

## Применение тиксагевимаба и цилгавимаба (Эвушелд) для доконтактной профилактики COVID-19 у пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами: проспективное исследование

М.А. Литвинова, Н.М. Буланов, П.И. Новиков, Е.Е. Филатова,  
А.В. Скворцов, И.С. Климкина, С.В. Моисеев

Клиника им. Е.М. Тареева  
Первого МГМУ им. И.М.  
Сеченова (Сеченовский  
Университет), Москва

### Для корреспонденции:

М.А. Литвинова. Москва,  
119435, Россолимо,  
11/5. maria.litvinova.  
2015@yandex.ru.

### Для цитирования:

Литвинова М.А., Буланов Н.М., Новиков П.И. и др. Применение тиксагевимаба и цилгавимаба (Эвушелд) для доконтактной профилактики COVID-19 у пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами: проспективное исследование. *Клин фармакол тер* 2023;32(4):24-29 [Litvinova M, Bulanov N, Novikov P, et al. Tixagevimab/cilgavimab (Evusheld) for pre-exposure prophylaxis of COVID-19 in patients with ANCA-associated vasculitis: a prospective study. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2023;32(4):24-29 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2023-4-24-29.

**Цель.** Изучение эффективности применения тиксагевимаба/цилгавимаба для доконтактной профилактики COVID-19 у пациентов с АНЦА-ассоциированными системными васкулитами.

**Материалы и методы.** В проспективное наблюдательное исследование, проводившееся с 1 мая 2022 года по 31 марта 2023 года, включали взрослых ( $\geq 18$  лет) пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами. Всех пациентов, получивших тиксагевимаб/цилгавимаб (Эвушелд), наблюдали в течение по крайней мере 6 мес. Группу сравнения составили пациенты с АНЦА-ассоциированными васкулитами, которым данный препарат не вводили. Первичной конечной точкой в исследовании были случаи COVID-19, подтвержденного с помощью ПЦР или антигенного теста, вторичной — случаи тяжелого COVID-19 (необходимость в госпитализации, перевод в отделение реанимации и интенсивной терапии, интубация и/или смерть). Конечные точки анализировали в течение 6 мес после введения Эвушелда путем ежемесячных очных визитов в клинику или с помощью телефонных звонков.

**Результаты.** В исследование были включены 94 пациента с АНЦА-ассоциированным васкулитом. Иммуносупрессивную терапию на момент включения в исследование получали 88 (94%) из них, в том числе 27 (28,7%) — ритуксимабом. Пассивная иммунизация тиксагевимабом/цилгавимабом была проведена у 32 из 94 пациентов, у 5 пациентов через 6 мес было выполнено повторное введение Эвушелда. Частота подтвержденного COVID-19 в основной группе была примерно в два раза ниже

(2/37; 5,4%), чем в группе сравнения (7/62; 11,3%), однако снижение риска первичной конечной точки не достигло статистической значимости (отношение шансов 0,429; 95% доверительный интервал 0,084-2,188). Среди пациентов, получавших ритуксимаб, применение тиксагевимаба/цилгавимаба сопровождалось снижением частоты подтвержденной новой коронавирусной инфекции по сравнению с контролем (2/16; 12,5% и 2/9; 22,2%, соответственно), хотя разница была недостоверной ( $p=0,6$ ). Тяжелый COVID-19 был зарегистрирован только в 1 случае (смерть) в контрольной группе. Легкие нежелательные явления после введения моноклональных антител наблюдались в 2 (5,4%) из 37 случаев.

**Заключение.** Результаты исследования показали безопасность и потенциальную эффективность тиксагевимаба/цилгавимаба в профилактике развития и тяжелого течения COVID-19 у пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами, в том числе на фоне терапии ритуксимабом.

**Ключевые слова.** АНЦА-ассоциированный васкулит, тиксагевимаб/цилгавимаб, Эвушелд, COVID-19.

Пандемия COVID-19 стала вызовом для научного и медицинского сообщества, потребовав в кратчайшие сроки решить целый ряд проблем, связанных с диагностикой, лечением и профилактикой новой коронавирусной инфекции. Хотя в общей популяции разработанные вакцины снижали риск заражения

SARS-CoV-2 и тяжелого течения COVID-19, они оказались менее эффективными у пациентов с иммуновоспалительными ревматологическими заболеваниями, получающих иммуносупрессивные препараты [1-3].

