

คาสิริวิแมบและอิมเดวิแมบ:

แอนติบอดีค็อกเทล สำหรับรักษาโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019

Casirivimab/Imdevimab:

Antibody Cocktail for the Treatment of Coronavirus Disease 2019

ทิพย์นา จารุจิตมณีกุล, ภ.บ.

ฝ่ายเภสัชกรรม คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

มหาวิทยาลัยมหิดล

ผู้นิพนธ์หลัก e-mail: nung_mina@hotmail.com

ธิดารัตน์ สมานคงศักดิ์, ภ.บ., วท.ม. (เภสัชศาสตร์)

ฝ่ายเภสัชกรรม คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

มหาวิทยาลัยมหิดล

e-mail: jaaeythidarat.s@gmail.com

Thipnapa Jarujitmaneeikul, Pharm.D.

Pharmacy Department, Faculty of Medicine

Ramathibodi Hospital, Mahidol University

Corresponding author; e-mail: nung_mina@hotmail.com

Thidarat Samarnkongsak, B.Sc. in Pharm.,

M.Sc. (Pharm)

Pharmacy Department, Faculty of Medicine

Ramathibodi Hospital, Mahidol University

e-mail: jaaeythidarat.s@gmail.com

บทคัดย่อ

โรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (โควิด-19) เป็นโรคอุบัติใหม่รุนแรงที่อาจทำให้เกิดอันตรายถึงชีวิตได้ โดยทางเลือกแรกในการรักษาของประเทศไทยจะเริ่มต้นด้วยยาต้านไวรัสฟาวิพิราเวียร์ หรือสมุนไพรฟ้าทะลายโจรซึ่งทั้งสองไม่ได้มีฤทธิ์จำเพาะในการรักษาโควิด-19 ปัจจุบันจึงมีการพัฒนายาใหม่ที่มีคุณสมบัติเป็นโมโนโคลนอลแอนติบอดี ซึ่งเป็นแอนติบอดีที่ถูกออกแบบมาให้มีความจำเพาะต่อเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 โดยตรง สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา (อย.) ของประเทศไทยได้ประกาศอนุมัติการใช้ยาแอนติบอดีแบบผสม หรือ “แอนติบอดีค็อกเทล” แบบมีเงื่อนไขภายใต้สถานการณ์ฉุกเฉินเพื่อใช้รักษาโควิด-19 ประกอบด้วยคาสิริวิแมบและอิมเดวิแมบ ซึ่งมีคุณสมบัติจับกับโปรตีนส่วนหนามของเชื้อ ยับยั้งการติดเชื้อไวรัสเข้าสู่ร่างกายและช่วยต่อต้านเชื้อไวรัสทำลายปอด โดยพิจารณาให้เป็นยาทางเลือกใหม่ในการรักษาโควิด-19 ในผู้ป่วยนอกที่มีอาการเล็กน้อยถึงปานกลาง และมีปัจจัยเสี่ยงที่โรคจะรุนแรงมากขึ้น เพื่อป้องกันการดำเนินโรคไม่ให้เกิดภาวะปอดอักเสบรุนแรงจนต้องเข้ารับการรักษานในโรงพยาบาล ช่วยลด

Abstract

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) has been a new severe emerging infectious disease that might lead to death. The first-line treatment in Thailand is favipiravir (antiviral drug) or Andrographis paniculata (Thai herbal medicine) but both agents are not specific treatments of COVID-19. The new drug as monoclonal antibody is currently developed which is a specific antibody against severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). The Thai FDA has issued an Emergency Use Authorization (EUA) for the combination monoclonal antibody product as “antibody cocktail” composed of casirivimab plus imdevimab to be administered together for treatment of COVID-19 which is specifically directed against the spike protein of SARS-CoV-2 and is designed to block the virus attachment and entry into human cells, also against SARS-CoV-2 variants and mutation. Con-

รับบทความ: 25 ตุลาคม 2564

แก้ไข: 4 เมษายน 2565

ตอบรับ: 6 เมษายน 2565

อัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วย และป้องกันวิกฤตการณ์การระบาดของโควิด-19 ในปัจจุบันและอนาคตได้

considering a new drug option to treat non-hospitalized patients with mild to moderate COVID-19 who are at high risk of clinical progression that decreases the risk of hospitalization or death and prevents the COVID-19 pandemic at present and in the future.

คำสำคัญ: คาสิริวิแมบ/อิมเดวิแมบ; แอนติบอดีค็อกเทล; โมโนโคลนอลแอนติบอดี; โรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019

Keyword: casirivimab/imdevimab; antibody cocktail; monoclonal antibodies; COVID-19

การอ้างอิงบทความ:

ทิพย์ภา จารุจิตเมณกุล, อิศารัตน์ สมานคงศักดิ์. คาสิริวิแมบและอิมเดวิแมบ: แอนติบอดีค็อกเทล สำหรับรักษาโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2565;32(1):75-86.

Citation:

Jarujitmaneeekul T, Samarnkongsak T. Casirivimab/imdevimab: Antibody cocktail for the treatment of Coronavirus Disease 2019. Thai J Hosp Pharm, 2022;32(1):75-86.

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรมที่ผู้อ่านจะได้รับหลังจากการอ่านบทความ

1. อธิบายบทบาทของ casirivimab และ imdevimab ในการรักษาโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ได้
2. อธิบายข้อมูลทางเภสัชวิทยา การศึกษาทางคลินิก และความปลอดภัยของยา casirivimab และ imdevimab ได้

