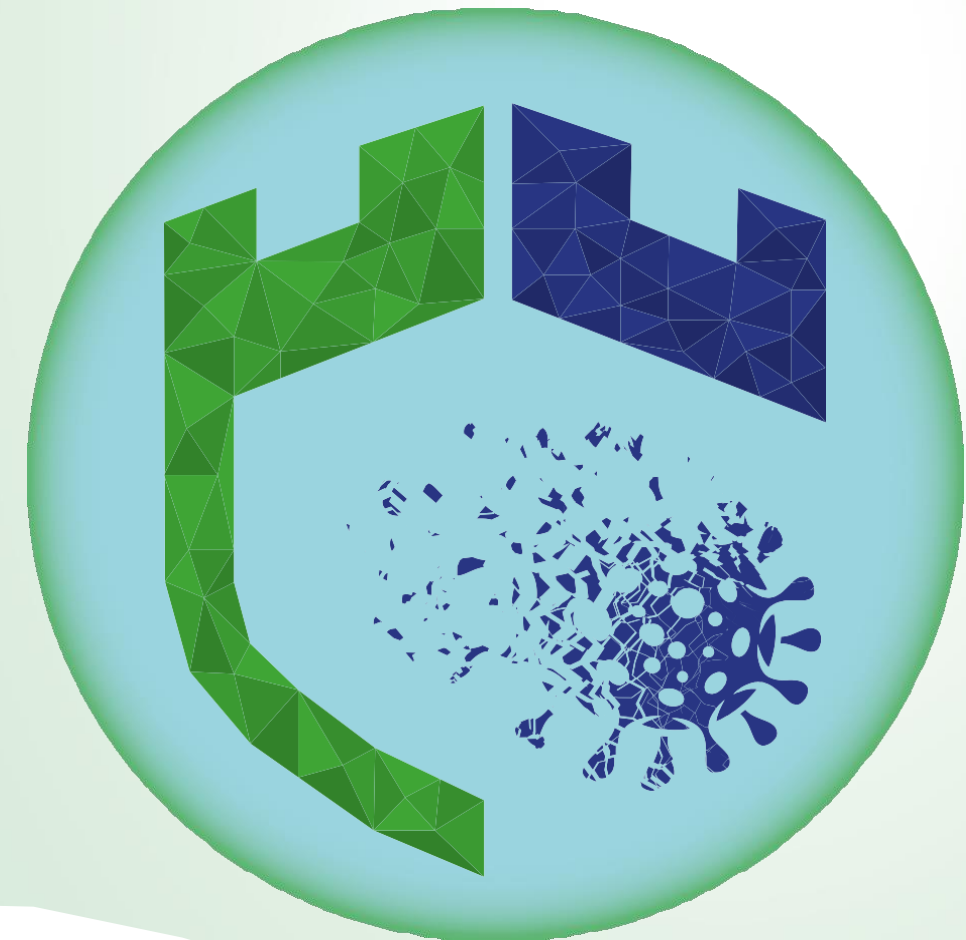


Regkirona[™]
регданвимаб

Монография



**Лекувайте навреме,
лекувайте ефективно**

Препарата Regkirona (регданвимаб) предотвратява прогресията на заболяването и съкращава времето за облекчаване на симптомите при пациенти със SARS-COV-2 и неговите варианти.

Резюме

Пандемията COVID-19 донесе безпрецедентни предизвикателства за здравето по целия свят. На фона на тази глобална криза, Celltrion Healthcare се стреми да допринесе за благосъстоянието на страдащите от COVID-19 пациенти и страни с Regkirona, нашата терапия с моноклонални антитела, разработена с помощта на най-съвременната технология за разработване на антитела.

Препарата Regkirona е рекомбинантно човешко IgG1 моноклонално антитяло, което се насочва и се свързва с рецептор-свързващия домейн (RBD) на шиповия протеин на SARS-CoV-2, като по този начин блокира навлизането му в клетката и произтичащата от него инфекция.

Резултатите от глобалните клинични проучвания за препарата Regkirona показаха намален риск от COVID-19 и значително съкратено време до клинично възстановяване при всички пациенти, включително тези с висок риск от прогресиране до тежка форма на COVID-19. Препарата Regkirona се понася добре, без значителни проблеми с безопасността през целия период на проучването.

В допълнение, *in vitro* и *in vivo* проучвания показват, че препаратът Regkirona се свързва силно с рецептор-свързващия домейн (RBD) на шиповия протеин на SARS-CoV-2 и значително неутрализира дивия тип и мутантни вируси, включително Alpha (B.1.17), Beta (B.1.351), Gamma (P.1), Delta (B.1.167.2) вариантите и по-рано идентифицираните седем щама на SARS-CoV-2 (S/L/V/G/ GH/GR/GV).

Повечето потвърдени пациенти с COVID-19 са асимптоматични или се възстановяват в леката фаза, но високорисковите пациенти е по-вероятно да прогресират до тежки фази, като по този начин нарушават здравната система и изчерпват повече здравни ресурси. Вярваме, че нашето лечение с антитела ще намали степента на прогресиране от лека/умерена до тежка фаза, както и процента на хоспитализация на високорискови пациенти, и следователно ще подпомогне на здравната система по време на тази пандемия.

Относно монографията

Тази монография събира важна информация като 1) основните данни на Celltrion Healthcare от клиничното проучване на Regkirona; 2) информация относно разрешение за употреба; и 3) връзки към наличните ресурси за подпомагане на регулаторните органи и здравните специалисти при планирането и прилагането на лечение с Regkirona срещу COVID-19.

Този наръчник не трябва да замества местните изисквания за лечебните заведения или да замества медицинската преценка на лекуващите здравни специалисти. Здравните специалисти трябва да прегледат Кратката характеристика на продукта (КХП) на Regkirona.

Съдържание

01	Важна информация за здравни специалисти	4
02	Подготовка и приложение	8
03	Неклинични проучвания	12
04	Клинична стойност	14
	Проучвания – фаза I	14
	Проучвания – фаза II и III	20
	Неутрализиране на възникващи варианти	31
	Преглед на клиничната стойност	39
05	Обучение и осведоменост	40
	Основна информация относно COVID-19 и Regkirona	40
	Често задавани въпроси	42
06	Информация за Celltrion Healthcare	44
07	Кратка характеристика на продукта (КХП)	45

01 Важна информация за здравните специалисти

За Regkirona (регданвимаб)



Препарата Regkirona беше идентифициран като потенциален вариант за лечение на COVID-19 чрез скрининг на кандидати за антитела и подбор на тези, които са показали най-висока ефективност при неутрализирането на вируса SARS-CoV-2.¹ Резултатите от глобалните клинични проучвания за препарата Regkirona показаха намален риск от COVID-19 и значително съкратено време до клинично възстановяване при всички пациенти, включително тези с висок риск от прогресиране до тежка форма на

COVID-19. Препарата Regkirona се понася добре, без значителни проблеми с безопасността през целия период на проучването.⁵⁻¹²

В допълнение, *in vitro* и *in vivo* проучвания показват, че препаратът Regkirona се свързва силно с рецептор-свързващия домейн (RBD) на шиповия протеин на SARS-CoV-2 и значително неутрализира дивия тип и мутантни вируси, включително Alpha (B.1.17), Beta (B.1.351), Gamma (P.1), Delta (B.1.167.2) варианти и по-рано идентифицираните седем щама на SARS-CoV-2 (S/L/V/G/ GH/GR/GV).^{1,3,13,14,17-19}

Въз основа на резултатите от клиничните проучвания, препаратът Regkirona получи разрешение за употреба в ЕС от Европейската агенция по лекарствата (EMA).¹ Regkirona е разрешено и в Южна Корея, Бразилия и Индонезия.

Презентация²

- Препарата Regkirona е концентрат за инфузионен разтвор съдържащ 960 mg регданвимаб във всеки флакон.
- Всеки 1 mL от концентрата съдържа 60 mg регданвимаб.
- Бистър до опалесцентен, безцветен до бледожълт разтвор.

Качествен и количествен състав²

Всеки флакон съдържа 960 mg регданвимаб*.
Всеки mL от концентрата съдържа 60 mg регданвимаб.

*Регданвимаб е рекомбинантно човешко IgG1 моноклонално антитяло, произведено чрез рекомбинантна ДНК технология в клетъчна линия от бозайници (яйчник на китайски хамстер).

Предназначение²

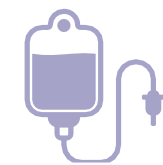
Препарата Regkirona е предназначен за лечение на възрастни с коронавирусна болест 2019 (COVID-19), при които не е необходим допълнителен кислород, и които са с повишен риск от прогресиране на COVID-19 до тежка форма.

Дозировка²



При здравни специалисти

Препарата Regkirona може да се прилага единствено в условия, при които здравните специалисти разполагат с незабавен достъп до подходящо реанимационно оборудване и лекарствени продукти за лечение на тежка реакция, свързана с инфузията, включително анафилаксия, и където пациентите могат да бъдат клинично наблюдавани по време на приложението и поне 1 час след завършване на инфузията. Препарата Regkirona трябва да се приложи до 7 дни от появата на симптоми на COVID-19.



40mk/kg
IV инжектиране

Препоръчителната доза от препарата Regkirona при възрастни е единична IV инфузия от 40 mg/kg.



До 7 дни от
появата на симптоми

Препарата Regkirona трябва да се приложи до 7 дни от появата на симптоми на COVID-19

Противопоказания²

Свръхчувствителност към активното(ите) вещество(а) или към някое от помощните вещества (L-хистидин, L-хистидин монохидрохлорид монохидрат, Полисорбат 80, L-аргинин монохидрохлорид, Вода за инжекции).

Специални популации²

Възрастни

Не се налага корекция на дозата на препарата Regkirona при възрастни.

Бъбречно увреждане

Не се препоръчват корекции на дозата.

Чернодробно увреждане

Не се препоръчват корекции на дозата.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на препарата Regkirona при педиатрични пациенти все още не са установени. Липсват данни.

Бременност

Не са провеждани проучвания за репродуктивност и развитие с препарата Regkirona. Препарата Regkirona трябва да се използва по време на бременност само ако потенциалната полза оправдава потенциалния риск за майката и плода, като се имат предвид всички свързани здравословни фактори.

Кърмене

Не е известно дали препаратa Regkirona се екскретира в кърмата или се абсорбира системно след поглъщане. Употребата на препаратa Regkirona по време на кърмене може да се обмисли, когато е клинично показано.

Фертилитет

Не са провеждани проучвания за фертилитета.

Нежелани реакции²

Резюме на профила за безопасност

Общо 906 участници са подложени на препарата Regkirona в клинични проучвания както здрави участници, така и нехоспитализирани пациенти. Безопасността на Regkirona е базирана на експозицията на амбулаторни (нехоспитализирани) пациенти с COVID-19.

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции при употреба на препарата Regkirona, въз основа на опита от клинични проучвания при здрави доброволци и пациенти с лека до умерена форма на COVID-19, са изброени в следната таблица по системно-органен клас и честота. Честотите са определени, както следва: много чести (≥ 1/10); чести (≥ 1/100 до < 1/10); нечести (≥ 1/1 000 до < 1/100); редки (≥ 1/10 000 до < 1/1 000). При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите реакции са изброени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

<Табличен списък на нежеланите реакции>

Системо-органен клас Честота	Нежелана реакция
<i>Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции</i>	
Нечести	Реакции, свързани с инфузията*

* Реакция, свързана с инфузията (IRR), включва свръхчувствителност и анафилаксия, а симптомите, съобщени като реакции, свързани с инфузията, са описани по-долу в „Реакции, свързани с инфузията“. Анафилаксия е идентифицирана от постмаркетинговия опит.