В ноябре 2022 г. в Российской Федерации для доконтактной профилактики COVID-19 у лиц с умеренным или тяжелым иммунодефицитом был разрешен к применению комбинированный препарат тиксагевимаб/цилгавимаб (Эвушелд). В состав его входят длительно действующие человеческие моноклональные антитела класса IgG1κ, которые связываются с шиповидным белком SARS-CoV-2, блокируя его взаимодействие с рецептором ангиотензинпревращающим ферментос 2 (АПФ2) человека, в результате чего происходит предотвращение проникновения вируса в клетку хозяина и нейтрализация SARS-CoV-2 [4]. Эффективность доконтактной профилактики COVID-19 тиксагевимабом/цилгавимабом была установлена в двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании PROVENT, в которое были включены почти 5200 участников с повышенным риском заражения SARS-CoV-2 (например, медицинские работники, студенты, проживающие в общежитиях, военные и др.) и/или неадекватного ответа на вакцинацию (возраст старше 60 лет, хроническая болезнь почек, ожирение, подавленный иммунитет, хроническая obstructивная болезнь легких и др.) [5]. По крайней мере один фактор риска тяжелого течения COVID-19 имелся у 78% участников этого исследования, однако доля пациентов, получавших иммуносупрессивные препараты, составила всего 3%. В течение 6 мес после однократного введения исследуемого препарата была выявлено снижение относительного риска развития клинически явного COVID-19, подтвержденного с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР), на 82,8% по сравнению с плацебо. Случаи тяжелого течения COVID-19 и смерти от вирусной инфекции наблюдались только в группе плацебо и не были зарегистрированы в основной группе. Нежелательные явления были в основном легкими или умеренно выраженными, а частота их оказалась сопоставимой в группах тиксагевимаба/цилгавимаба и плацебо. Первоначально тиксагевимаб/цилгавимаб для доконтактной профилактики новой коронавирусной инфекции применяли в дозе 150/150 мг, однако на фоне распространения мутантных штаммов SARS-CoV-2 было рекомендовано увеличить дозу до 300/300 мг каждые 6 мес.

Системные васкулиты, ассоциированные с антителами к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА), в том числе гранулематоз с полиангиитом (ГПА), микроскопический полиангиит (МПА) и эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА), развиваются чаще у людей среднего и пожилого возраста и характеризуются тяжелым поражением верхних дыхательных путей, легких, почек, кожи и других органов. Как для индукции ремиссии АНЦА-ассоциированных васкулитов, так и поддерживающей терапии применяют различные иммуносупрессивные препараты (циклофосфамид, ритукси-

маб, микофенолат мофетил, азатиоприн и др.) и глюкокортикостероиды, которые не только ухудшают иммунный ответ на вакцинацию, но и способствуют более тяжелому течению COVID-19.

Целью исследования было изучение эффективности применения тиксагевимаба/цилгавимаба для доконтактной профилактики COVID-19 у пациентов с АНЦА-ассоциированными системными васкулитами в условиях реальной клинической практики.

## Материал и методы

В проспективное наблюдательное исследование включали взрослых ( $\geq 18$  лет) пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами, диагноз которых соответствовал определению, принятому на конференции в Чепел-Хилле в 2012 г., а также алгоритму Европейского агентства по лекарствам (EMA) [6,7]. Все пациенты дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании, которое было одобрено локальным этическим комитетом Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (09.12.2021, №22-21).

Набор пациентов проводился с 1 мая 2022 года по 31 марта 2023 года. Всех пациентов, получивших исследуемый препарат, наблюдали в течение по крайней мере 6 мес после его введения. Тиксагевимаб/цилгавимаб применяли в дозе, рекомендуемой на момент введения: 150/150 мг с мая по сентябрь 2022 года и 300/300 мг с октября 2022 года по март 2023 года. Группу сравнения составили пациенты с АНЦА-ассоциированными васкулитами, которым не вводили тиксагевимаб/цилгавимаб.