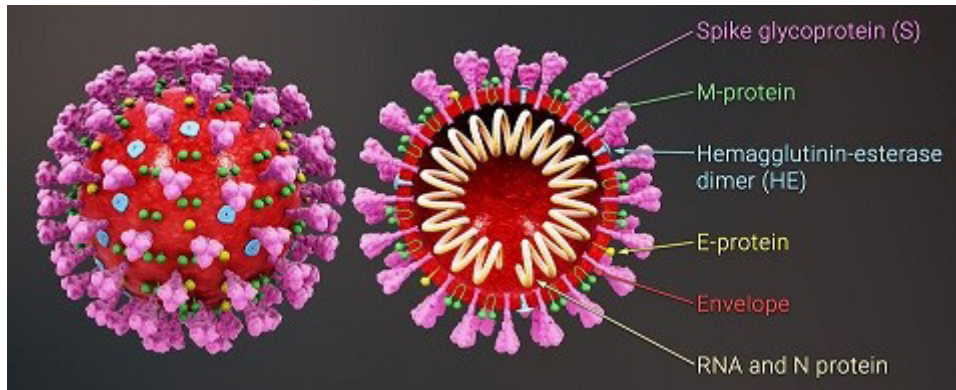
บทนำ¹⁻²

ไวรัสโคโรนาสายพันธุ์กลุ่มอาการทางเดินหายใจเฉียบพลันรุนแรง 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; SARS-CoV-2) เป็นสาเหตุของโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) ที่มีการระบาดอย่างใหญ่ทั่วโลกในปัจจุบัน ไวรัส SARS-CoV-2 มีโครงสร้างเป็นอาร์เอ็นเอ (RNA) สายเดี่ยวที่มีเปลือกหุ้ม (envelope) เป็นชั้นไขมัน มีปุ่มยื่นออกมาจาก envelope เรียกว่า โปรตีนส่วนหนาม (spike glycoprotein หรือ spike protein) แสดงดังรูปที่ 1 spike protein มีรูปร่างเฉพาะเจาะจงสามารถจับกับโปรตีนเอซีอี 2 (angiotensin-converting enzyme 2; ACE2) บนตัวรับ (receptor) ที่ผิวเซลล์มนุษย์ซึ่งพบมากที่ปอด ไต หัวใจและหลอดเลือด ทำให้ไวรัสสามารถแพร่เข้าสู่เซลล์มนุษย์ได้ โดยบริเวณของ spike protein ที่ทำหน้าที่จับกับโปรตีน ACE2 เรียกว่า receptor-binding domain (RBD) และเนื่องจาก envelope ที่เป็นชั้นไขมันนี้เอง

ไวรัสชนิดนี้จึงถูกทำลายได้ด้วยแสงแดด ความร้อน และสารที่ละลายไขมันได้ เช่น แอลกอฮอล์หรือสบู่ เมื่อไวรัส SARS-CoV-2 เข้าสู่เซลล์จะมีการสร้างสาย RNA ใหม่เพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว ขณะเดียวกันจะกระตุ้นให้เซลล์เจ้าบ้าน (host) สร้างโปรตีนเพื่อมาห่อหุ้ม RNA ใหม่จนกลายเป็นไวรัสที่สมบูรณ์พร้อมที่จะออกมาสู่ภายนอกเซลล์ได้

เชื้อโคโรนาไวรัสที่ก่อโรคในระบบทางเดินหายใจส่วนบนของมนุษย์ชนิดไม่รุนแรงมี 4 สายพันธุ์ ได้แก่ HKU1, NL63, OC43 และ 229E ส่วนเชื้อโคโรนาไวรัสอีก 3 สายพันธุ์ก่อโรครุนแรงทำให้ปอดอักเสบและเสียชีวิตได้ ได้แก่ SARS CoV-1, MERS-CoV และล่าสุดคือ SARS-CoV-2 ที่เป็นสาเหตุของโรค COVID-19 ในปัจจุบัน

SARS-CoV-2 เป็นไวรัสที่กระบวนกรเพิ่มจำนวนและรหัสพันธุกรรมมีประสิทธิภาพไม่สมบูรณ์ ทำให้มีหลายสายพันธุ์ย่อยและสามารถกลายพันธุ์จนทวีความรุนแรงของโรคมมากขึ้น สายพันธุ์ย่อยของไวรัสก่อโรค COVID-19 ที่ระบาดอย่างหนัก ได้แก่ สายพันธุ์แอลฟา



รูปที่ 1 โครงสร้างของเชื้อไวรัส SARS-CoV-2

(คัดลอกจากเอกสารอ้างอิงที่ 3; the WIKI Creative Commons 4.0 License)

(α) หรือ B.1.1.7, สายพันธุ์เบตา (β) หรือ B.1.351, สายพันธุ์แกมมา (γ) หรือ P.1, สายพันธุ์เดลตา (δ) หรือ B.1.617.2 เป็นต้น ในปัจจุบันพบสายพันธุ์โอมิครอน (omicron) หรือ B.1.1.529 เป็นสายพันธุ์ใหม่ที่ระบาดไปทั่วโลกตั้งแต่เดือน พฤศจิกายน พ.ศ. 2564 โอมิครอน มีหลายสายพันธุ์ย่อยคือ BA.1, BA.1.1, BA.2 และ BA.3 ซึ่งสายพันธุ์โอมิครอนเป็นสายพันธุ์กลายที่นำกังวล (variant of concern; VOC) เช่นเดียวกับสายพันธุ์เดลตา สำหรับสายพันธุ์แอลฟา, สายพันธุ์เบตา และสายพันธุ์แกมมา ถูกจัดเป็นเพียงสายพันธุ์ที่ต้องจับตา (variant being monitored; VBM)^{4,5}

ยาที่ใช้รักษาโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 ⁴⁻⁸

1. ฟาทะลายโจร (*Andrographis paniculata*)

ยานี้ใช้สำหรับผู้ติดเชื้อที่ไม่มีอาการ (asymptomatic COVID-19) หรือมีอาการเพียงเล็กน้อย รวมทั้งผู้ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรค COVID-19 ชนิดรุนแรง ออกฤทธิ์ยับยั้งการเพิ่มจำนวนของไวรัส แต่ไม่สามารถป้องกันไวรัสเข้าสู่เซลล์ได้ ซึ่งควรเริ่มยาให้เร็วที่สุดหลังติดเชื้อ COVID-19 ทั้งนี้ การให้ยาฟาทะลายโจรในผู้ป่วยขึ้นกับดุลยพินิจของแพทย์ ตามแนวทางการรักษาของประเทศไทย

2. กลุ่มยาด้านไวรัส (antivirals)

ปัจจุบันในประเทศไทยมียากลุ่มนี้อยู่ 4 ชนิด ชนิดแรก คือ ฟาวิพิราเวียร์ (favipiravir) เป็นรูปแบบยาเม็ดและยาน้ำ ชนิดที่สองคือโมลนูพิราเวียร์ (molnupiravir) เป็นรูปแบบยาเม็ด ชนิดที่สามคือ เนอร์มาเทรลเวียร์/ไรโทนาเวียร์ (nirmatrelvir/ritonavir) เป็นรูปแบบยาเม็ด และชนิดสุดท้ายคือเรมเดซิเวียร์ (remdesivir) เป็นรูปแบบยาฉีดทางหลอดเลือดดำใช้ในผู้ป่วยที่เริ่มมีความเสี่ยงของโรครุนแรง มีการอักเสบของปอด ยาในกลุ่มนี้ออกฤทธิ์ขัดขวางการทำงานของเอนไซม์ RNA polymerase ซึ่งมีความสำคัญในกระบวนการถ่ายแบบอาร์เอ็นเอ (RNA replication) เมื่อเอนไซม์นี้ไม่สามารถทำงานได้ จึงยับยั้งการเพิ่มจำนวนของไวรัส นอกจากนี้ยายังทำให้เกิดการสร้างสารพันธุกรรมที่ผิดปกติและทำให้ไวรัสตายได้ อีกทั้งคาดว่า remdesivir มีฤทธิ์ยับยั้งไวรัสไม่ให้เข้าสู่เซลล์ในร่างกายมนุษย์ได้อีกด้วย โดยจะไม่พิจารณาให้ยาฟาทะลายโจรและยาด้านไวรัสรวมกันแก่ผู้ป่วย เพราะอาจมีผลไม่พึงประสงค์จากยาได้