Предозиране²

Единични дози до 8 000 mg са прилагани в клинични изпитвания без ограничаваща дозата токсичност. Лечението при предозиране трябва да се състои от общи поддържащи мерки, включително мониторинг на жизнените показатели и наблюдение на клиничното състояние на пациента. Няма специфичен антидот при предозиране с Regkirona.

COVID-19, Коронавирусна болест 2019; IRR, реакция, свързана с инфузията

02 Подготовка и приложение

Подготовка²

Пригответе инфузии като използвате асептична техника, по начин, съобразен с местните закони, разпоредби, насоки и политики. Инфузионен разтвор Regkirona трябва да се приготви от квалифициран здравен специалист, като се използва асептична техника:

Инспекция

-  Извадете флакона(ите) Regkirona от хладилно съхранение и оставете да се уравни до стайна температура (не надвишаваща 30°C) за приблизително 20 минути преди приготвянето.



Не излагайте на пряка топлина.



Не разклащайте флакона.

-  Препарата Regkirona е бистър до опалесцентен, безцветен до бледожълт инфузионен разтвор. Проверете визуално флакона(ите) Regkirona за частици и промяна в цвета преди разреждане. Ако забележите едно от двете, флаконът(ите) трябва да се изхвърли(ят) и да се използва(т) нов(и) флакон(и) за приготвяне.

Изчисляване



Изчислете общото количество на препарата Regkirona, което ще бъде приложено. Количество Regkirona се изчислява, както следва:

Изчисление за определяне на общото количество Regkirona, което трябва да се приложи:

$$\frac{\text{Тегло на пациента (kg)} * \text{доза Regkirona (40 mg/kg)}}{\text{Концентрация във флакона (60 mg/mL)}} = \text{Общо количество Regkirona (mL) за прилагане}$$

Изчисление за определяне на общия брой необходими флакони Regkirona:

$$\frac{\text{Общо количество Regkirona (mL) за прилагане}}{\text{Общо количество за флакон (16 mL/флакон)}} = \text{Брой необходими флакони Regkirona}$$

Примерно изчисление:

Тегло (kg)	Общо доза (mg)	Количество (mL)	Флакони (n)
40	1,600	27	2
60	2,400	40	3
80	3,200	54	4
100	4,000	67	5
120	4,800	80	5

Приложение²

Инфузионен разтвор Regkirona трябва да се прилага от квалифициран здравен специалист.

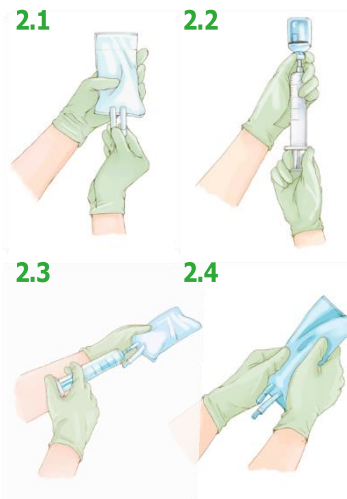
1



Съберете необходимите материали за инфузия.

Инфузионен комплект с вграден филтър (PED; полиетерсулфон) с препоръчителен размер на отвора от 1,2 μ m или по-малко.

2



Разредете препарата Regkirona в сак от 250 mL, съдържащ 9 mg/mL (0,9%) разтвор от натриев хлорид за интравенозна инфузия.

2.1 Изтеглете и изхвърлете необходимото количество (което е идентично с изчисленото количество Regkirona) 9 mg/mL (0,9%) натриев хлорид от инфузионния сак.

2.2 Изтеглете изчисленото количество Regkirona от флакона(ите), използвайки стерилна спринцовка.

2.3 Прехвърлете Regkirona в инфузионния сак.

2.4 Внимателно с ръце обърнете сака около 10 пъти, за да разбъркате разтвора. **НЕ РАЗКЛАЩАЙТЕ.**

Приготвеният инфузионен разтвор на Regkirona в разтвор на натриев хлорид (0,9%) е физически и химически стабилен за 72 часа при 2°C - 8°C или 4 часа при $\leq 30^\circ\text{C}$.

3



Прикрепете инфузионния комплект към сака и започнете инфузията. **Прилагайте като интравенозна инфузия чрез помпа за повече от 60 мин.**

Приготвеният инфузионен разтвор не трябва да се прилага едновременно с друг лекарствен продукт.

4



След като инфузията приключи, промийте инфузионната тръба с разтвор от натриев хлорид (0,9%).

НЕ ИЗПОЛЗВАЙТЕ ПОВТОРНО И НЕ ЗАПАЗЯВАЙТЕ НЕИЗПОЛЗВАН РАЗТВОР ИЛИ РАЗРЕДЕН РАЗТВОР REGKIRONA.

Изхвърляне²



Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Съхранение²

- Приготвеният инфузионен разтвор трябва да се използва веднага.
- Не замразявайте. Съхранявайте лекарствения продукт в картонената му опаковка, за да се предпази от светлина.
- Съхранявайте в хладилник (2°C – 8°C).

Ако е в хладилник, оставете инфузионния разтвор да достигне стайна температура (не надвишаваща 30°C) за приблизително 20 минути преди приложение. Не излагайте на директна топлина. Не разклащайте флакона(ите).

Срок на годност²

Неотворени флакони

Една година

Разреден инфузионен разтвор

Химическа и физическа стабилност при употреба е демонстрирана за 72 часа при 2°C - 8°C или 4 часа при $\leq 30^\circ\text{C}$ след разреждане в инфузионен разтвор от натриев хлорид 9 mg/mL (0,9%).

От микробиологична гледна точка, приготвеният инфузионен разтвор трябва да се използва незабавно. Ако не се използва веднага, времето и условията за съхранение по време на употреба преди да се използва са отговорност на потребителя и обикновено не биха били по-дълги от 24 часа при 2°C – 8°C, освен ако разреждането не е извършено в контролирани и валидирани асептични условия.

03 Неклинични проучвания

Първични фармакодинамични резултати (*in vitro*)³

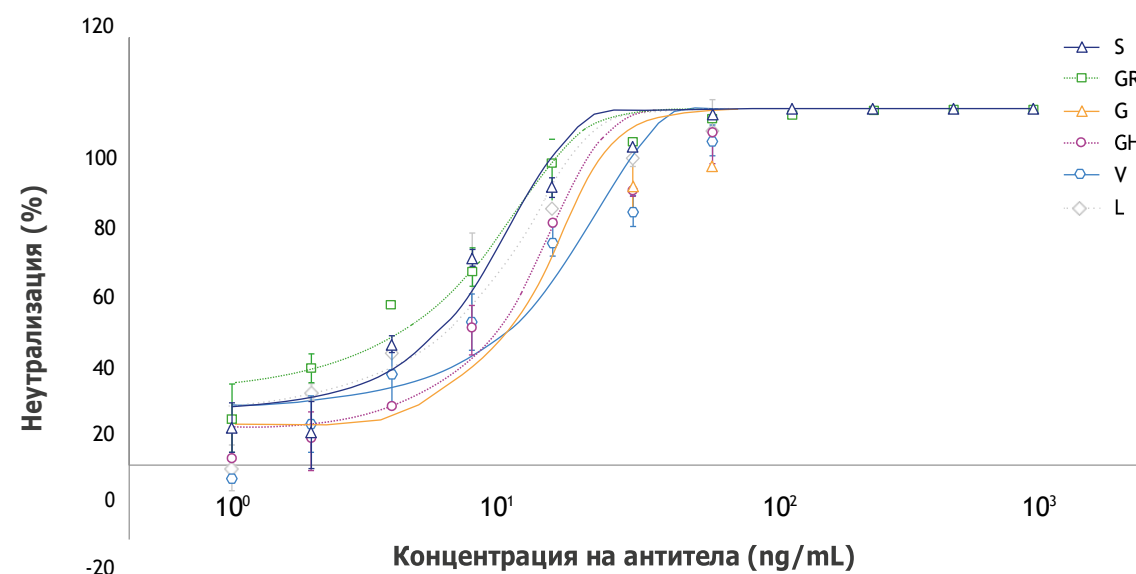
- Оценката на неутрализацията срещу дивия тип и вариантни клинични изолати на вируса SARS-CoV-2 (S/L/V/G/GH/GR/GV) чрез тест за неутрализиране на плаката (PRNT) показва, че Regkirona значително потиска различните щамове на SARS-CoV-2.

<IC₅₀ на Regkirona срещу различни видове SARS-CoV-2>

Клинични изолати	Щам	Вирусен ген (аминокиселина)	IC ₅₀ (ng/mL)
BetaCoV/Корея/KCDC03/2020	S	ORF8 (L84S)	6.8
hCoV-19/Южна Корея/KUMC17/2020	GR	S (D614G), NS3 (Q57H)	5.8
hCoV-19/Корея/KCDC9481/2020	G	S (D614G)	10.6
hCoV-19/Korea/KCDC10847/2020	GH	S (D614G), N (G204R)	10.4
hCoV-19/Korea/KCDC31/2020	V	NS3 (G251V)	8.0
hCoV-19/South Korea/KNIH04/2020	L	Генетична връзка с WIV04*	4.8

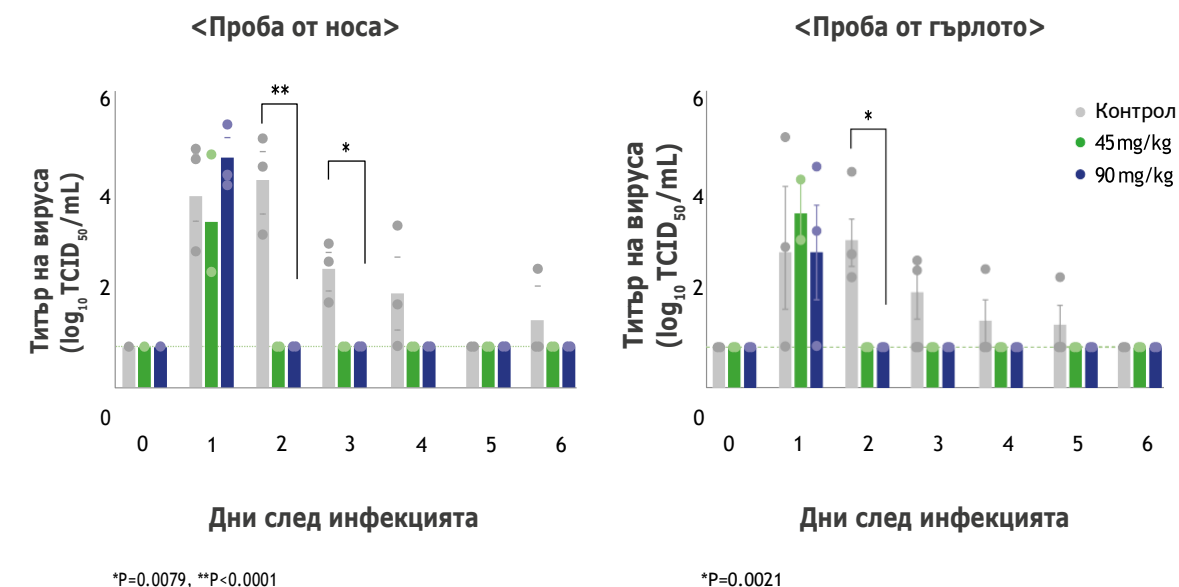
*WIV04: Wuhan isolates, China

<Неутрализиращ ефект (%) на Regkirona срещу различни видове SARS-CoV-2>



Проучване за терапевтична ефикасност при маймуни резус срещу инфекция със SARS-CoV-2¹

- Regkirona бързо намалява титрите на вируса до неоткриваеми нива 2 дни след инфекцията (dpi) и в двете групи с 45 mg/kg (n=2) и 90 mg/kg (n=3).