Первичной конечной точкой в исследовании были случаи клинически явного COVID-19, подтвержденного с помощью ПЦР или антигенного теста, вторичной конечной точкой – случаи тяжелого течения COVID-19 (необходимость в госпитализации, перевод в отделение реанимации и интенсивной терапии, интубация и/или смерть). Конечные точки анализировали в течение 6 мес после введения тиксагевимаба/цилгавимаба (этот срок соответствует длительности действия препарата). Динамическое наблюдение осуществляли ежемесячно во время очных визитов пациентов в клинику или с помощью телефонных звонков, в ходе которых использовали стандартизованный набор вопросов.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 3.1.8 (ООО “Статтех”, Россия). Нормальность распределения количественных показателей проверяли с помощью критерия Шапиро-Уилка. Количественные переменные представлены в виде медианы и межквартильного размаха, качественные – в виде доли в процентах. Сравнение качественных переменных при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью точного критерия Фишера. Для сравнения непрерывных переменных использовали t-критерий Фишера (для переменных с нормальным распределением) или критерий Манна-Уитни (при распределении, отличающемся от нормального). Для оценки вероятности развития исхода в двух группах использовали метод бинарной логистической регрессии. Статистически значимыми считали результаты тестов при значении  $p < 0,05$ .

## Результаты

*Характеристика пациентов.* В исследование были включены 94 пациента с АНЦА-ассоциированным васкулитом, среди которых преобладали женщины (69%). Медиана возраста составила 56 (18-88) лет. Сопутствующие заболевания были выявлены у 84 (89%) паци-

ТАБЛИЦА 1. Исходная характеристика пациентов

	Тиксагевимаб/ цилгавимаб (n=32)	Контроль (n=62)	p
Женщины, n (%)	20 (62)	45 (73)	0,321
Возраст, лет	51 (18-88)	58 (20-87)	0,365
Диагноз, n (%)			0,096
ГПА	23 (72)	38 (61)	
МПА	9 (28)	16 (26)	
ЭГПА	0	8 (13)	
Иммуносупрессия, n (%)			
Нет	1 (3)	5 (8)	0,359
Азатиоприн	5 (16)	10 (16)	0,950
Микофенолата мофетил	4 (13)	6 (10)	0,678
Метотрексат	0	10 (16)	0,016
Глюкокортикостероиды	26 (81)	50 (81)	0,944
Циклофосфамид	4 (13)	7 (11)	0,865
Ритуксимаб	16 (50)	9 (15)	<0,001
Сопутств. болезни, n (%)			
По крайней мере одно	29 (81)	55 (89)	0,778
Сахарный диабет	2 (6)	5 (8)	0,359
Гипертония	17 (53)	39 (63)	0,365
ФП	1 (3)	4 (6)	0,501
ХБП 3-4 стадии	9 (28)	15 (24)	0,797
Бронхиальная астма	3 (9)	10 (16)	0,374
ХОБЛ	3 (9)	4 (6)	0,635
Ожирение	8 (25)	19 (31)	0,468
Хр. лимфолейкоз	0	1 (2)	0,475
Вакцинации от COVID-19 в течение 12 мес, n (%)			0,073
Не вакцинирован	17 (53)	43 (69)	
Спутник V, n (%)	12 (38)	16 (26)	
Спутник Лайт, n (%)	3 (9)	3 (5)	
COVID-19 в течение 12 мес	10 (31)	15 (24)	0,468

Примечание: ГПА — гранулематоз с полиангиитом, МПА — микроскопический полиангиит, ЭГПА — эозинофильный гранулематоз с полиангиитом, ФП — фибрилляция предсердий

ентов; среди них наиболее распространенными были артериальная гипертония, хроническая болезнь почек (ХБП) и ожирение. Иммуносупрессивную терапию на момент включения в исследование получали 88 (94%) пациентов, в том числе 27 (28,7%) — ритуксимабом (кумулятивная доза от 0,5 до 11 г). Доля пациентов, которые не были вакцинированы против новой коронавирусной инфекции, составила 64%.

Пассивная иммунизация тиксагевимабом/цилгавимабом была проведена у 32 из 94 пациентов, в том числе в дозе 150/150 мг у 19 и в дозе 300/300 мг у 13. У 5 пациентов через 6 мес было выполнено повторное введение тиксагевимаба/цилгавимаба в дозе 300/300 мг. В соответствии с протоколом случаи 6-месячного наблюдения после повторного введения моноклональных антител рассматривали отдельно, т.е. частоту конечных точек рассчитывали по отношению к 37 слу-