3. กลุ่มยาด้านไซโตไคน์ (anti-cytokines)

ยา anti-cytokines ในกลุ่มนี้ได้แก่ โทซิลิซูแมบ (tocilizumab) โทฟาซิทีนิบ (tofacitinib) และบาร์ซิทีนิบ (baricitinib) ซึ่งออกฤทธิ์ต้านการทำงานของ cytokines ในร่างกาย

ยากกลุ่มนี้ใช้กรณีที่ร่างกายมีปฏิกิริยาทางระบบ

ภูมิคุ้มกันในการตอบสนองอย่างรุนแรงต่อการติดเชื้อ ภาวะนี้ร่างกายจะหลั่ง cytokines ปริมาณมากเข้าสู่ กระแสเลือดทันที เช่น interferon-gamma (IFN- γ), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) เป็นต้น ทำให้เกิดภาวะ cytokine storm ส่งผล ทำร้ายเซลล์ ก่อให้เกิดการล้มเหลวของอวัยวะต่าง ๆ ใน ร่างกายได้ ดังที่เราอาจพบในผู้ป่วยติดเชื้อ COVID-19 ที่มีปอดอักเสบอย่างรุนแรง และมีระบบทางเดินหายใจล้มเหลวตามมา ซึ่งเป็นอันตรายถึงชีวิตได้หากไม่ได้รับการรักษาอย่างทัน่วงที

4. กลุ่มยาคอร์ติโคสเตียรอยด์

ยาในกลุ่มสเตียรอยด์มีกลไกการออกฤทธิ์คือ ช่วยลดการอักเสบ ควบคุมการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายไม่ให้ทำปฏิกิริยากับไวรัสมากเกินไปจนทำให้เนื้อเยื่อเกิดความเสียหาย ใช้เป็นยาเสริมในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงร่วมกับมีปอดอักเสบ (COVID-19 pneumonia) ได้แก่ dexamethasone รูปแบบยาเม็ดและยาฉีดที่ใช้ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ หรือใช้ methylprednisolone รูปแบบยาฉีดทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยเด็กที่สงสัยกลุ่มอาการอักเสบหลายระบบที่เกี่ยวข้องกับโรค COVID-19 (multisystem inflammatory syndrome in children; MIS-C)

5. กลุ่มยาโมโนโคลนอลแอนติบอดี (monoclonal antibodies)

โมโนโคลนอลแอนติบอดี คือ แอนติบอดีที่สร้างจากเซลล์เม็ดเลือดขาว เป็นแอนติบอดีที่มีโครงสร้างเป็นรูปตัว Y ประกอบด้วย 2 แขน คือ Fab (antigen binding fragment) ที่มีความจำเพาะต่อเซลล์เป้าหมาย และส่วนของ Fc (crystallizable fragment) ที่จับกับตัวรับ Fc ของเซลล์ภูมิคุ้มกันของเจ้าบ้าน ซึ่งจะสามารถกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันให้มาทำลายตัวมันเองได้ (antibody-dependent cell mediated cytotoxicity; ADCC) ชื่อสามัญทางยาจะลงท้ายด้วย “แมบ (mab)” เป็นคำย่อของ “monoclonal antibody” นั่นเอง

ในอดีต โมโนโคลนอลแอนติบอดี เป็นแอนติบอดีที่สกัดจากหนูทั้งหมด เมื่อนำมาใช้ในมนุษย์ทำให้เกิด

แอนติบอดีต่อต้าน ทำให้ผลการรักษาลดลง และอาจทำให้เกิดการแพ้ได้ ในปัจจุบันจึงมีการพัฒนาเป็น chimeric antibody ซึ่งเกิดจากการตัดต่อพันธุกรรมเพื่อให้ได้แอนติบอดีของมนุษย์ร่วมกับหนู โดยมีสัดส่วนของมนุษย์ร้อยละ 65 ชื่อสามัญทางยาจะลงท้ายด้วย “ซิแมบ (ximab)” อีกชนิดคือ humanized antibody ที่มีสัดส่วนของมนุษย์มากกว่าร้อยละ 90 ชื่อสามัญทางยาจะลงท้ายด้วย “ซูแมบ (zumab)” และชนิดสุดท้ายคือ human antibody ที่มีสัดส่วนเป็นของมนุษย์ทั้งหมด ชื่อสามัญทางยาจะลงท้ายด้วย “อูแมบ (umab)”

ยาในกลุ่มนี้ออกฤทธิ์จับกับตำแหน่งเฉพาะ (epitope) ที่ spike protein บนผิวของไวรัส SARS-CoV-2 จึงขัดขวางการจับของ spike protein กับตัวรับชนิดเอซีอี 2 (ACE2 receptor) บนผิวเซลล์มนุษย์ ขัดขวางขั้นตอนการผ่านเข้าสู่เซลล์เมมเบรน ทำให้ไวรัสไม่สามารถเข้าสู่ภายในเซลล์มนุษย์ได้ ยาในกลุ่มนี้มีทั้งแบบเดี่ยว ได้แก่ โซโทรวิแมบ (sotrovimab) และแบบผสม (antibody cocktail) ประกอบด้วยโมโนโคลนอลแอนติบอดี 2 ชนิด คือ แอนติบอดีที่สกัดจากหนูซึ่งถูกดัดแปลงพันธุกรรมให้มีระบบภูมิคุ้มกันอย่างมนุษย์ รวมกับแอนติบอดีที่สกัดจากผู้ที่หายป่วยจากโรค COVID-19

