25] день;
контрольна група на **7.50**[3.75; 9.25] день. P=0,12.

Час до нормалізації ЧДР (n= 44).

Дослідна група нормалізація на **4.50**[4.00; 6.50] день;
контрольна група на **7.00**[5.00; 10.00] день. P=0,02.

Час до нормалізації температури тіла (n= 44).

Дослідна група нормалізація **4.00**[3.00; 6.50] день;
контрольна група **6.75**[5.00; 9.00] день. P=0,045.

Досягнення рівня лімфоцитів (n = 37).

Дослідна група нормалізація на **4.00**[3.00; 5.00] день;
у контрольній **7.00**[3.00; 7.50] день. P= 0,01.

Час від початку захворювання до виписки у днях (n= 44).

У дослідній групі **12,2 ± 5,4** дні;
у контрольній групі **15,0 ± 6,4** дні. P=0.67.

Тривалість потреби в ШВЛ, у днях (n= 44).

У дослідній групі **2,0** [1.00 ; 8.00];
у контрольній групі **4,0** [1.00; 5.00]. P=0.92.

Тривалість потреби в проведенні інтенсивної терапії, у днях (n= 44).

У дослідній групі **10,4 ± 5,3**;
контрольній групі **13,3 ± 6,1**. P=0.71.

Тривалість потреби в оксигенації у днях (SPO2 ≤ 93% при самостійному диханні) (n= 44).

У дослідній групі **6,00** [5.00; 8.25];
у контрольній групі **8,5** [3.75; 9.25]. P=0,12.

Оцінка лейкоцитарної формули в точках аналізу(n= 44). Лімфопенію мали:

на 1й день:
у дослідній **21** пацієнт (66%);
у контрольній групі **20** пацієнтів (59%). P=0,47.

на 5й день не досягнуто нормалізації (n= 44).
у дослідній **7** пацієнтів (21,8%);
у контрольній групі **14** пацієнтів (41.2%) P=0,03.

Оцінка наявності та тривалості лімфопенії <1000 кл/м3 (n= 44).

Нормалізація у дослідній **4.00**[3.00; 5.00];
Нормалізація у контрольній **7.00**[3.00; 7.50] день.
P=0,01.

Оцінка виживаності протягом 28-денного терміну, смертність (n= 44).

У Досліджуваній групі **2** пацієнти (6,25%);
У контрольній групі **8** пацієнтів (23,63%). P=0,039.

Оцінка динаміки факторів запалення згідно плану обстеження.

*для рівня **Феритин** в динаміці - достовірно **більше** підвищення на 5 день у досліджуваній групі, в порівнянні з контрольною;

*для рівня **СРБ** в динаміці – достовірно **більш швидке** зниження у досліджуваній групі, в порівнянні з контрольною;

*для рівня **Прокальцитоніну** в динаміці - достовірно **менше** зростання на 5 день у досліджуваній групі, в порівнянні з контрольною;

*Відмінності в рівні загального **IgG** та субкласів **IgG (G1, G2, G3, G4)** – за рахунок введення досліджуваного препарату.

Ефективність препарату доведено за первинною змінною (досягнення покращення стану) та за вторинними змінними (нормалізація лімфопенії та зниження летальності від COVID-19). Підтверджено переважаючу ефективність при включенні препарату БІОВЕН до комплексної схеми лікування та профілактики ускладнень в пацієнтів з пневмонією, що викликана коронавірусною інфекцією COVID-19 / SARS-CoV-2 (курсозна доза – 1,6-2.0 г/кг маси тіла).

Критерії успішного використання Біовену в хворих на важку пневмонію яка викликана COVID-19



- Існує оптимальне **«вікно застосування»**. Найбільш ефективним є раннє призначення препарату (від початку стадії наростання тяжкості).
- Розуміння, що це патогенетична, а не противірусна терапія.
- Слід здійснювати адекватний контроль стану згортальної системи.



ДЯКУЄМО!

biopharma

2020