чаям применения исследуемого препарата. Группы пациентов, получавших и не получавших тиксагевимаб/цилгавимаб, были сопоставимы по демографическим и различным клиническим показателям, включая частоту сопутствующих заболеваний, ухудшающих течение COVID-19, вакцинации и перенесенного COVID-19 в течение предыдущего года (табл. 1). Практически все пациенты обеих групп получали иммуносупрессивные препараты в сочетании с глюкокортикостероидами. Частота применения азатиоприна, микофенолата мофетила и циклофосфамида была практически одинаковой в двух группах, в то время как доля пациентов, получавших ритуксимаб, в основной группе была достоверно выше, чем в группе сравнения (50% и 15%, соответственно;  $p < 0,001$ ), а частота применения метотрексата, наоборот, ниже (0 и 16%;  $p = 0,016$ ).

*Эффективность доконтактной профилактики тиксагевимабом/цилгавимабом.* Частота подтвержденного COVID-19 в основной группе была примерно в два раза ниже (2/37; 5,4%), чем в группе сравнения (7/62; 11,3%), однако снижение риска первичной конечной точки не достигло статистической значимости (отношение шансов 0,429; 95% доверительный интервал 0,084-2,188).

Во всей выборке частота COVID-19 у пациентов, получавших ритуксимаб, была недостоверно выше (4/27; 14,8%), чем у пациентов, которым проводилась терапия другими иммуносупрессивными препаратами (5/67; 7,5%;  $p = 0,27$ ). Среди пациентов, получавших ритуксимаб, применение тиксагевимаба/цилгавимаба сопровождалось снижением частоты подтвержденной новой коронавирусной инфекции по сравнению с контролем (2/16; 12,5% и 2/9; 22,2%, соответственно), хотя разница была недостоверной ( $p = 0,6$ ).

У обоих пациентов основной группы наблюдалось легкое течение COVID-19, не потребовавшее госпитализации (табл. 2), в то время как 1 из 7 пациентов группы сравнения был госпитализирован и умер в отделении реанимации и интенсивной терапии от дыхательной недостаточности. Соответственно, частота вторичной конечной точки в двух группах составила 0 и 1,6%, соответственно. Среди заболевших COVID-19 не были вакцинированы против новой коронавирусной инфекции оба пациента основной группы и 3 из 7 пациентов группы сравнения (4 пациента были иммунизированы вакцинами Спутник V или Спутник Лайт в течение от 5 до 12 мес до заболевания).

*Переносимость тиксагевимаба/цилгавимаба.* Нежелательные явления после введения моноклональных анти-

ТАБЛИЦА 2. Пациенты, заболевшие COVID-19 после введения Эвушелда

Возраст, лет/пол	Диагноз	Терапия	Сопутствующие заболевания	Вакцинация против COVID-19	Время от введения Эвушелда до COVID-19 (дни)	Лечение COVID-19
37/жен	ГПА, ремиссия	Преднизолон 2,5 мг/сут, ритуксимаб	Нет	Нет	85	НПВП, фавипиравир
28/жен	ГПА, ремиссия	Азатиоприн 50 мг/сут, преднизолон 5 мг/сут, ритуксимаб	ХБП С3а	Нет	96	НПВП, фавипиравир, отмена азатиоприна

тел были зарегистрированы в 2 (5,4%) из 37 случаев (лихорадка, озноб, артралгии и миалгии в течение суток у одного пациента и боль в месте инъекции в течение 2 суток у второго). Оба нежелательных явления были легкими и не потребовали медицинского вмешательства.

### Обсуждение

В нашем исследовании у пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами, получавших иммуносупрессивную терапию, частота подтвержденного COVID-19 в течение 6 мес после введения тиксагевимаба/цилгавимаба была в два раза ниже, чем в группе сравнения (5,4% и 11,3%, соответственно), а случаев смерти от новой коронавирусной инфекции зарегистрировано не было. Различия частоты конечных точек между двумя группами не достигли статистически значимого уровня, что обусловлено недостаточной мощностью исследования. Полученные нами результаты согласуются с ранее опубликованными данными и подтверждают хороший профиль безопасности тиксагевимаба/цилгавимаба у пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами, получающих иммуносупрессивную терапию [8-12].