กลไกการออกฤทธิ์ของแอนติบอดีค็อกเทล (antibody cocktail)⁷⁻⁸

ยากลุ่มนี้จะออกฤทธิ์โดยเข้าจับกับ spike protein ของไวรัส ไวรัสจึงไม่สามารถจับกับตัวรับของเซลล์ร่างกาย ทำให้ไวรัสที่เข้าสู่ร่างกายลดปริมาณลง นำไปสู่การยับยั้งการติดเชื้อในร่างกายของผู้ป่วยได้ หรือกล่าวได้ว่าเป็นการลบล้างการทำงานของไวรัส จึงจัดอยู่ในกลุ่มยาภูมิคุ้มกันลบล้างฤทธิ์ (neutralizing monoclonal antibodies: NmAbs) ที่มีคุณสมบัติจำเพาะต่อการรักษาโรค COVID-19 มากขึ้น ให้ผลดีกว่าการใช้ยาเพียงชนิดเดียว

ข้อดีของยาในกลุ่มนี้คือ ช่วยให้ภูมิคุ้มกันสามารถลบล้างฤทธิ์ของเชื้อ ทำให้ไวรัสอ่อนกำลังลง ลดอัตราการเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาล ลดระยะเวลาการนอน

ในโรงพยาบาล ลดความเสี่ยงจากการเสียชีวิต และช่วยลดภาวะวิกฤตการณ์เตียงในโรงพยาบาลเต็มที่ไม่สามารถรับผู้ป่วยเพิ่มได้ ยาในกลุ่มนี้ ได้แก่ แบนลานิวิแมบ (bamlanivimab) ร่วมกับเอเทเซวิแมบ (etesevimab) และ คาสิริวิแมบ (casirivimab) ร่วมกับอิมเดวิแมบ (imdevimab) ในชื่อการค้า รีเจนคอฟ (REGEN-COV™) ซึ่งจะได้กล่าวต่อไป

ข้อมูลทั่วไปของยา

ชื่อสามัญ: คาสิริวิแมบ (casirivimab) และ อิมเดวิแมบ (imdevimab)

ชื่อการค้า: REGEN-COV™

ผลิตโดย บริษัท จีเนนเทค อิงค์ ฮิลส์โบโร โอเรกอน สหรัฐอเมริกา บริษัท คาตาเลนท์ อินเดียนา แอลแอลซี บลูมิงตัน อินเดียนา สหรัฐอเมริกา

นำเข้าโดย บริษัท โรช ไทยแลนด์ จำกัด

ชื่อทางเคมีและน้ำหนักโมเลกุล¹⁰ (รูปที่ 2):

Casirivimab: $C_{6454}H_{9976}N_{1704}O_{2024}S_{44}$, 145.23 kDa

Imdevimab: $C_{6396}H_{9882}N_{1694}O_{2018}S_{42}$, 144.14 kDa

รูปแบบยา:

สารละลายเข้มข้นสำหรับเจือจาง ลักษณะสารละลายใสถึงขุ่นเล็กน้อย ไม่มีสีถึงสีเหลืองอ่อน มีค่า pH 6.0

จำหน่ายในบรรจุภัณฑ์ 2 ประเภท คือ

1. บรรจุภัณฑ์สำหรับใช้หลายครั้ง (multidose vial) ลักษณะเป็นขวด vial ขนาด 20 มิลลิลิตร มีปริมาณยาจริงในขวด 11.1 มิลลิลิตร ประกอบด้วย

ขวดที่ 1 สารละลาย casirivimab 1,332 มิลลิกรัม ใน 11.1 มิลลิลิตร (120 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร)

ขวดที่ 2 สารละลาย imdevimab 1,332 มิลลิกรัม ใน 11.1 มิลลิลิตร (120 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร)

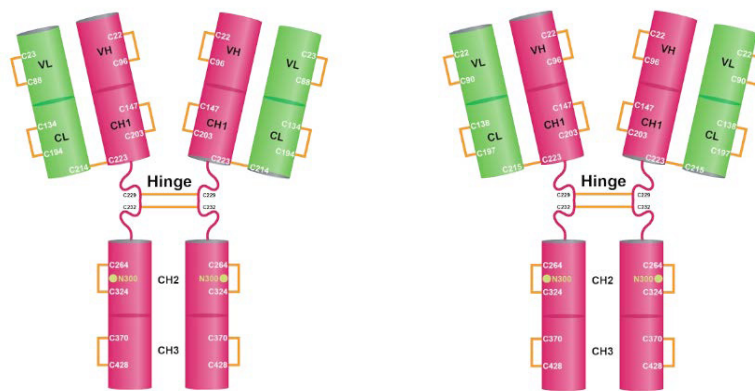
2. บรรจุภัณฑ์สำหรับใช้ครั้งเดียว (single-use vial) ลักษณะเป็นขวด vial ขนาด 6 มิลลิลิตร มีปริมาณยาจริงในขวด 2.5 มิลลิลิตร ประกอบด้วย

ขวดที่ 1 สารละลาย casirivimab 300 มิลลิกรัม ใน 2.5 มิลลิลิตร (120 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร)

ขวดที่ 2 สารละลาย imdevimab 300 มิลลิกรัม ใน 2.5 มิลลิลิตร (120 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร)

ส่วนประกอบที่ไม่ออกฤทธิ์:

- L-histidine
- L-histidine monohydrochloride monohydrate
- Polysorbate 80
- Sucrose
- Water for injection



รูปที่ 2 โครงสร้างของ casirivimab (รูปด้านซ้าย) และ imdevimab (รูปด้านขวา)
(คัดลอกจากเอกสารอ้างอิงที่ 10)