Тест за токсичност в модел на маймуна Явански макак⁴

- След многократно двуседмично (интравенозно) приложение на 100, 200 или 400 mg/kg Regkirona, не е имало свързани с препарата Regkirona токсикологични промени в смъртността, клиничните признаци, телесното тегло, консумацията на храна, офталмологията, ЕКГ, хематологията, коагулацията, анализа на урината, тегло на органите, макроскопски и микроскопските наблюдения за дози до 400 mg/kg.

Тест за токсичност при ниски, средни и високи дози	Специфични забележки	Да/Не
	Специфични клинични симптоми	Не
	Очен преглед, електрокардиограма	Не
	Клинична патология (хематология, биохимия на кръвта, коагулация на кръвта, анализ на урината)	Не
	Специфични бележки за аутопсия	Не

04 Клинична стойност

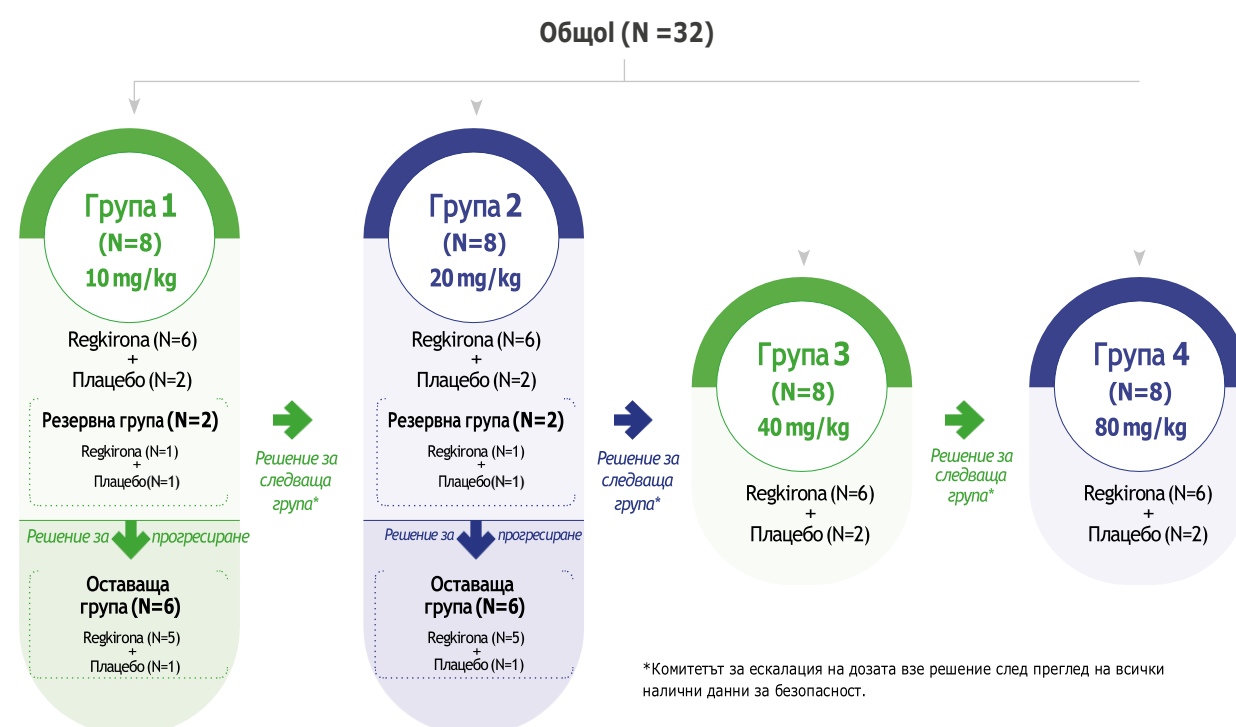
4.1 Проучвания – фаза I

Проучване 1.1: Пилотно проучване при здрави доброволци⁵⁻⁷

План и цел на проучването

- Рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано, паралелно-групово, с нарастваща еднократно доза проучване – фаза I, предназначено да оцени безопасността, поносимостта и фармакокинетиката на препарата Regkirona при здрави субекти, пребиваващи в Корея.

Преглед



Проучване на демографски данни

- Всички субекти бяха азиатски мъже (n=32, 100%).

Профил на безопасност

- Имаше общо 4 странични реакции, изискващи спешно лечение при 4 субекта (n = 4; 12,5%) от момента на последния записан субект до 14-ия ден.
- Всички странични реакции, изискващи спешно лечение (свързани) и степен 1 по интензитет. Въпреки това, всички пациенти със странични реакции от препарата Regkirona, изискващи спешно лечение, са се възстановили. Имаше само 1 странична реакция, изискваща спешно лечение от особено внимание, свързана с инфузията в група 3 (40 mg/kg).

<Профил на безопасност до 14-ия ден>

N (%)	Група 1 10 mg/kg (N=8)	Група 2 20 mg/kg (N=8)	Група 3 40 mg/kg (N=8)	Група 4 80 mg/kg (N=8)	Общо (N=32)
Общо TEAE	0	2	2	0	4
Свързани	0	2	2	0	4
Несвързани	0	0	0	0	0
Брой субекти с поне 1 TEAE	0	2 (25.0)	2 (25.0)	0	4 (12.5)
TESAE	0	0	0	0	0
TEAESI - Реакция, свързана с инфузията (IRR)	0	0	1 (12.5)	0	1 (3.1)
Прекратяване на проучването поради странични реакции	0	0	0	0	0
Общи смущения - Пирексия (Свързани, степен 1)	0	0	1 (12.5)	0	1 (3.1)
Наранявания,отравяния и процедурни усложнения - Реакция, свързана с инфузията (Свързани, степен 1)	0	0	1 (12.5)	0	1 (3.1)
Проучване - Повишен С-реактивен протеин (Свързани, степен 1)	0	1 (12.5)	0	0	0
Нарушения на нервната система - Главоболие (Свързани, степен 1)	0	1 (12.5)	0	0	0

Заклучение

- Нямаше сериозни странични реакции, изискващи спешно лечение, които да прекъснат проучването.
- Като цяло Regkirona се понася добре в изследваната популация от здрави субекти.

Проучване 1.2: Пилотно проучване при пациенти с лека форма на COVID-19⁶⁻⁸

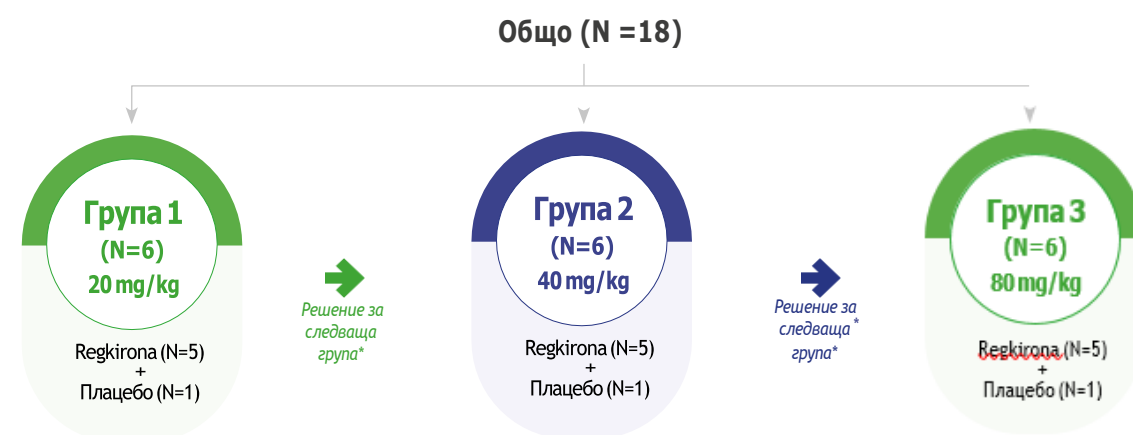
План и цел на проучването

- Рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано, паралелно-групово, с нарастваща еднократно доза проучване – фаза I, предназначено да оцени безопасността, поносимостта и вирусологията на препарата Regkirona в комбинация със стандартни грижи (SoC)* при пациенти с леки симптоми на инфекция със SARS-CoV-2.

*С изключение на потенциални антивирусни лекарства и/или възможни лекарства срещу SARS-CoV-2

Преглед

- 15 пациенти са получавали препарата Regkirona в доза 20, 40 или 80 mg/kg и 3 пациенти са получавали плацебо.



*Комитетът за ескалация на дозата взе решение след преглед на всички налични данни за безопасност.

Проучване на демографски данни

- Общо 18 пациенти са били включени в проучването. Всички пациенти завършиха проучването до 14-ия ден без прекъсване.
- Възрастта на пациентите варира от 25 до 61 години, като общата средна възраст е 52,0 години.
- Имаше по-висок дял на пациентите от мъжки пол (n=11; 61,1%) в сравнение с пациентите от женски пол (n=7; 38,9%) и по-висок дял на пациентите от бяла раса (n=12; 66,7%) в сравнение с пациентите от азиатски произход (n=6 ; 33,3%).

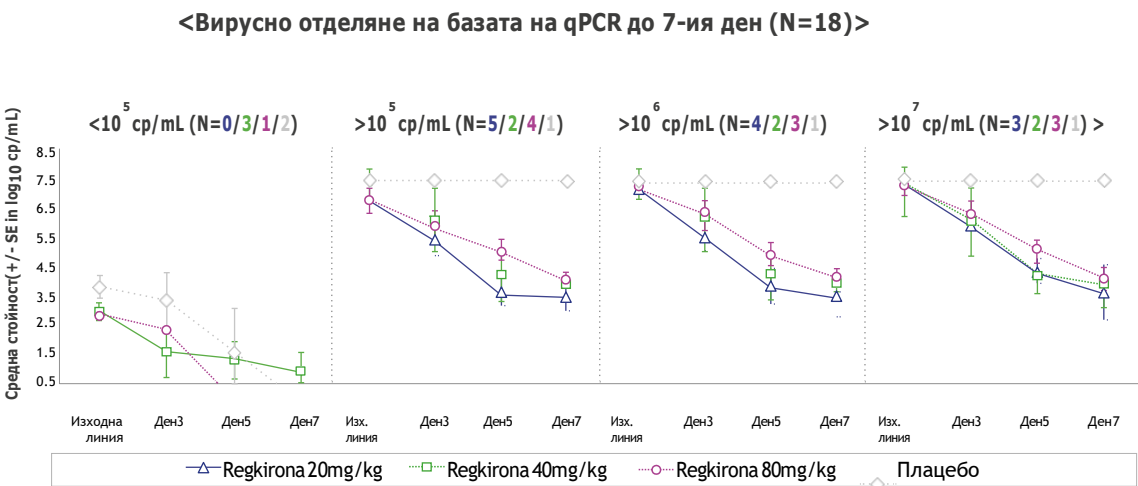
Безопасност

- Имаше общо 20 нежелани реакции по време на лечението при 11 (61,1%) пациенти по време на проучването.
- Всички нежелани реакции се считат за несвързани с лечението с препарата Regkirona.
- Нямаше смъртни случаи, както и сериозни странични реакции по време на лечението, довели до окончателно прекратяване на изпитваното лекарство, както и нежелани реакции от особен интерес при лечението, класифицирани като такива, свързани с инфузията, докладвани по време на проучването.
- Като цяло, препаратът Regkirona се понася добре в изследваната популация от пациенти с лека SARS-CoV-2 инфекция.