В наших предыдущих работах и исследованиях других авторов были продемонстрированы переносимость и безопасность вакцины Гам-КОВИД-Вак у пациентов с аутоиммунными заболеваниями [13-17]. Однако эффективность вакцинации у таких больных обычно снижена, что может отражать эффект как самого заболевания, так и иммуносупрессивной терапии. А. Jena и соавт. провели мета-анализ 25 исследований, в которых изучался иммунный ответ на вакцинацию против SARS-CoV-2 у пациентов с различными иммуновоспалительными заболеваниями [18]. У пациентов с системными васкулитами частота сероконверсии была ниже (70,5%), чем у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (95,2%), спондилоартритом (95,6%) и системной красной волчанкой (90,7%). Частота сероконверсии не менялась (>90%) под влиянием ингибиторов фактора некроза опухоли альфа, интерлейкина-6 и интерлейкина 12/23, была приемлемой (70-90%) при лечении глюкокортикостероидами, гидроксихлорохином, ингибиторами янус-киназ, микофенолата мофетилом и лефлуномидом и значительно снижалась (<70%) при применении ритуксимаба (антител к CD20) и абатацепта. Сходные данные приводят и другие авторы. Е. Vargas и соавт. оценивали иммунный ответ на вакцинацию против SARS-CoV-2 у 2686 пациентов с различными заболеваниями, сопровождающимися подавлением иммунитета [19]. Антительный ответ на введение вакцины отсутствовал или был слабым примерно у трети пациентов. Чаще всего (в 72% случаев) не удавалось достичь иммунного ответа у пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами, получавших ритуксимаб. По данным L. Frommert и соавт., обследовавших 308 вакцинированных пациентов с аутоиммунными ревматическими заболеваниями, эффективность вакцинации против SARS-CoV-2 зависит в большей степени не от диагноза, а от типа иммуносупрессивной терапии [20].

В этом исследовании антительный ответ на вакцинацию также в наибольшей степени ухудшался под влиянием ритуксимаба и в меньшей степени при применении микофенолата мофетила, метотрексата или ингибиторов янус-киназ. Лечение ритуксимабом не только снижает ответ на вакцинацию против SARS-CoV-2, но и ухудшает исходы COVID-19 у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями [21]. По данным мета-анализа, применение ритуксимаба сопровождалось значительным увеличением риска тяжелого течения COVID-19 (отношение шансов 2,95; 95% доверительный интервал 2,30-3,78) и смерти от этого заболевания (отношение шансов 2,14; 95% доверительный интервал 1,37-3,35).

В отличие от вакцинации, пассивная иммунизация нейтрализующими моноклональными антителами обеспечивает быструю защиту от COVID-19 независимо от статуса иммунной системы пациента и позволяет не только снизить риск тяжелого течения COVID-19, но и продолжить поддерживающую иммуносупрессивную терапию, что особенно важно в контексте сохранения ремиссии у пациентов с АНЦА-ассоциированным васкулитом. Следует отметить, что ритуксимаб в Российской Федерации, как и в других странах, разрешен к применению у пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами и достаточно широко используется при этих заболеваниях как для достижения ремиссии, так и поддерживающей терапии. Количество пациентов, получавших ритуксимаб, в нашем исследовании было недостаточным для адекватного анализа эффективности тиксагевимаба/цилгавимаба в этой выборке. Тем не менее, как и во всей популяции исследования, применение моноклональных антител против SARS-CoV-2 на фоне терапии ритуксимабом сопровождалось двукратным снижением частоты подтвержденного COVID-19 (12,5% против 22,2% в группе сравнения).

Набор пациентов в наше исследование был начат в мае 2022 г., когда в Российской Федерации среди вариантов SARS-CoV-2 доминировал штамм Омикрон. По мере распространения этого варианта SARS-CoV-2 в мире стали появляться публикации о его пониженной чувствительности к тиксагевимабу/цилгавимабу, что поставило под сомнение эффективность препарата в текущей эпидемиологической обстановке [22-24]. В январе 2023 года Управление по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) отозвало разрешение на применение тиксагевимаба/цилгавимаба на территории США из-за преобладания невосприимчивых вариантов SARS-CoV-2 [25]. Тем не менее, в Российской Федерации и Европейском Союзе применение тиксагевимаба/цилгавимаба было продолжено, учитывая сохранение чувствительности к препарату циркулирующих штаммов вируса.