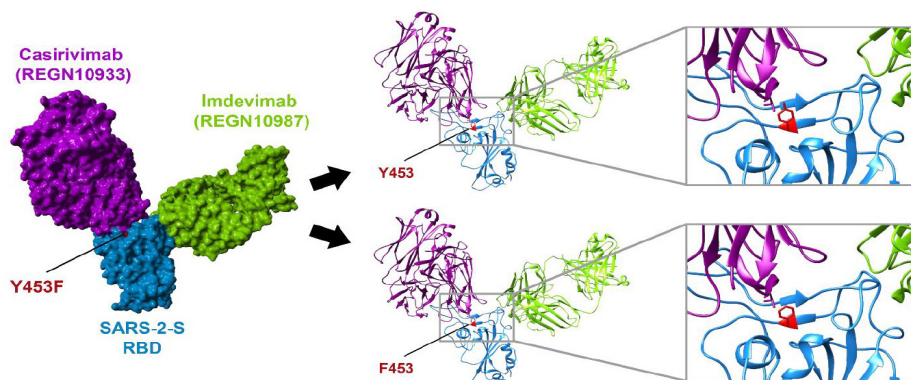
เภสัชพลศาสตร์^{5,9-12}

Casirivimab และ imdevimab เป็น monoclonal antibody ประเภท human immunoglobulin (Ig) ชนิด IgG1 ผลิตด้วยเทคโนโลยี recombinant DNA ในเซลล์รังไข่ของหนูแฮมสเตอร์ (Chinese hamster ovary) โดย casirivimab และ imdevimab จะจับกับบริเวณ receptor-binding domain (RBD) คนละตำแหน่งกันของ spike protein แสดงดังรูปที่ 3 ทำให้ spike protein ไม่สามารถจับกับโปรตีน ACE2 บนผิวเซลล์มนุษย์ได้ จึงมีผลยับยั้งการติดเชื้อในเซลล์ของผู้ป่วย ปัจจุบันสายพันธุ์เชื้อไวรัส SARS-CoV-2 มีการกลายพันธุ์ไปหลากหลายทั้งสายพันธุ์แอลฟา สายพันธุ์เบตา สายพันธุ์แกมมา สายพันธุ์เดลตา ซึ่งจาก in vitro studies พบว่าการให้ casirivimab ร่วมกับ imdevimab ทำให้ยังมีความไวต่อสายพันธุ์เชื้อไวรัส SARS-CoV-2 ข้างต้นอยู่ อย่างไรก็ตามสำหรับสายพันธุ์โอมิครอน จาก in vitro study พบว่า casirivimab และ imdevimab อาจสูญเสียความสามารถในการบล้างฤทธิ์โอมิครอนสายพันธุ์ย่อย BA.1 และ BA.1.1 แต่ยังสามารถในการบล้างฤทธิ์โอมิครอนสายพันธุ์ย่อย BA.2 อยู่ ซึ่งศูนย์ควบคุมและป้องกันโรค (CDC) ของสหรัฐอเมริกาเปิดเผยว่าโอมิครอนสายพันธุ์ย่อย BA.2 ได้เป็นไวรัสสายพันธุ์

หลักที่แพร่ระบาดในสหรัฐอเมริกาแล้ว รวมถึงประเทศเดนมาร์ก อินเดีย และฟิลิปปินส์

เภสัชจลนศาสตร์^{9,13}

เภสัชจลนศาสตร์ของ casirivimab และ imdevimab มีลักษณะเป็นเส้นตรงและเป็นสัดส่วนกับขนาดยาที่ได้รับโดยมีความเข้มข้นสูงสุดในเลือด (maximum concentration; C_{max}) เฉลี่ยของ casirivimab 1,200 มิลลิกรัม และ imdevimab 1,200 มิลลิกรัม เท่ากับ 325 และ 364 มิลลิกรัมต่อลิตร ตามลำดับ และมีพื้นที่ใต้กราฟ (area under the curve; AUC) ระหว่างความเข้มข้นของยาในเลือดกับเวลาที่ 0-28 วัน (AUC_{0-28}) ของ casirivimab 1,200 มิลลิกรัม และ imdevimab 1,200 มิลลิกรัม เท่ากับ 3,393 และ 3,492 (มิลลิกรัม•วันต่อลิตร) ตามลำดับ ส่วนในด้านการเปลี่ยนสภาพยา คาดการณ์ว่า casirivimab และ imdevimab จะถูกเปลี่ยนสภาพผ่านทาง catabolic pathways ซึ่งเป็นกระบวนการเปลี่ยนแปลงโมเลกุลของสารขนาดใหญ่ให้เล็กลงโดยการสลายตัวกลายเป็นเปปไทด์ขนาดเล็กและเป็นการกรดอะมิโน ในลักษณะเดียวกับ IgG ที่มีอยู่ในร่างกาย ไม่ถูกขจัดออกทางไตหรือถูกเปลี่ยนสภาพด้วยเอนไซม์ CYP P450



รูปที่ 3 โครงสร้างของ casirivimab (REGN10933) และ imdevimab (REGN10987) จับกับ severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 spike glycoprotein receptor-binding domain (SARS-CoV-2-S RBD) (คัดลอกจากเอกสารอ้างอิงที่ 11; CC-BY-NC-ND 4.0 International license)

COVID-19 หายเร็วกว่ายาหลอกถึง 4 วัน (10 วัน และ 14 วันตามลำดับ; p -value < 0.0001)

ข้อบ่งใช้

1. รักษาโรค COVID-19 ในผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 12 ปีขึ้นไปและมีน้ำหนักตัวอย่างน้อย 40 กิโลกรัมที่มีผลตรวจยืนยันและมีอาการเล็กน้อยถึงปานกลางโดยไม่ต้องให้ออกซิเจนเสริมเพื่อรักษาโรค COVID-19 และเป็นผู้ป่วยที่เสี่ยงสูงที่โรคจะดำเนินไปสู่โรค COVID-19 ที่มีอาการรุนแรง ได้แก่ ผู้สูงอายุ โรคอ้วน โรคหลอดเลือดหัวใจ ความดันโลหิตสูง โรคปอดเรื้อรังรวมถึงโรคหืด โรคเบาหวานชนิดที่ 1 หรือชนิดที่ 2 โรคไตเรื้อรังรวมถึงผู้ป่วยฟอกไต โรคตับเรื้อรัง มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องหรือภูมิคุ้มกันถูกกด เช่น โรคเอดส์ ได้รับการเปลี่ยนถ่ายไขกระดูกหรืออวัยวะ กลุ่มอาการภูมิคุ้มกันบกพร่อง ติดเชื้อเอชไอวี (ควบคุมปริมาณเชื้อไวรัสในกระแสเลือดได้ไม่ดี หรือปรากฏหลักฐานของโรคเอดส์) ภาวะโลหิตจางประเภทเม็ดเลือดแดงรูปเคียว (sickle cell anemia) ธาลัสซีเมีย การใช้ยากดภูมิคุ้มกันติดต่อกันเป็นระยะเวลานาน เป็นต้น^{9,10}

2. ป้องกันการติดเชื้อ COVID-19 ในผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 12 ปีขึ้นไปและมีน้ำหนักตัวอย่างน้อย 40 กิโลกรัม⁹

ปัจจุบันยังไม่แนะนำให้ใช้ casirivimab และ imdevimab ในผู้ป่วยในที่ติดเชื้อ COVID-19 ที่มีอาการรุนแรงและต้องให้ออกซิเจนเสริมแบบอัตราการไหลสูง (high flow) หรือใส่เครื่องช่วยหายใจ (mechanical ventilation) เนื่องจากอาจส่งผลทำให้ผลการรักษาทางคลินิกแย่ลง^{5,16}