IRR, реакция, свързана с инфузията; SARS-CoV-2, тежък остър респираторен синдром, коронавирус 2; SoC, стандартни грижи; TEAE, странични реакции, изискващи спешно лечение; TEAESI, странични реакции, изискващи спешно лечение от особено внимание; TESAE, сериозни странични реакции, изискващи спешно лечение

Ефикасност

- Вирусните концентрации намаляват бързо след прилагане на 20, 40 и 80 mg/kg Regkirona в сравнение с плацебо, което предполага антикоронавирусния ефект на препаратa Regkirona при пациенти с лека SARS-CoV-2 инфекция.



		<10 ⁵ cp/mL (N=0/3/1/2)	>10 ⁵ cp/mL (N=5/2/4/1)	>10 ⁶ cp/mL (N=4/2/3/1)	>10 ⁷ cp/mL (N=3/2/3/1) >
Средна стойност от максимален вирусен титър (+/-SE in log ₁₀ cp/mL)	Regkirona 20 mg/kg	N/A	6.74 (0.388)	7.09 (0.239)	7.30 (0.148)
	Regkirona 40 mg/kg	2.97 (0.273)	8.21 (0.410)	8.21 (0.410)	8.21 (0.410)
	Regkirona 80 mg/kg	2.83	6.84 (0.461)	7.70 (0.088)	7.30 (0.088)
	Плацебо	4.13 (0.695)	7.41	7.41	7.41
Площ под кривата на вирусния титър (log ₁₀ cp/mL*ден)	Regkirona 20 mg/kg	N/A	28.42	29.09	31.15
	Regkirona 40 mg/kg	9.35	31.83	31.83	31.83
	Regkirona 80 mg/kg	7.63	32.24	33.62	33.62
	Плацебо	13.70	44.22	44.22	44.22

- Средното време до клинично възстановяване до 28-ия ден е 9,9 дни при плацебо и 3,2 дни при Regkirona 40 mg/kg.
- Групата на лечение с препаратa Regkirona имаше средно време за възстановяване, оценено на 44% по-бързо от групата на плацебо.

<Време до клинично възстановяване до 28-ия ден>

Категория		Regkirona 20 mg/kg (N=5)	Regkirona 40 mg/kg (N=5)	Regkirona 80 mg/kg (N=5)	Regkirona Total (N=15)	Плацебо (N=3)
Възраст (години)	Средно (диапазон)	59.0 (49, 61)	51.0 (25, 52)	52.0 (29, 59)	54.0 (25, 61)	50.0 (49, 57)
Време от появата на симптомите до приложението на проучваното лекарство (дни)	Средно (диапазон)	3 (2,4)	5 (3,6)	3 (2,5)	3 (2,6)	3 (2,4)
Време до клинично възстановяване (дни)	Средно	4.4	3.2	2.5	3.4	9.9
	Средно	3.9	1.7	1.7	3.1	1.9
Хоспитализация или антивирусна терапия поради обостряне на COVID-19	N/Общол N (%)	0	0	0	0	1/3 (33.3%)

Заклучение

- По време на проучването препаратa Regkirona се понася добре и няма клинично значими проблеми с безопасността.
- Препаратa Regkirona демонстрира ефикасност по отношение на отделянето на вируса и времето до клинично възстановяване.

4.2 Проучвания - фаза II/III

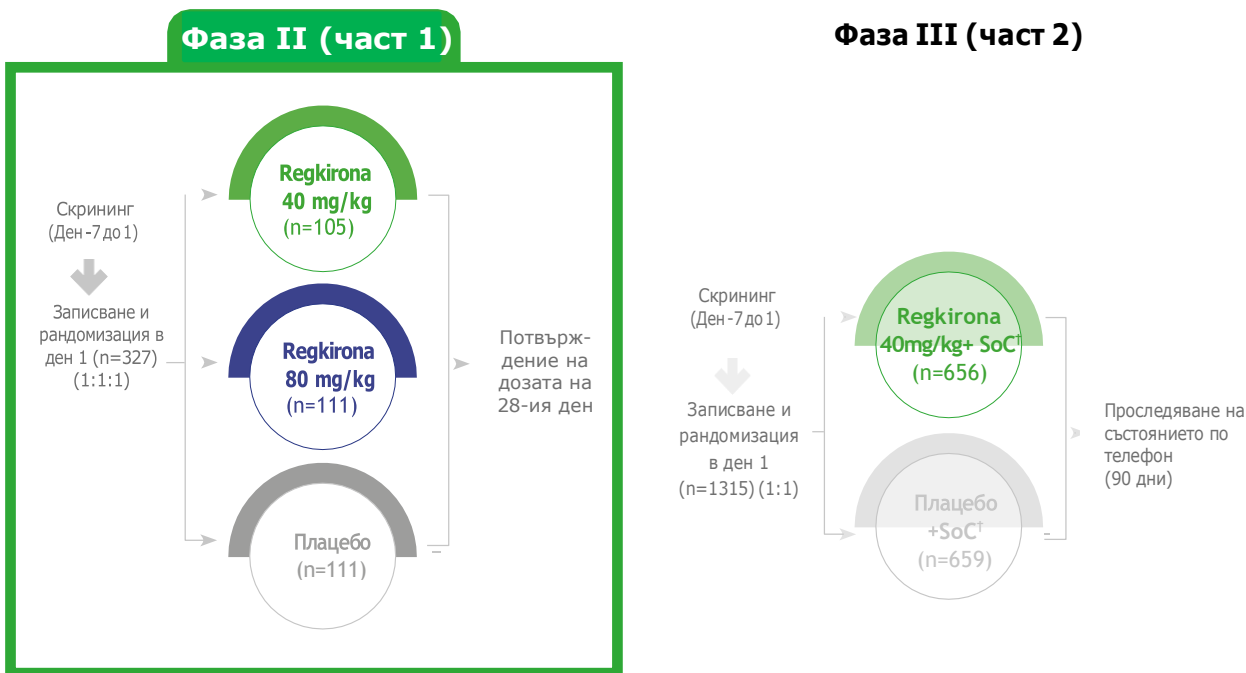
Проучване 3.2: Фаза II от проучване за оценка на ефикасността и безопасността на Regkirona (Част 1)⁹⁻¹¹

План и цел на проучването

- Рандомизирано, паралелно групово, плацебо-контролирано, двойно-сляпо проучване, предназначено да оцени ефикасността и безопасността на препарата Regkirona в комбинация със стандартни грижи (SoC)* при амбулаторни пациенти със SARS-CoV-2 инфекция.

*С изключение на потенциални антивирусни лекарства и/или възможни лекарства срещу SARS-CoV-2

Преглед



Ключова първична крайна точка за ефикасност

- Процент на пациентите с клинични симптоми, изискващи хоспитализация, кислородна терапия или изпитващи смъртност поради инфекция със SARS-CoV-2 до 28-ия ден.

COVID-19, Коронавирусна болест 2019; DSMB, табло за наблюдение на данни и безопасност; ICU, интензивно отделение; ITTI, всеки пациент, отговарящ на критериите за проучване; SARS-CoV-2, тежък остър респираторен синдром, коронавирус 2; SoC, стандартни грижи; C30, Световна здравна организация

Ключови критерии за включване и демографски данни на пациентите

Ключови критерии за включване	Ключови критерии за изключване
- Възрастен мъж или жена на 18 години или повече - Пациент, диагностициран със SARS-CoV-2 по време на скрининг - Пациент с кислородна сатурация >94% на самостоятелно дишане и не изискващ допълнителен кислород. Пациент с клинични признаци на пневмония, но без тежка симптоматика (както е определено в Ръководството на C30, 2020 г.) по оценка на изследователите. - Пациент, чието начало на симптомите е не повече от 7 дни - Пациент с ≥ 1 симптоми, свързани със SARS-CoV-2, в рамките на, но не повече от 7 дни преди приложението на изследваното лекарство - Пациент с ≥ 1 симптоми, свързани със SARS-CoV-2, в рамките на 48 часа преди приложението на изпитваното лекарство	- Пациент в тежко състояние (с предходна или настояща хоспитализация, или изискващ настаняване в болница за лечение на сериозни SARS-CoV-2 свързани състояния: респираторен дистрес с дихателна честота ≥ 30 вдишвания/минута, изискващи допълнителен кислород, преживян шок, усложнени с други органи недостатъчности и е необходимо лечение в интензивно отделение или всякакви други състояния, за които се предполага, че са тежки симптоми на SARS-CoV-2) - Пациент, който е получил или планира да получи забранени лекарства или лечения - Пациент, който има известна алергия или реакция на свръхчувствителност към което и да е моноклонално антитяло, или към който и да е компонент на изследваното лекарство

Базови характеристики на изследваната популация

- Приблизително 60% от участниците са пациенти с умерени симптоми на COVID-19 и пневмония.

N (%)	Общо* (N=307)	Regkirona 40 mg/kg (N=101)	Regkirona 80 mg/kg (N=103)	Regkirona Total (N=204)	Плацебо (N=103)
Тежест на заболяването					
Леко	125 (40.7)	39 (38.6)	40 (38.8)	79 (38.7)	46 (44.7)
Умерено (с пневмония)	182 (59.3)	62 (61.4)	63 (61.2)	125 (61.3)	57 (55.3)
Възраст					
Възраст ≥ 60 умерено	59 (19.2)	19 (18.8)	21 (20.4)	40 (19.6)	19 (18.4)
Възраст ≥ 50 умерено	118 (38.4)	40 (39.6)	40 (38.8)	80 (39.2)	38 (36.9)
Титър на вирусното натоварване в 1-ия ден ($\log_{10}$ cp/mL)					
Всички пациенти	6.4	6.7	6.6	6.7	6.0
Умерено (с пневмония)	6.1	6.4	6.2	6.2	5.5

*Общият брой (ITTI) е 307.

Ефикасност

- Препарата Regkirona намали степента на прогресия до тежка форма на COVID-19 с **над 50%** в сравнение с плацебо. Разликата в честотата на събитията е дори по-голяма при пациенти, заразени със SARS-CoV-2, на възраст ≥50 години.

<Процент на пациентите с клинични симптоми, изискващи хоспитализация, кислородна терапия или изпитващи смъртност поради инфекция със SARS-CoV-2 до 28-ия ден>

	Плацебо (N=103)	Regkirona 40 mg/kg (N=101)	Regkirona 80 mg/kg (N=103)	Regkirona Total (N=204)
Общ брой пациенти	9/103 (8.7)	4/101 (4.0)	5/103 (4.9)	9/204 (4.4)
Пациенти в умерена форма (с пневмония)	9/57 (15.8)	4/62 (6.5)	5/63 (7.9)	9/125 (7.2)
Пациенти в умерена форма на възраст ≥ 50 години	9/38 (23.7)	3/40 (7.5)	4/40 (10.0)	7/80 (8.8)

- Всички пациенти, лекувани с препаратa Regkirona, са докладвани със значително съкратено време до клинично възстановяване*, достигайки възстановяване от **3.4 до 6.4 дни по-бързо** в сравнение с групата на плацебо. Разликата във възстановяването е дори по-голяма при пациенти, заразени със SARS-CoV-2, на възраст ≥50 години.