В настоящее время комбинация тиксагевимаба/цилгавимаба является единственным доступным методом доконтактной профилактики COVID-19 у пациентов со сниженным иммунным ответом. Пассивная иммуниза-

ция имеет значение и с точки зрения профилактики развития постковидного синдрома. По данным исследования, проводившегося в Москве, о наличии хотя бы одного симптома (чаще всего встречались респираторные симптомы и утомляемость), сохраняющегося или появившегося после перенесенного COVID-19, через 6 мес после выписки сообщили около половины взрослых пациентов, а через 12 мес – около трети [26]. Обращает на себя внимание возможность более тяжелого течения постковидного синдрома (распространенное поражение легких, случаи синдрома Гийена–Барре и распространенного поражения кожи) у пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами [27].

Основными достоинствами нашего исследования были проспективный дизайн, однородная выборка пациентов и достаточный срок динамического наблюдения, которое проводилось по стандартному протоколу. Тем не менее, исследование имело и ограничения, прежде всего отсутствие рандомизации и относительно небольшую по численности выборку включенных пациентов, которая отражала редкость АНЦА-ассоциированных васкулитов в популяции.

### Заключение

Результаты проспективного исследования подтвердили безопасность тикасегвимаба/цилгавимаба и свидетельствуют о его потенциальной эффективности в профилактике развития и тяжелого течения COVID-19 у пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами, в том числе на фоне терапии ритуксимабом. Среди иммуносупрессивных препаратов, которые применяются при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях, ритуксимаб оказывает наиболее выраженное негативное действие на эффективность вакцинации против SARS-CoV-2 и значительно повышает риск неблагоприятных исходов COVID-19. Применение тикасегвимаба/цилгавимаба обеспечивает быструю пассивную иммунизацию против SARS-CoV-2 независимо от состояния иммунной системы пациента и позволяет продолжить иммуносупрессивную терапию, которая необходима для достижения или поддержания ремиссии АНЦА-ассоциированного васкулита. Учитывая неизбежное постепенное снижение эффективности нейтрализующих моноклональных антител в отношении постоянно мутирующего SARS-CoV-2, необходима модификация существующих или разработка новых препаратов. В настоящее время в исследовании SUPERNOVA изучаются эффективность и безопасность длительно действующих моноклональных антител следующего поколения, которые в лабораторных исследованиях нейтрализовали все протестированные варианты вируса, в том числе резистентные к другим подобным препаратам.

### Конфликт интересов: нет.

- De Santis M, Motta F, Isailovic N, et al. Dose-dependent impairment of the immune response to the Moderna-1273 mRNA vaccine by mycophenolate mofetil in patients with rheumatic and autoimmune liver diseases. *Vaccines (Basel)* 2022;10(5):801.
- Singson JRC, Kirley PD, Pham H, et al. Factors associated with severe outcomes