คำแนะนำการใช้ยาตามแนวทางการรักษา

1. ตามคำแนะนำของสถาบันสุขภาพแห่งชาติสหรัฐอเมริกา⁵

แนะนำให้ใช้ในกลุ่ม anti-SARS-CoV-2 monoclonal antibody regimens เพื่อรักษาผู้ป่วยนอกที่ติดเชื้อ COVID-19 ที่มีอาการเล็กน้อยถึงปานกลาง และเป็นผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงตามเกณฑ์ของ EUA กำหนด

ตามการศึกษา ได้แก่ อายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป โรคอ้วน ($BMI > 30$ กก./ม²) โรคเบาหวาน โรคหัวใจและหลอดเลือด หมายถึงโรคหัวใจพิการแต่กำเนิด หรือความดันโลหิตสูง โรคปอดเรื้อรัง เช่น โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง โรคหืด ระดับปานกลางถึงรุนแรง โรคพังผืดที่ปอด (interstitial lung disease) โรค cystic fibrosis ภาวะความดันโลหิตสูง (pulmonary hypertension) เป็นต้น นอกจากนี้ศูนย์ควบคุมและป้องกันโรคแห่งสหรัฐอเมริกา (Centers for Disease Control and Prevention; CDC) แนะนำให้พิจารณาปัจจัยเสี่ยงอื่นร่วมด้วยที่อาจทำให้การดำเนินไปของโรค COVID-19 รุนแรงขึ้น ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องหรือได้รับยากดภูมิคุ้มกัน ภาวะน้ำหนักเกิน (BMI 25-30 กก./ม²) โรคไตเรื้อรัง ภาวะตั้งครรภ์ โรคเม็ดเลือดแดงรูปเคียว ภาวะบกพร่องทางสติปัญญา (neurodevelopmental disorder), ผู้ป่วยที่ต้องอาศัยเครื่องมือทางการแพทย์เพิ่มเติมโดยไม่สัมพันธ์กับ COVID-19 เช่น เจาะคอ ใส่สายให้อาหาร เป็นต้น

ยาในปัจจุบันมีทั้งหมด 3 ชนิด คือ casirivimab ร่วมกับ imdevimab, bamlanivimab ร่วมกับ etesevimab และ sotrovimab สำหรับในประเทศไทยมีจำหน่าย casirivimab ร่วมกับ imdevimab และ sotrovimab

เมื่อเดือนสิงหาคม พ.ศ. 2564 ที่ผ่านมา องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา ได้ขยาย EUA เพิ่มข้อบ่งใช้ของ casirivimab และ imdevimab สำหรับป้องกันในผู้ป่วยที่สัมผัสเชื้อ COVID-19 (post-exposure prophylaxis; PEP) ซึ่งแนะนำให้ยาให้เร็วที่สุดหลังสัมผัสเชื้อ โดยให้ casirivimab 600 มิลลิกรัม และ imdevimab 600 มิลลิกรัม ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ตำแหน่งละ 2.5 มิลลิลิตร ทั้งหมด 4 ตำแหน่ง หรือ หดยาเข้าทางหลอดเลือดดำครั้งเดียว (กรณีผู้ป่วยเสี่ยงสูงที่โรคจะดำเนินไปสู่ COVID-19 ที่มีอาการรุนแรง)

2. จากแนวทางเวชปฏิบัติการวินิจฉัยดูแลรักษา และป้องกันการติดเชื้อในโรงพยาบาลกรณีโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) ฉบับปรับปรุง วันที่ 22

มีนาคม พ.ศ. 2565 สำหรับแพทย์และบุคลากรสาธารณสุข-
สุขของกรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข⁴ พบว่ายัง
ไม่มีข้อมูลคำแนะนำการใช้ anti-SARS-CoV-2 mono-
clonal antibody regimens ในประเทศไทย

ขนาดยาและวิธีการให้ยา^{9,10,16}

1. การรักษา

ขนาดยาสำหรับผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 12 ปีขึ้นไปและ
มีน้ำหนักอย่างน้อย 40 กิโลกรัม คือ casirivimab 600
มิลลิกรัม และ imdevimab 600 มิลลิกรัม ให้พร้อมกัน
โดยการหยดยาเข้าทางหลอดเลือดดำครั้งเดียว หรือการ
ให้โดยฉีดเข้าใต้ผิวหนัง

2. การป้องกัน

2.1 การป้องกันหลังสัมผัสเชื้อ

ใช้ขนาดยาเหมือนกับขนาดยาของการรักษา ทั้งนี้
ควรให้ยา casirivimab และ imdevimab พร้อมกันโดย
เร็วที่สุดเท่าที่สามารถทำได้หลังจากสัมผัสเชื้อไวรัส SAR-
CoV-2

2.2 การป้องกันก่อนสัมผัสเชื้อ

ขนาดยาที่ให้ในครั้งแรกเป็นขนาดยาเหมือนกับ
ขนาดยาของการรักษา และการให้ยาในครั้งถัด ๆ ไป ได้แก่
casirivimab 300 มิลลิกรัม และ imdevimab 300 มิลลิ-
กรัม โดยการหยดยาเข้าทางหลอดเลือดดำ หรือโดยการ
ฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนัง จำนวนหนึ่งครั้งในทุก ๆ 4 สัปดาห์
จนกว่าการป้องกันจะไม่จำเป็นอีกต่อไป ทั้งนี้ยังไม่มีข้อมูล
การให้ยาซ้ำภายใน 24 สัปดาห์ (การให้ยา 6 ครั้ง)

วิธีการเตรียมยาและการให้ยาสำหรับหยดยาเข้า
ทางหลอดเลือดดำและฉีดเข้าใต้ผิวหนัง แสดงดังตาราง
ที่ 1 โดยไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา casirivimab และ
imdevimab ในผู้ป่วยสูงอายุ ผู้ป่วยที่มีการทำงานของ
ตับบกพร่องและไตบกพร่อง และห้ามให้ยาโดยการฉีด
เข้าทางชั้นกล้ามเนื้อ

ความคงตัวของยา⁹

เก็บรักษาในตู้เย็นที่อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส
ป้องกันแสง ห้ามแช่แข็ง ห้ามเขย่า

กรณีที่ 1 หลังเปิดขวดยาครั้งแรก

1. บรรจุภัณฑ์สำหรับ multidose vial

หากไม่ได้ใช้ยาในทันทีที่สามารถเก็บได้นาน 16 ชั่วโมงที่อุณหภูมิห้องไม่เกิน 25 องศาเซลเซียส หรือเก็บได้นาน 48 ชั่วโมงที่อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส