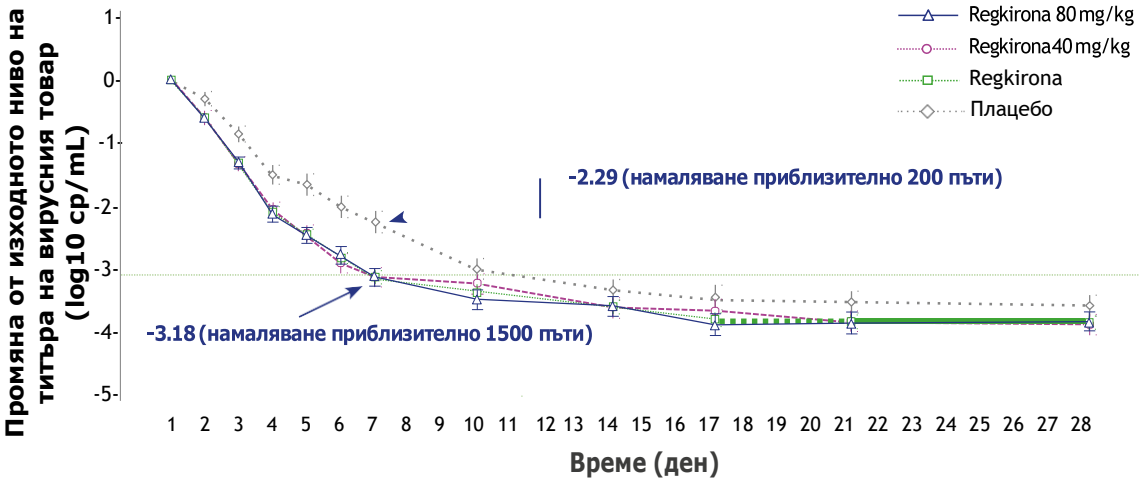
<Време до клинично възстановяване до 14-ия ден>

Общ брой пациенти	Regkirona 40 mg/kg (N=101)	Regkirona 80 mg/kg (N=103)	Regkirona Total (N=204)	Плацебо (N=103)	Разлика
Възстановени пациенти (%)	73/95 (76.8%)	72/92 (78.3%)	145/187 (77.5%)	62/98 (63.3%)	8.8 5.4 (3.4 дни разлика)
Средно (95% CI); Ден	5.35 (3.97, 6.78)	6.23 (5.53, 7.85)	5.72 (5.15, 7.00)	8.77 (6.72, 11.73)	
Коефициент на клинично възстановяване (95% CI); Ден	1.562 (1.11, 2.20)	1.429 (1.02, 2.01)	1.489 (1.11, 2.01)		
p-стойност	0.0097*	0.392*	0.0084*		
Пациенти в умерена форма (с пневмония)	Regkirona 40 mg/kg (N=62)	Regkirona 80 mg/kg (N=63)	Regkirona Total (N=125)	Плацебо (N=57)	Regkirona
Възстановени пациенти (%)	44/60 (73.3%)	37/54 (68.5%)	81/114 (71.1%)	30/53 (56.6%)	10.8 5.7 (5.1 дни разлика)
Средно (95% CI); Ден	5.73 (4.13, 7.33)	7.30 (5.58, 10.72)	6.52 (5.53, 7.69)	10.81 (6.81, N.C.)	
Коефициент на клинично възстановяване (95% CI); Ден	1.689 (1.06, 2.70)	1.347 (0.83, 2.18)	1.511 (0.99, 2.30)		
Пациенти в умерена форма на възраст ≥50 години (с пневмония)	Regkirona 40 mg/kg (N=40)	Regkirona 80 mg/kg (N=40)	Regkirona Total (N=80)	Плацебо (N=38)	Regkirona
Recovered Patients (%)	25/38 (65.8%)	24/35 (68.6%)	49/73 (67.1%)	18/35 (51.4)	13.0 6.6 (6.4 дни разлика)
Средно (95% CI); Ден	6.64 (4.13, 11.94)	7.29 (5.54, 12.33)	6.79 (5.50, 10.72)	12.97 (6.81, N.C.)	
Коефициент на клинично възстановяване (95% CI); Ден	1.584 (0.86, 2.91)	1.504 (0.81, 2.78)	1.545 (0.90, 2.65)		

*Р-стойност според резултатите от log-rank теста
Клиничното възстановяване се определя от всички симптоми в контролния списък за симптоми на инфекция със SARS-CoV-2 (състои се от 7 симптома и интензивността на самосъзнанието на пациента за всеки симптом) се записват като „липсващи или леки по интензитет“ за най-малко 24 часа.

Препарата Regkirona показва по-голямо намаление от изходното вирусно натоварване и промяна в отделянето на вируса в сравнение с плацебо.

<Средна (± SE) промяна спрямо изходното ниво на титъра на вирусния товар (log₁₀cp/mL)>



- Пациентите, лекувани с препаратa Regkirona, показват статистически значима разлика в средно измерената във времето промяна на вирусното отделяне в сравнение с групата на плацебо.

<Средно измерена във времето промяна на вирусното отделяне от изходното ниво до 7 и 10 ден>

	Regkirona 40 mg/kg (N=101)	Regkirona 80 mg/kg (N=103)	Всички третирани с Regkirona (N=204)	Плацебо (N=103)
Средно измерена във времето промяна от изходно ниво до 7 ден				
N	96	101	197	103
Least Square Mean (SE)	-1.72 (0.084)	-1.75 (0.082)	-1.74 (0.0065)	-1.33 (0.082)
95% CI	-1.89, -1.56	-1.91, -1.59	-1.87, -1.61	-1.49, -1.16
Разлика спрямо плацебо до 7 ден				
Least Square Mean (SE)	-0.40 (0.104)	-0.43 (0.103)	-0.41 (0.089)	
95% CI	-0.60, -0.19	-0.63, -0.22	-0.59, -0.24	
P-стойност	0.0002	<0.0001	<0.0001	
Средно измерена във времето промяна от изходно ниво до 10 ден				
N	96	101	197	103
Least Square Mean (SE)	-2.13 (0.085)	-2.21 (0.083)	-2.17 (0.065)	-1.78 (0.083)
95% CI	-2.30, -1.96	-2.37, -2.04	-2.30, -2.04	-1.94, -1.62
Разлика спрямо плацебо до 10 ден				
Least Square Mean (SE)	-0.35 (0.105)	-0.43 (0.103)	-0.39 (0.090)	
95% CI	-0.56, -0.15	-0.63, -0.22	-0.57, -0.21	
P-стойност	0.0009	<0.0001	<0.0001	

Забележка: Представени са Р-стойността от log-rank тест, стратифициран по възраст (≥60 години срещу <60 години), изходни съпътстващи заболявания (Да срещу Не) и регион. Пациенти, които имат отрицателен или липсващ резултат в началото и нямат положителен резултат на 2-ия ден, са изключени от този анализ.

- Времето до отрицателна конверсия в групата на препаратa Regkirona е значително по-кратко от това на плацебо групата.
- <3,31 log₁₀ cp/mL* беше зададено като отрицателна конверсия в този тест.
[p=0,0066 (log-rank тест), p=0,0051 (тест на Уилкоксън)].

<Време до отрицателна конверсия** въз основа на RT-qPCR до 14-ия ден>

Всички пациенти,отговарящи на критериите за проучване ***	Regkirona 40 mg/kg (N=99)	Regkirona 80 mg/kg (N=99)	Всички третирани с Regkirona (N=198)	Плацебо (N=101)
Брой пациенти с отрицателна конверсия въз основа на RT-qPCR до 14 ден	85/97 (87.6%)	81/97 (83.5%)	166/194 (85.6%)	75/98 (76.5%)
Време до отрицателна конверсия				
Средно (95% CI)	5.01 (4.78, 5.92)	5.85 (4.98, 6.10)	5.81 (4.97, 5.91)	8.86 (6.00, 8.96)

*Средният вирусен титър към момента на постигане на клинично възстановяване в част 1 от проучване - фаза II/III е 3,31 log₁₀ cp/mL.
** <3,31 log₁₀ cp/mL като отрицателен
***ITT1 беше дефиниран като всички произволно разпределени пациенти с потвърдена инфекция със SARS-CoV-2 чрез предварителна инфузия (ден 1) на базата на RT-qPCR или клетъчна култура, и които са получили пълна или частична доза от изследваното лекарство.

Заклучение

- Препарата Regkirona намалява степента на прогресия до тежка форма на COVID-19 с 54% за пациенти с леки до умерени симптоми и 68% за умерени пациенти на възраст 50 и повече години.
- Всички пациенти, лекувани с препаратa Regkirona, са докладвани със значително съкратено време до клинично възстановяване, достигайки възстановяване с 3.4 до 6.4 дни по-бързо в сравнение с групата на плацебо.
- Значително намаляване на вирусния товар в сравнение с плацебо е докладвано на 7 ден при пациенти, лекувани с препаратa Regkirona, а времето до отрицателна конверсия е значително по-кратко в групата на препаратa Regkirona в сравнение с групата на плацебо.
- Като цяло препаратa Regkirona се понася добре и профилът на безопасност след приложението на Regkirona не показва никакви неочаквани проблеми с безопасността.

Безопасност

- Общия резултат на реакцията, свързана с инфузията, е нисък и по време на проучването не са докладвани сериозни нежелани събития или смъртни случаи, свързани с лечението.
- Няма случаи на прекратяване на проучването поради сериозни странични реакции, смъртни случаи или странични реакции поради лечение с препаратa Regkirona.

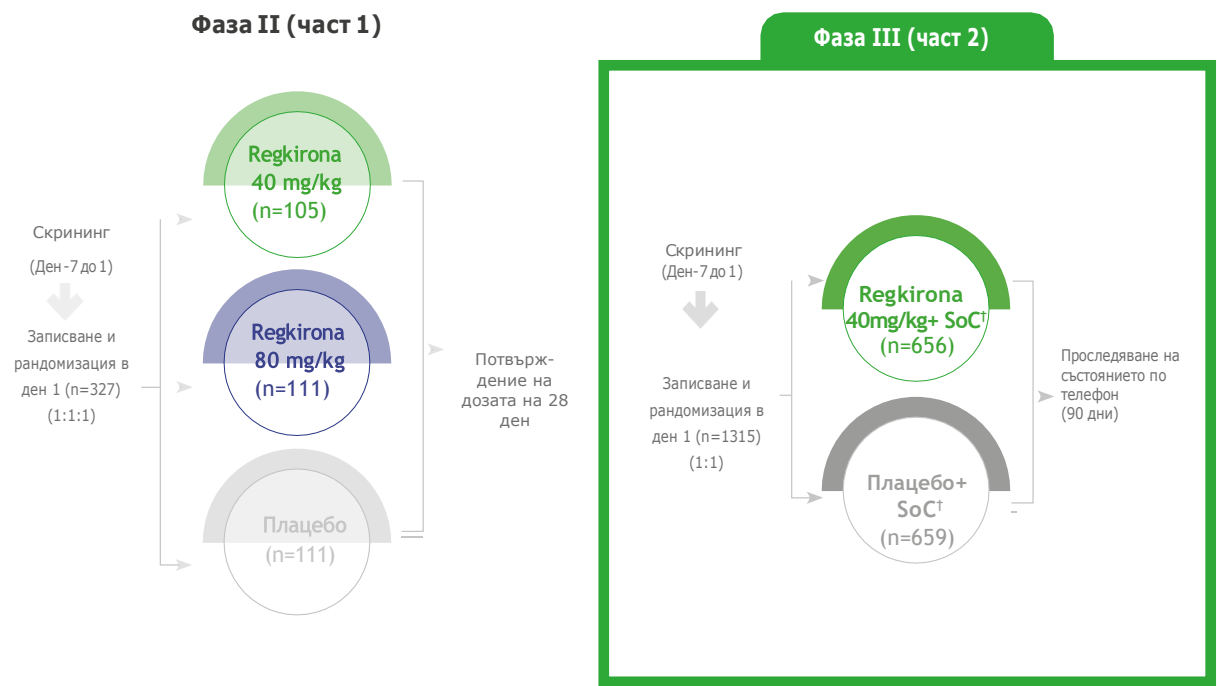
<Резултати за безопасност при пациентите>

N (%)		Regkirona40 mg/kg (N=105)	Regkirona80 mg/kg (N=110)	Regkirona Общо (N=215)	Плацебо (N=110)
TEAE	Общо	31 (29.5)	27 (24.5)	58 (27.0)	34 (30.9)
	Свързани	7 (6.7)	5 (4.5)	12 (5.6)	5 (4.5)
TESAE	Общо	0	0	0	0
TEAE, класифицирани като IRR	Свързани	1 (1.0)	0	1 (0.5)	2 (1.8)
TEAE довели до прекратяване на проучването	Общо	0	0	0	0