- among immunocompromised adults hospitalized for COVID-19 – COVID-NET, 10 states, March 2020–February 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022;71(27):878–884. Published 2022 Jul 8. doi:10.15585/mmwr.mm7127a3.
- Floyd L, Elsayed ME, Seibt T, et al. SARS-CoV-2 vaccine response in patients with antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis. *Kidney Int Rep* 2022;7:629–32.
- Временные методические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версия 17.
- Levin MJ, Ustianowski A, De Wit S, et al. Intramuscular AZD7442 (Tixagevimab-Cilgavimab) for prevention of Covid-19. *N Engl J Med* 2022;386:2188–200.
- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013; 65(1):1–11.
- Watts R, Lane S, Hanslik T, et al. Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. *Ann Rheum Dis* 2007;66(2):222–7.
- Ageel F, Geetha D. Tixagevimab and cilgavimab (Evusheld™) in rituximab-treated ANCA vasculitis patients. *Kidney Int Rep* 2022;7:2537–8.
- Oeon AJ, Mustafa SS. Real-world experience of tixagevimab and cilgavimab (Evusheld) in rheumatologic patients on rituximab. *J Clin Rheumatol* 2023; 29(2):109–11.
- Jakimovski D, Eckert SP, Mirmosayyeb O, et al. Tixagevimab and cilgavimab (Evusheld™) prophylaxis prevents breakthrough COVID-19 infections in immunosuppressed population: 6-month prospective study. *Vaccines (Basel)* 2023 Feb 3;11(2):350.
- Thomas M, Masson M, Bitoun S, et al. Prophylaxis with tixagevimab/cilgavimab is associated with lower COVID-19 incidence and severity in patients with autoimmune diseases. *Rheumatology (Oxford)*, 2023; kead49.
- Бекетова Т.В., Левина Н.О., Дубинская М.В. и др. Опыт применения тикасегвимаба и цилгавимаба (Эвусхелд) у 86 ревматологических пациентов, получающих анти-В-клеточную терапию ритуксимабом. *Научно-практическая ревматология* 2023;61(2):158–64 [Beketova TV, Levina NO, Dubinskaja MV, et al. Experience with Tixagevimab and Cilgavimab (Evusheld) in 86 rheumatic patients undergoing anti-B cell therapy with rituximab. *Rheumatology Science and Practice* 2023;61(2):158–64 (In Russ.)].
- Надточеева В.Б., Буланов Н.М., Акулкина Л.А. и др. Эффективность вакцины Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) в профилактике тяжелого течения COVID-19 и смерти у госпитализированных взрослых пациентов. *Клин фармакол тер* 2022;31(2):20–26 [Nadtocheeva V, Bulanov N, Akulkina L, et al. Outcomes of breakthrough COVID-19 in hospitalized adult patients vaccinated with GamCOVID-Vac (Sputnik V). *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2022; 31(2):20–26 (In Russ.)].
- Буланов Н.М., Новиков П.И., Гуляев С.В. и др. Переносимость вакцины Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) у взрослых пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями. *Клин фармакол тер* 2021;30(4): 23–28 [Bulanov N, Novikov P, Gulyaev S, et al. Tolerability and safety of GamCOVID-V (Sputnik V) vaccine in adult patients with autoimmune rheumatic diseases. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2021; 30(4):23–28 (In Russ.)].
- Куликов А.Н., Муравьева Н.В., Белов Б.С. Безопасность комбинированной векторной вакцины ГамКОВИД-Вак (Спутник V) у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями: предварительные данные. *Антибиотики и химиотерапия* 2022;67(7–8):33–9 [Kulikov AN, Muravyeva NV, Belov BS. Safety of Gam-COVID-Vac (Sputnik V) combined vector vaccine in patients with immunoinflammatory rheumatic diseases: preliminary data. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy* 2022;67(7–8):33–9 (In Russ.)].
- Куликов А.Н., Муравьева Н.В., Белов Б.С. Безопасность вакцин против COVID-19 у больных с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (предварительные данные). *Современная ревматология* 2022;16(1): 26–31 [Kulikov AN, Muravyeva NV, Belov BS. Safety of COVID-19 vaccines in patients with immunoinflammatory rheumatic diseases (preliminary data). *Modern Rheumatology Journal* 2022;16(1):26–31 (In Russ.)].
- Куликов А.Н., Муравьева Н.В., Белов Б.С., Глухова С.И. Применение комбинированной векторной вакцины Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) у больных иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями: вопросы безопасности. *Научно-практическая ревматология* 2023;61(3):268–75 [Kulikov AN, Muravyeva NV, Belov BS, Glukhova SI. The use of the combined vector vaccine GamCOVID-Vac (Sputnik V) in patients with immuno-inflammatory rheumatic diseases: safety issues. *Rheumatology Science and Practice* 2023;61(3): 268–75 (In Russ.)].
- Jena A, Mishra S, Deepak P, et al. Response to SARS-CoV-2 vaccination in immune mediated inflammatory diseases: Systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev* 2022;21(1):102927
- Barnes E, Goodyear CS, Willicombe M, et al. SARS-CoV-2-specific immune responses and clinical outcomes after COVID-19 vaccination in patients with immune-suppressive disease. *Nat Med* 2023;29(7):1760–74.
- Frommert LM, Arumhandi de Silva AN, et al. Type of vaccine and immunosuppressive therapy but not diagnosis critically influence antibody response after COVID-19 vaccination in patients with rheumatic disease. *RMD Open* 2022;8(2):e002650
- Sparks JA, Wallace ZS, Seet AM, et al; COVID-19 Global Rheumatology Alliance. Associations of baseline use of biologic or targeted synthetic DMARDs with COVID-19 severity in rheumatoid arthritis: Results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician registry. *Ann Rheum Dis* 2021;80(9): 1137–46.
- Benotmane I, Velay A, Vargas GG, et al. Pre-exposure prophylaxis with 300 mg Evusheld™ elicits limited neutralizing activity against the Omicron variant. *Kidney Int* 2022;102:442–4.
- Bruel T, Hadjadj J, Maes P, et al. Serum neutralization of SARS-CoV-2 Omicron