2. บรรจุภัณฑ์สำหรับ single-use vial

ทันทีที่เปิดใช้ยา น้ำยาในขวดจำเป็นต้องนำไปใช้ทันที หากไม่ได้ใช้ ควรทิ้งน้ำยาที่เหลืออยู่ในขวดทั้งหมด

กรณีที่ 2 หลังจากเตรียมสารละลายยาเสร็จแล้ว

1. สารละลายที่นำมาเจือจางสำหรับหยดยาทางหลอดเลือดดำ

ต้องนำไปใช้ในทันที อย่างไรก็ตามหากไม่สามารถบริหารยาได้ไม่ควรเก็บนานเกินกว่า 24 ชั่วโมงที่อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส

ข้อมูลความคงสภาพของยาทางกายภาพและเคมีพบว่าความคงสภาพอยู่ได้ 20 ชั่วโมงที่อุณหภูมิห้องไม่เกิน 25 องศาเซลเซียส และ 72 ชั่วโมงที่อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส แต่หากพิจารณาจากจุลชีววิทยา ควรใช้น้ำยาที่เตรียมสำหรับการหยดเข้าหลอดเลือดดำในทันที

2. สารละลายในกระบอกสำหรับฉีดเข้าใต้ผิวหนัง

ต้องนำไปใช้ในทันที อย่างไรก็ตามหากไม่สามารถบริหารยาได้ไม่ควรเก็บนานเกินกว่า 24 ชั่วโมงที่อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส

ข้อมูลความคงสภาพของยาทางกายภาพและเคมีพบว่าความคงสภาพอยู่ได้ 24 ชั่วโมงที่อุณหภูมิห้องไม่เกิน 25 องศาเซลเซียส และ 72 ชั่วโมงที่อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส แต่หากพิจารณาจากจุลชีววิทยา ควรใช้น้ำยาที่เตรียมสำหรับการหยดเข้าหลอดเลือดดำในทันที

ข้อห้ามใช้

- ห้ามใช้ยา casirivimab และ imdevimab ในผู้ที่แพ้ตัวยาหรือส่วนประกอบอื่นของยา⁹
- ยังไม่มีข้อมูลการใช้ยาในเด็กอายุต่ำกว่า 12 ปี หรือมีน้ำหนักน้อยกว่า 40 กิโลกรัม อย่างไรก็ตามข้อมูลประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการใช้ casirivimab และ imdevimab ยังไม่มีการศึกษาประเมินโดยตรงใน

ตารางที่ 1 การเตรียมยาและการให้ยา casirivimab และ imdevimab (ดัดแปลงมาจากเอกสารอ้างอิงที่ 9)

ขนาดยา casirivimab และ imdevimab	ประเภทของบรรจุภัณฑ์ที่ใช้	การเตรียมยาและการให้ยา
ขนาดยา casirivimab	single-use vial	สำหรับหยดยาเข้าทางหลอดเลือดดำ
600 มิลลิกรัม/ 600 มิลลิกรัม ตามลำดับ	2.5 มิลลิตรจากขวด casirivimab 300 มิลลิกรัม จำนวน 2 ขวด และ 2.5 มิลลิตรจากขวด imdevimab 300 มิลลิกรัม จำนวน 2 ขวด	เตรียมยาใส่กระบอกฉีดยา 4 กระบอก (10 มิลลิตร) หรือ 2 กระบอก (5 มิลลิตร) ขึ้นกับขนาดยาที่ใช้
(ปริมาณยาทั้งหมด 10 มิลลิตร)	และ 2.5 มิลลิตรจากขวด imdevimab 300 มิลลิกรัม จำนวน 2 ขวด	ฉีดยาเข้าใต้ผิวหนังในแต่ละตำแหน่งต่อเนื่องกันไป โดยแต่ละเข็มฉีดเข้าร่างกายในจุดที่ต่างกัน ได้แก่ บริเวณต้นขา ต้นแขนด้านนอก หรือบริเวณหน้าท้อง ยกเว้นบริเวณรักมี 5 เซนติเมตรรอบสะดือ ควรหลีกเลี่ยงการฉีดยาบริเวณรอบ ๆ เอว
300 มิลลิกรัม/ 300 มิลลิกรัม ตามลำดับ	2.5 มิลลิตรจากขวด casirivimab 300 มิลลิกรัม จำนวน 1 ขวด และ 2.5 มิลลิตรจากขวด imdevimab 300 มิลลิกรัม จำนวน 1 ขวด	(แนะนำการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง เฉพาะกรณีที่ไม่สามารถฉีดเข้าหลอดเลือดดำได้ และอาจทำให้เกิดความล่าช้าในการรักษา)
(ปริมาณยาทั้งหมด 5 มิลลิตร)	2.5 มิลลิตรจากขวด imdevimab 300 มิลลิกรัม จำนวน 1 ขวด	

ผู้ป่วยเด็กที่มีอายุน้อยกว่า 18 ปี ซึ่งคำแนะนำขนาดยาในผู้ป่วยอายุ 12-17 ปีและน้ำหนักอย่างน้อย 40 กิโลกรัม นั้นคาดว่าจะให้ผลลัพธ์ทางการรักษาเทียบได้กับในผู้ใหญ่ โดยพิจารณาจากการใช้ allometric scaling approach ซึ่งเป็นการประเมินหาความสัมพันธ์ระหว่างผลของน้ำหนักและอายุกับพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ต่อการกำจัดยา (clearance) และปริมาตรการกระจาย (volume of distribution) ดังนั้นจึงแนะนำให้ติดตามผลจากการใช้ยาในผู้ป่วยกลุ่มอายุ 12-17 ปีอย่างใกล้ชิด⁵

3. สำหรับข้อมูลในหญิงมีครรภ์ยังมีอย่างจำกัด โดยทั่วไป IgG1 ในมนุษย์สามารถทะลุผ่านแนวกั้นของรกได้ ดังนั้นยา casirivimab และ imdevimab จึงมีความสามารถในการถูกส่งผ่านจากแม่ไปสู่ตัวอ่อนในครรภ์ที่กำลังเจริญเติบโตได้ ยังไม่มีข้อมูลแน่ชัดว่าการที่ยาอาจข้ามผ่านแนวกั้นของรกจะทำให้เกิดประโยชน์ต่อการรักษาหรือเป็นอันตรายต่อตัวอ่อนในครรภ์ที่กำลังเจริญเติบโตหรือไม่ อย่างไรก็ตาม casirivimab และ imdevimab มีการจับเฉพาะที่ spike protein ของเชื้อ SARS-CoV-2 และในการศึกษาปฏิกิริยาข้ามเนื้อเยื่อไม่พบการข้ามผ่านของเนื้อเยื่อสืบพันธุ์หรือทารกในครรภ์ จึงคาดว่า การใช้ยาจะไม่มีผลกระทบในทางลบต่อการพัฒนาของทารกในครรภ์⁶