CI, доверителен интервал; COVID-19, Коронавирусна болест 2019; cp, копия; IRR, реакция, свързана с инфузията; ITT1, всеки пациент,отговарящ на критериите за проучване; RT-qPCR, количествена полимеразна верига с обратна транскрипция; SE, стандартна грешка; TEAE, странични лечение, изискващи спешно; TESAE, сериозни странични реакции, изискващи спешно лечение

Проучване 3.2: Фаза III от проучване за оценка на ефикасността и безопасността на Regkirona (Част 2)^{11,12}

Преглед



* С изключение на потенциални антивирусни лекарства и/или възможни лекарства срещу SARS-CoV-2

Ключова първична крайна точка

- Част на пациентите с клинични симптоми, изискващи хоспитализация, кислородна терапия или изпитващи смъртност поради инфекция със SARS-CoV-2 до 28-ия ден при пациенти с висок риск*

*Високорисковите пациенти се определят като пациенти, които са изложени на висок риск от прогресиране до тежък COVID-19 и/или хоспитализация и които отговарят на поне един от следните критерии: Напреднала възраст (възраст > 50 години); Затлъстяване (ИТМ >30kg/m²); Сърдечно-съдови заболявания, включително хипертония; Хронични белодробни заболявания, включително астма; Захарен диабет тип 1 или тип 2; Хронично бъбречно заболяване, включително тези на диализа; Хронично чернодробно заболяване; Имуносупресиран, въз основа на оценката на лекаря [примерите включват: лечение на рак, трансплантация на костен мозък или органи, имунни дефицити, ХИВ (ако е лошо контролиран или доказателство за синдром на придобита имунна недостатъчност), сърповидно-клетъчна анемия, таласемия и продължителна употреба на имунитет лекарства].

BMI, индекс на телесна маса; **COVID-19** Коронавирусна болест 2019; **eCRF**, електронен формуляр за доклад на случая; **ITT** всички пациенти, отговарящи на критериите за лечение; **max**, максимум; **min**, минимум; **SARS CoV-2**, тежък остър респираторен синдром, коронавирус 2; **SD**, стандартно отклонение; **SoC**, стандартни грижи

Ключови демографски данни на пациентите (намерение за лечение**)

- 66% от записаните пациенти са пациенти с висок риск* и възможност за прогресиране до тежка форма на COVID-19.

		Общо (n=131)	Regkirona 40mg/kg (n=656)	Плацебо (n=659)
Възраст (години)	Средно (мин.-макс.)	48 (18-87)	49 (18-87)	47 (18-83)
Пол, n (%)	Мъжки	674 (51.3)	347 (52.9)	327 (49.6)
	Женски	641 (48.7)	309 (47.1)	332 (50.4)
Раса, n (%)	Бели	1132 (86.1)	563 (85.8)	569 (86.3)
	Чернокожи или афроамериканци	7 (0.5)	6 (0.9)	1 (0.2)
	Американски индианци или местни жители на Аляска	14 (1.1)	5 (0.8)	9 (1.4)
	Азиатци	14 (1.1)	7 (1.1)	7 (1.1)
	Местни жители на Хавай или друг тихоокеански остров	1 (0.1)	1 (0.2)	0
	Други	147 (11.2)	74 (11.3)	73 (11.1)
BMI (kg/m ²)	Средно (SD)	28.04 (5.369)	28.10 (5.149)	27.98 (5.583)
Високорискови, n (%)		880 (66.9)	446 (68.0)	434 (65.9)

*ITT беше определен като всички пациенти, отговарящи на критериите за проучване. Бяха включени всички пациенти, на които е присвоен идентификатор за рандомизация според страницата „Рандомизация“ на eCRF.

Ефикасност

- Хоспитализацията (≥ 24 часа спешни грижи), кислородната терапия (най-малко 24 часа допълнителна кислородна грижа и измерване на самостоятелното дишане SpO₂ преди прилагане на допълнителен кислород, показва ≤94%) и смъртността поради инфекция със SARS-CoV-2 са идентифицирани.
- Прогресията на COVID-19 на 28-ия ден, първичната крайна точка, са намалени със **72% при вискорискови пациенти**, лекувани с препарата Regkirona, в сравнение с плацебо (p<0,0001).

<Процент на пациентите, прогресиращи до тежка форма на COVID-19 до 28-ия ден (изисква хоспитализация, кислородна терапия или изпитване на смъртност поради инфекция със SARS-CoV-2)>

		Regkirona 40mg/kg	Плацебо	Степен на намаляване
Високорискови пациенти	n/N (%)	14/446 (3.1%)	48/434 (11.1%)	72%
	p-стойност	<0.0001		
Всички пациенти	n/N (%)	16/656 (2.4%)	53/659 (8.0%)	70%
	p-стойност	<0.0001		

- Средното време до клинично възстановяване при високорискови пациенти, лекувани с препарата Regkirona, е **9.3 дни**, което е с поне **4.7 дни по-кратко** от пациентите, получавали плацебо (p<0.0001).
- Средното време до клинично възстановяване при всички пациенти също е било с **4.9 дни по-кратко** при пациенти, получавали препарата Regkirona, отколкото пациенти, получавали плацебо (p<0,0001).

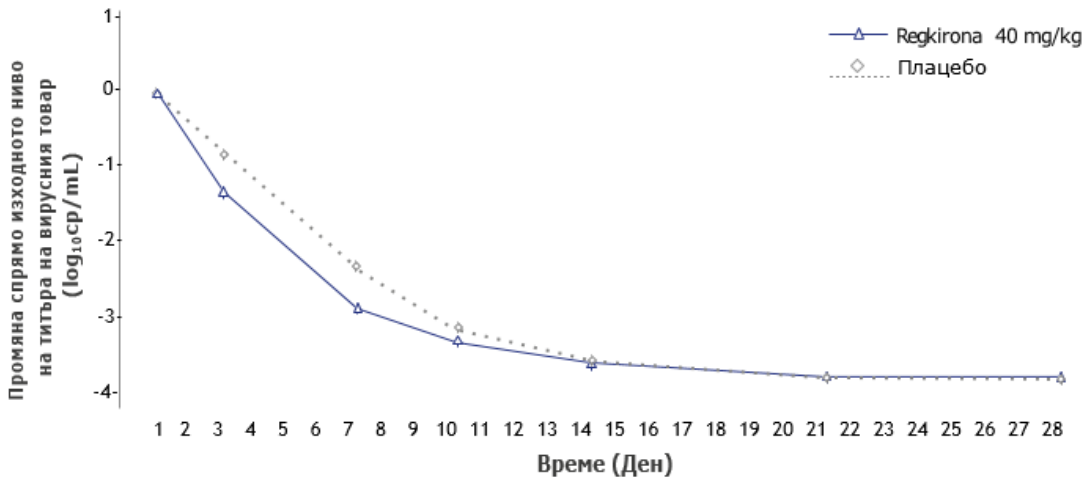
<Време до клинично възстановяване до 14-ия ден>

		Regkirona™ 40 mg/kg	Плацебо	Разлика
Високорискови пациенти	Средно, дни	9.3	14.0*	4.7
	p-стойност	<0.0001		
Всички пациенти	Средно, дни	8.4	13.3	4.9
	p-стойност	<0.0001		

*Броят на пациентите, постигнали клинично възстановяване до 14-ия ден, е по-малко от 50%. Средното време не е достижимо за 14 дни. Клиничната възстановяване се дефинира като всички симптоми в контролния списък за симптоми на инфекция със SARS-CoV-2 (състои се от 7 симптома и интензивността на самоотчетането на пациента за всеки симптом), записани като „ниска или никаква по интензивност“ за най-малко 48 часа.

- По-голямо намаляне от изходното вирусно натоварване е показано в групата на препарата Regkirona 40 mg/kg в сравнение с групата на плацебо на 7-мия ден.

<Средна (± SE) промяна спрямо изходното ниво на титъра на вирусния товар (всички пациенти)>



Безопасност

- Няма клинично значими разлики между резултатите за безопасност от препарата Regkirona и плацебо групите.

<Обобщение на нежеланите реакции до 28-ия ден>

N (%)		Regkirona™ 40 mg/kg (n=652)	Плацебо (n=650)
≥ 1 Нежелани реакции при лечението (TEAE)	Общо	198 (30.4)	202 (31.1)
	Сходен	44 (6.7)	46 (7.1)
≥ 1 Сериозни нежелани реакции при лечението (TESAE)	Общо	4 (0.6)	1 (0.2)
	Сходен	1 (0.2)	0
	Несходен	3 (0.5)	1 (0.2)
≥ 1 Нежелани реакции при лечението, класифицирани като рецептор-свързващ домейн*	Общо (=Сходен)	4 (0.6)	7 (1.1)
Нежелани реакции при лечението, водещи до прекратяване на проучването на лекарството	Общо	0	0

* Всички реакции бяха степен 1 или 2, и всички пациенти от двете групи бяха възстановени по време на периода на лечение.

Заклучение

- Препарата Regkirona значително намалява броя на пациентите, прогресиращи до тежка форма на COVID-19.
- Доказано е, че препаратът Regkirona значително намалява риска от хоспитализация, свързана с COVID-19, добавяне на кислород и смъртност до 28-ия ден.
- Лечението с препаратът Regkirona значително съкращава времето за клинично възстановяване по-бързо от плацебо при високорискови пациенти и всички пациенти.
- При вирусологичните оценки лечението с препаратът Regkirona показва по-големи намаления спрямо изходния вирусен товар, отколкото плацебо на 7-мия ден.
- Препарата Regkirona се понася добре, без значителни проблеми с безопасността.

4.3 Неутрализиране на възникващи варианти

Тест за намаляване на неутрализацията на плака¹³

- Теста за намаляване на неутрализацията на плака (PRNT), използващ автентичен вариант на вируса SARS-CoV-2, показва, че препаратът Regkirona запазва активност срещу Alpha (0,56-кратна промяна в стойността на IC₅₀), Zeta (2,16-кратна промяна в стойността на IC₅₀), Iota (3,34-кратна промяна в стойността на IC₅₀) и Eta (2,37-кратна промяна в стойността на IC₅₀) варианти.
- Данните от микронеутрализирането с помощта на автентичен вариант на вируса SARS-CoV-2 показват, че Regkirona запазва активност срещу варианта Alpha (1,4-кратна промяна в стойността на IC₅₀) и намалена сила срещу Beta (19,75-кратна промяна в стойността на IC₅₀) и Gamma (137,88 пъти промяна в стойността на IC₅₀) вариантите.