- sublineages BA. 1 and BA. 2 in patients receiving monoclonal antibodies. *Nat Med* 2022;28:1297–302.
24. Stuver R, Shah GL, Korde NS, et al. Activity of AZD7442 (tixagevimab-cilgavimab) against Omicron SARS-CoV-2 in patients with hematologic malignancies. *Cancer Cell* 2022;40:590–1.
  25. FDA announces Evusheld is not currently authorized for emergency use in the U.S. URL: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda/announces-evusheld-not-currently-authorized-emergency-use-us> (30.09.2023)
  26. Pazukhina E, Andreeva M, Spiridonova E, et al. Prevalence and risk factors of post-COVID-19 condition in adults and children at 6 and 12 months after hospital discharge: a prospective, cohort study in Moscow (StopCOVID). *BMC Med* 2022;20(1):244.
  27. Бекетова М.Ф., Бабак В.В., Супрун М.Д. и др. К вопросу поздних осложненных COVID-19 у пациентов с ревматическими заболеваниями. Научно-практическая ревматология 2022;60(2):162–4 [Beketova MF, Babak VV, Suprun MD, et al. On the issue of post COVID-19 condition in patients with rheumatic diseases. *Rheumatology Science and Practice* 2022;60(2):162-4 (In Russ.)].

### Tixagevimab/cilgavimab (Evusheld) for pre-exposure prophylaxis of COVID-19 in patients with ANCA-associated vasculitis: a prospective study

M. Litvinova, N. Bulanov, P. Novikov, E. Filatova,  
A. Skvortsov, I. Klimkina, S. Moiseev

Tareev Clinic of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

**Aim.** To evaluate the efficacy of tixagevimab/cilgavimab (Evusheld) for pre-exposure prophylaxis of COVID-19 in patients with ANCA-associated vasculitis in a prospective study.

**Material and methods.** In a prospective observational study that was conducted from May 1, 2022 to March 31, 2023, we recruited adult ( $\geq 18$  years old) patients with ANCA-associated vasculitis, that is, granulomatosis with polyangiitis, microscopic polyangiitis or eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. All patients who received tixagevimab/cilgavimab were followed for at least 6 months after its administration (monthly visits or phone contacts). The primary endpoint was defined as the occurrence of clinically evident COVID-19 confirmed by PCR or antigen test over 6-month fol-

low-up, whereas the secondary endpoint was severe COVID-19 (hospitalization, transfer to the intensive care unit, intubation and/or death).

**Results.** 94 patients with ANCA-associated vasculitis were enrolled in the study. 88 (94%) of them were treated with immunosuppressive agents, including rituximab in 27 patients. Passive immunization with tixagevimab/cilgavimab was performed in 32 out of 94 patients. At 6 month after the first infusion, tixagevimab/cilgavimab was re-administered in 5 patients. The occurrence of COVID-19 in the study group was about two-fold lower (2/37; 5.4%) than in the control group of patients who did not underwent pre-exposure prophylaxis (7/62; 11.3%). However, the reduction in the risk of the primary endpoint did not reach statistical significance (odds ratio 0.429; 95% confidence interval 0.084-2.188). Among patients who were treated rituximab, administration of tixagevimab/cilgavimab was associated with a trend to a lower occurrence of COVID-19 compared to control (2/16; 12.5% vs. 2/9; 22.2%;  $p=0,6$ ). Adverse events after administration of monoclonal antibodies were registered in 2 (5.4%) of 37 cases. Both of them were mild and did not require medical intervention.

**Conclusion.** The results of the study showed the favorable safety profile and potential efficacy of tixagevimab/cilgavimab for pre-exposure prophylaxis of COVID-19 in patients with ANCA-associated vasculitis.

**Keywords.** ANCA-associated vasculitis, tixagevimab / cilgavimab, Evusheld, COVID-19.

**Conflict of interest:** none declared.

**Correspondence to:** M. Litvinova. Rossolimo, 11/5, Moscow 119435, Russia. maria.litvinova.2015@yandex.ru.

**To cite:** Litvinova M, Bulanov N, Novikov P, et al. Tixagevimab/cilgavimab (Evusheld) for pre-exposure prophylaxis of COVID-19 in patients with ANCA-associated vasculitis: a prospective study. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2023;32(4):24-29 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2023-4-24-29.