4. ยังไม่มีข้อมูลยืนยันว่า casirivimab และ im-

devimab ถูกหลั่งออกมาในน้ำนมของมนุษย์หรือไม่ โดย IgG ของมารดาสามารถพบได้ในน้ำนมของมนุษย์ ตั้งแต่วันแรกคลอด casirivimab และ imdevimab มีการจับเฉพาะที่ spike protein ของเชื้อ SARS-CoV-2 และมีการดูดซึมเข้าสู่ร่างกายที่ต่ำเมื่อได้รับยาทางการรับประทาน ดังนั้นหากอ้างอิงข้อมูลทางคลินิกมารดา ระหว่างให้นมบุตรสามารถได้รับ casirivimab และ imdevimab ได้⁹

บทสรุป

หลักฐานทางวิชาการและข้อมูลยาพบว่า การใช้ casirivimab และ imdevimab ร่วมกันซึ่งเป็นยาในกลุ่ม monoclonal antibody ตัวใหม่ในประเทศไทย นั้นมีประโยชน์ในการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) ที่มีอาการระดับเล็กน้อยถึงปานกลาง สามารถลดจำนวนเชื้อไวรัสในร่างกาย ลดการเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาลหรือการเสียชีวิตได้ถึงร้อยละ 70 และยังมีข้อบ่งใช้ในการป้องกันการติดเชื้อ COVID-19 ด้วย โดยพบอาการไม่พึงประสงค์จากยาได้น้อย ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับและไตบกพร่อง อีกทั้งอาจมีบทบาทสำคัญในการรักษาโอไมครอนสายพันธุ์ย่อย BA.2 ในอนาคต อย่างไรก็ตามอาจมีข้อจำกัดในด้านการเข้าถึงยารวมถึงราคายากรณีผู้ป่วยต้องชำระเงินเอง

เอกสารอ้างอิง

1. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) [Internet]. 2020 [cited 2021 Sep 23]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19>
2. Kumar SU, Priya NM, Nithya SR, Kannan P, Jain N, Kumar DT, et al. A review of novel coronavirus disease (COVID-19): Based on genomic structure, phylogeny, current shreds of evidence, candidate vaccines, and drug repurposing. 3 Biotech. 2021;11(4):1-22.

3. Kausalya. Coronavirus symptoms and prevention explained through medical animation [Internet]. California: Scientific Animations; 2020 [cited 2021 Sep 23]. Available from: <https://www.scientificanimations.com/coronavirus-symptoms-and-prevention-explained-through-medical-animation/>
4. คณะกรรมการกำกับดูแลรักษาโควิด-19. แนวทางเวชปฏิบัติ การวินิจฉัย ดูแลรักษา และป้องกันการติดเชื้อในโรงพยาบาล กรณีผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 (COVID-19) สำหรับแพทย์และบุคลากรสาธารณสุข [อินเทอร์เน็ต]. กรุงเทพฯ: กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข; 2565 [ปรับปรุงเมื่อ 22

- มี.ค. 2565; เข้าถึงเมื่อ 30 มี.ค. 2565]. เข้าถึงได้จาก: https://covid19.dms.go.th/backend/Content/Content_File/Covid_Health/Attach/25650324144250PM_CPG%2022%E0%B8%A1%E0%B8%B5%E0%B8%99%E0%B8%B2.pdf
5. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines [Internet]. Maryland: National Institutes of Health; 2022 [updated 2022 Mar 28; cited 2022 Mar 30]. Available from: <https://www.covid19treatment-guidelines.nih.gov/about-the-guidelines/>
 6. Pourkarim F, Pourtaghi-Anvarian S, Rezaee H. Molnupiravir: A new candidate for COVID-19 treatment. *Pharmacol Res Perspect*. 2022;10:e00909. doi:10.1002/prp2.909.
 7. Foltz IN, Karow M, Wasserman SM. Evolution and emergence of therapeutic monoclonal antibodies: what cardiologists need to know. *Circulation*. 2013; 127(22):2222-30.
 8. The United States Food and Drug Administration. Fact sheet for health care providers emergency use authorization (EUA) of REGEN-COV™ (casirivimab and imdevimab) [Internet]. 2021 [cited 2021 Sep 29]. Available from: <https://www.fda.gov/media/145611/download>
 9. REGEN-COV™ [package insert]. Bangkok (Thailand): Roche Thailand Ltd.; revised 2021 November.
 10. Hoffmann-La Roche Limited. Product monograph including patient medication information, casirivimab and imdevimab for injection. Canada; 2021.
 11. Hoffmann M, Zhang L, Krüger N, Graichen L, Weber HK, Heike A, et al. SARS-CoV-2 mutations acquired in mink reduce antibody-mediated neutralization. *Cell Rep*. 2021;35(3):109017. doi:10.1016/j.celrep.2021.109017
 12. Takashita E, Kinoshita N, Yamayoshi S, Fujisaki S, Ito M, Peter H, et al. Efficacy of antibodies and antiviral drugs against COVID-19 Omicron variant. *N Engl J Med*. 2022;386(10):995-8. doi:10.1056/NEJMc2119407.
 13. Abramowicz M, Zuccotti G, Pflomm JM, Daron SM, Faucard A, Morrison CZ, et al. An EUA for casirivimab and imdevimab for COVID-19. *Med Lett Drugs Ther*. 2020;62(1614):201-2.
 14. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, Ali S, Gao H, Bhore R, et al. REGEN-COV antibody cocktail in outpatients with COVID-19. [Preprint]. medRxiv 2021 [cited 2021 Sep 20]: [33 p.]. Available from: <https://doi.org/10.1101/2021.06.09.21257915>
 15. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, Ali S, Gao H, Bhore R, et al. REGEN-COV antibody cocktail clinical outcomes study in COVID-19 outpatients. [Preprint]. medRxiv 2021 [cited 2021 Sep 28]: [32 p.]. Available from: <https://doi.org/10.1101/2021.05.19.21257469>
 16. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. Tarrytown NY. New REGEN-COV™ (casirivimab and imdevimab) Data show supportive results in patients hospitalized with COVID-19 [Internet]. New York. [updated 2021 Sep 30; cited 2021 Oct 2]. Available from: <https://investor.regeneron.com/news-releases/news-release-details/new-regen-covtm-casirivimab-and-imdevimab-data-show-supportive>