<Афинитет на свързване между Regkirona и SARS-CoV-2 RBD мутанти, определен от биослойна интерферометрия>

Наименование на Световната здравна организация (СЗО)	Конкретно свързване с шиповия протеин	Тествани ключови измествания ^a	Редукция на свързаността към рецептора на клетката (Автентичен вирус)	Редукция на свързаността към рецептора на клетката (Всеядовирус) ^f	Животински тест (Ефикасност на лечението)
Alpha	B.1.1.7	N501Y/P681H	Без промяна ^{b, d, e}	Без промяна ^b	-
Beta	B.1.351	K417N/E484K/N501Y	19.75 ^e / 310.06 ^d	184.29	Сходно с дивия тип ¹⁷
Gamma	P.1	K417T/E484K/N501Y	137.88 ^e /167.90 ^d	61.42	Сходно с дивия тип ¹⁸
Delta	B.1.167.2	L452R/T478K/P681R	182.99 ^d	27.70	Сходно с дивия тип ¹⁸
Delta plus	AY.1	K417N/L452R/T478K	Not determined	63.65	-
Epsilon	B.1.427	L452R	73.89 ^d	34.97	-
Epsilon	B.1.429	L452R	54.08 ^d	34.97	-
Zeta	P.2	E484K	Без промяна ^{b, d}	8.66	-
Eta	B.1.525	E484K/Q677H	Без промяна ^{b, d}	7.22	-
Iota	B.1.526 ^c	E484K/A701V	Без промяна ^{b, d}	6.84	-
Kappa	B.1.617.1	L452R/E484Q/P681R	23.89 ^d	44.14	-
Lambda	C.37	L452Q/F490S	Не е определено	15.50	-
Mu	B.1.621	R346K/E484K/N501Y/P681H	Не е определено	38.65	-

^a За варианти с повече от едно сериозно изместване, сама трези/тези с най-голяма въздействаща вирусна активност е/са избрани/и
^b Без промяна: <5-кратна редукция на свързаността към рецептора на клетката
^c Не всички изолати от Iota съдържат изместване с E484K (към февруари 2021 г.)
^d Проучването е проведено с помощта на тест за намаляване на неутрализацията на плака
^e Проучването е проведено с помощта на анализ за микронеутрализация
^f Ключови измествания на глобални варианти са тествани в всеядовирусен анализ

BLI, биослойна интерферометрия; COVID-19, Коронавирусна болест 2019; IC₅₀, половината от максималната вирусна инхибираща концентрация; PRNT, тест за намаляване на неутрализацията на плака; RBD, рецептор-свързващ домейн; SARS CoV-2, тежък остър респираторен синдром, коронавирус 2; СЗО, Световна здравна организация

Прогнозиране на концентрацията на препаратата Regkirona в белите дробове срещу варианти¹⁴

- Концентрацията на IgG, която се разпределя в белия дроб, обикновено е 15% (14,9%) от концентрацията в кръвта.^{15,16}
- Предполага се, че концентрацията на препаратата Regkirona в белия дроб е по-висока от IC₉₀ на вариантите Beta (B.1.351), Gamma (P.1) и Delta (B.1.167.2) при T_{max}.
- Предполага се, че концентрацията на препаратата Regkirona ще се поддържа по-висока от IC₉₀ на вариантите Beta (B.1.351), Gamma (P.1) и Delta (B.1.167.2) на 6, 9 и 13 ден.
- Следователно, препаратата Regkirona вероятно ще бъде достатъчен за пълното премахване на всички възможни останали варианти в белия дроб, тъй като се очаква излишното количество антитела да се разпредели в долните дихателни пътища.

<Прогнозно съотношение на концентрацията на Regkirona в белия дроб към *in vitro* IC₉₀ на варианти Beta (B.1.351), Gamma (P.1) и Delta (B.1.167.2)>

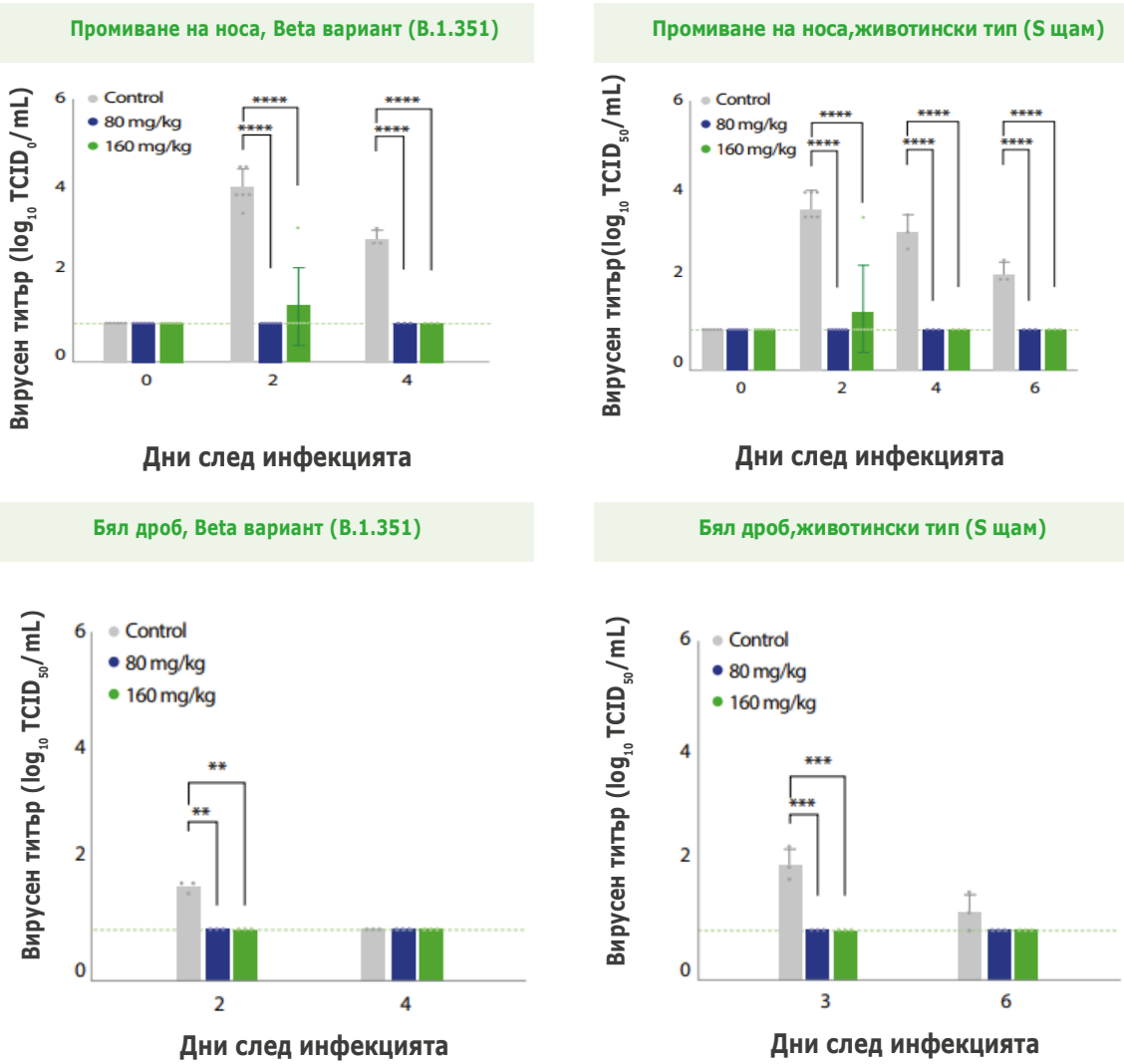
Интервал дни (часове)	Доза (mg/kg)	Серумна концентрация ^a (µg/ml)	Прогнозна белодробна концентрация (µg/ml)	Съотношение на белодробна концентрация на Regkirona		
				<i>In vitro</i> IC ₉₀ на Beta вариант (16.5 µg/ml) ^b	<i>In vitro</i> IC ₉₀ на Gamma вариант (8.3 µg/ml) ^c	<i>In vitro</i> IC ₉₀ на Delta вариант (2.1 µg/ml) ^d
При T _{max}		1,000	150	9.0-fold	18.1-fold	72-fold
На 6 ден (144h)	40	246	37	2.2-fold	4.5-fold	18-fold
На 9 ден (216h)		178	27	1.6-fold	3.3-fold	13-fold
На 13 ден (312h)		166	25	1.5-fold	3.0-fold	12-fold

^a Концентрациите на Regkirona са средни стойности от клинично проучване на Regkirona част 1.1
^b *in vitro* неутрализация (PRNT) IC₅₀ (2,8 µg/ml), IC₉₀ (16,5 µg/ml)
^c *in vitro* неутрализация (PRNT) IC₅₀ (1,13 µg/ml), IC₉₀ (8,27 µg/ml)
^d *in vitro* неутрализация (PRNT) IC₅₀ (1,23 µg/ml), IC₉₀ (2,09 µg/ml)

In vivo тест за ефикасност срещу Beta (B.1.351) вариант¹⁷

- Терапевтичната доза на препаратата Regkirona показва *in vivo* неутрализираща сила срещу Beta (B.1.351) вариант в проучването на порове.
- Вирусните титри в горните дихателни пътища значително намаляват след лечение с Regkirona по подобен начин и за двата вируса (Beta и S щамове) в TCID₅₀ анализа, където само реплициращият се вирус се определя количествено.

<Намаляване на вирусния товар в модел на пор, заразен с Beta вариант>



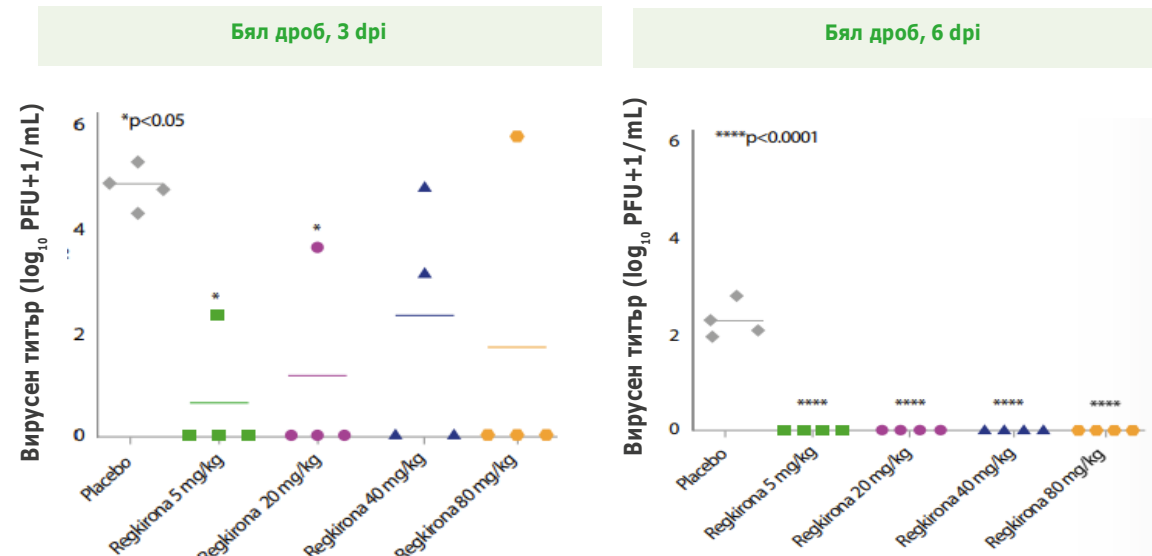
*P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001, ****P<0.0001

h, часове; IC₅₀, половината от максималната вирусна инхибираща концентрация; IC₉₀, 90% инхибираща концентрация; IgG, имуноглобулин G; PRNT, тест за намаляване на неутрализацията на плазма; SARS CoV-2, тежък остър респираторен синдром, коронавирус 2; TCID₅₀, инфекциозна доза за тъканна култура 50; T_{max}, време до максимална плазмена концентрация.

In vivo тест за ефикасност срещу Gamma (P.1) вариант¹⁸

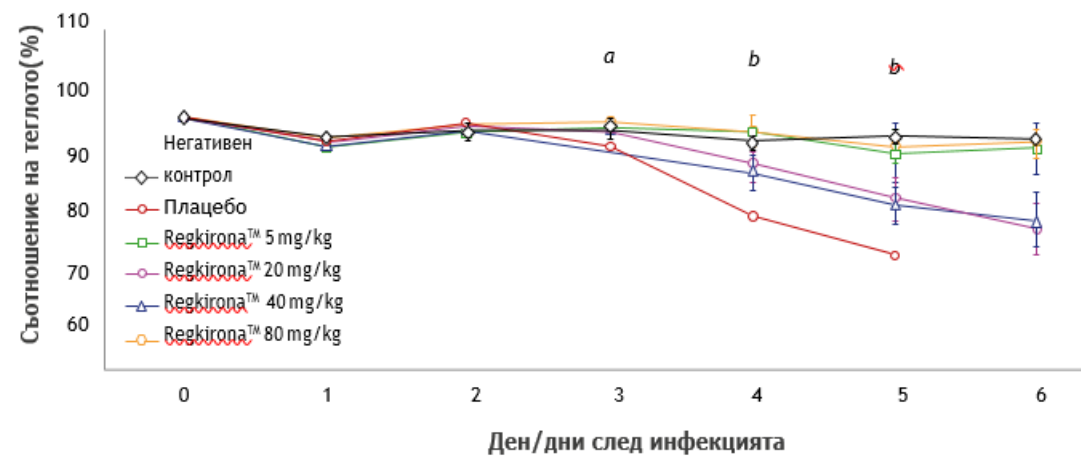
- Препарата Regkirona показва значително намаляване на вирусния товар в белите дробове на hACE2 TG мишки 8 часа след вирусно заразяване.
- Всички мишки, третирани с препарата Regkirona, показват граница на количествено определяне (LOQ) във вирусния товар при 6 dpi.

<Намаляване и LOQ във вирусния товар в модел на мишки, заразени с Gamma (P.1) вариант>



- По време на периода на проследяване, мишките, лекувани с препарата Regkirona, показват значителна защита от загуба на тегло при 2 dpi и след това.

<Промяна в теглото>



30% или повече от загубата на тегло се счита за мъртво

^aобозначава $p < 0,01$ до $p < 0,05$ между контролната и лекуваната с Regkirona група при 80 mg/kg

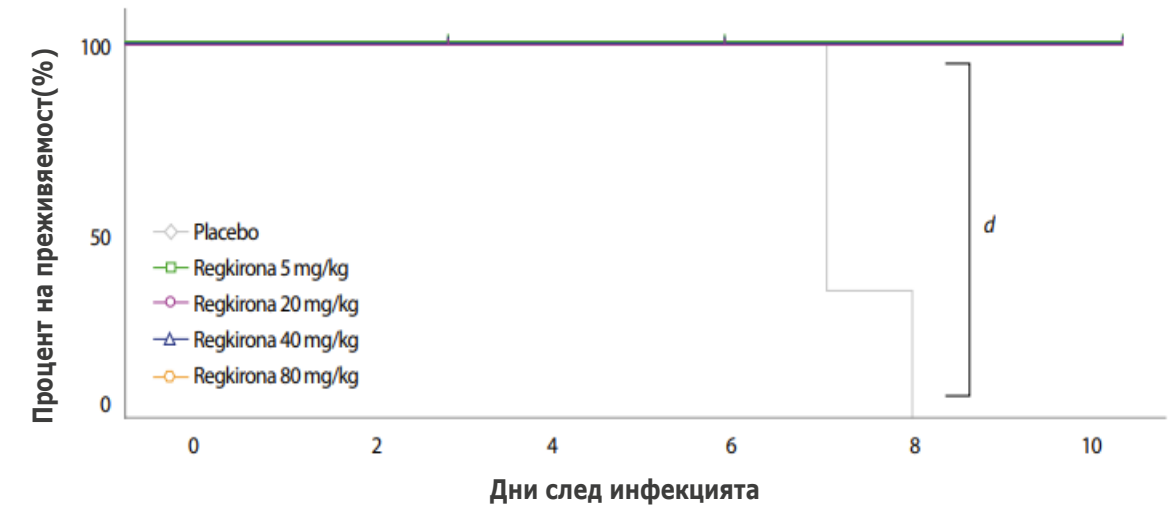
^bобозначава $p < 0,0001$ до $p < 0,01$ между контролните и лекуваните с Regkirona групи при 5, 20, 40 и 80 mg/kg

^cобозначава $p < 0,0001$ до $p < 0,001$ между контролната и третираните с Regkirona групи при 5, 20, 40 и 80 mg/kg

dpi, дни след инфекцията; **hACE2**, човешки ангиотензин I-конвертиращ ензим 2; **LOQ**, граница на количествено определяне; **PFU**, плакообразуващи единици; **TG**, трансгенен

- 100% преживяемост е наблюдавана при мишки, лекувани с препарата Regkirona, докато мишките, лекувани с плацебо, показват 0% преживяемост от 8 dpi.

<Проценти на преживяемост>

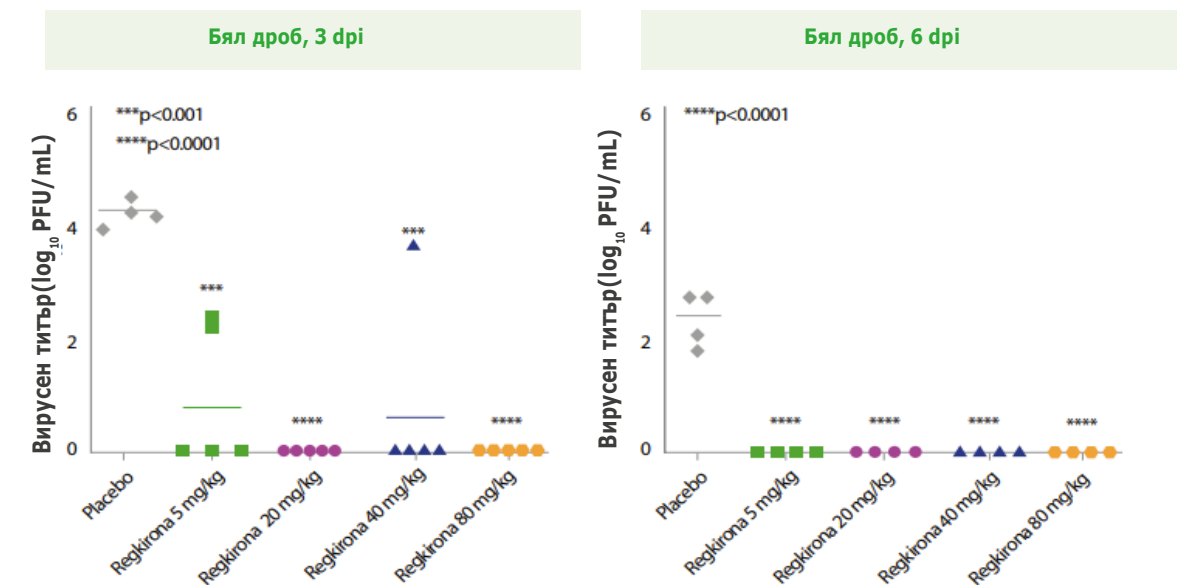


^dобозначава $p < 0,0001$ между контролната и третираните с Regkirona групи (обединени)

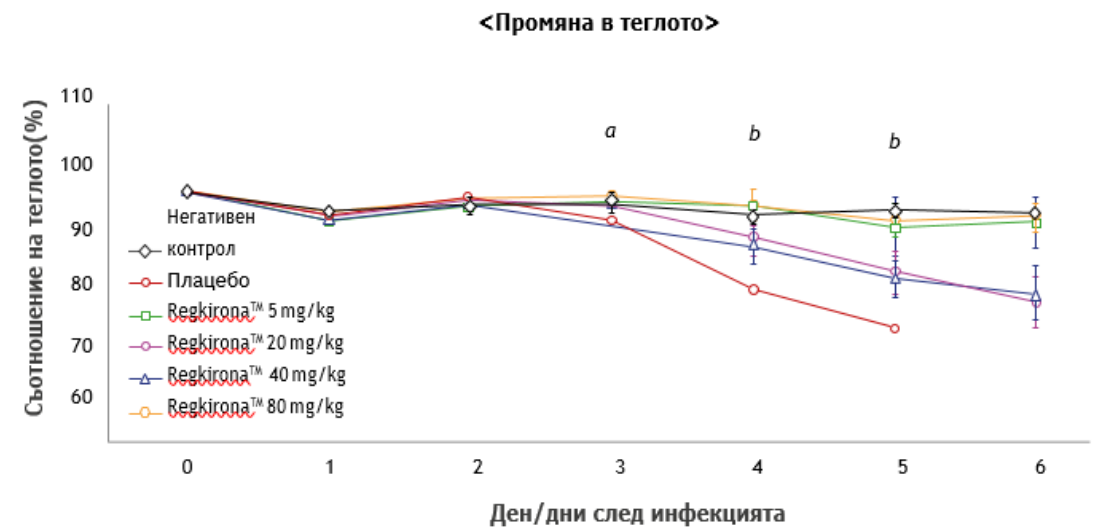
In vivo тест за ефикасност срещу Delta (B.1.167.2) вариант¹⁸

- Препарата Regkirona показва значително намаляване на вирусния товар в белите дробове на мишки 8 часа след вирусно заразяване, с ерадикация на вируса от всички мишки, третирани с 20 mg/kg и 80 mg/kg при 3 dpi.
- Всички мишки, третирани с препарата Regkirona от 5 до 80 mg/kg (клинично еквивалентни на 2,5 до 40 mg/kg за доза при хора), показват LOQ във вирусния товар при 6 dpi.

<Намаляване и LOQ във вирусния товар в модел на мишки, заразени с Delta (B.1.167.2) вариант>

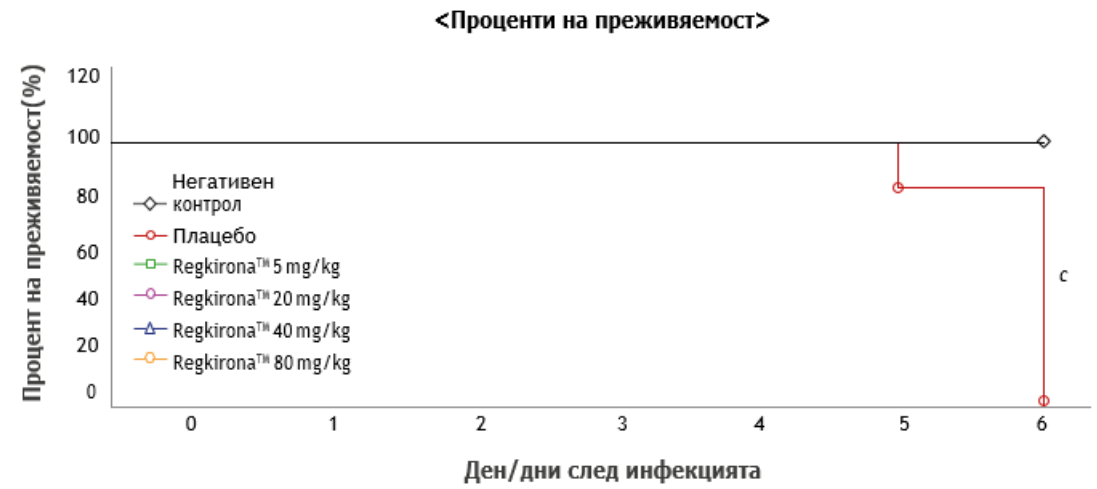


- По време на периода на проследяване, мишките, лекувани с препарата Regkirona, показват значителна защита от загуба на тегло при 3 dpi и след това.



25% или повече от загубата на тегло се счита за мъртво
a означава статистически значима разлика ($p < 0,05$) между плацебо (само вирус) и Regkirona 40 mg/kg
b означава статистически значима разлика ($p < 0,05$) между плацебо (само вирус) и всяка група на лечение (Regkirona 40 mg/kg и 80 mg/kg)

- 100% преживяемост е наблюдавана при мишки, лекувани с препарата Regkirona, докато мишките, лекувани с плацебо, показват 0% преживяемост от 6 dpi.



c обозначава статистически значима разлика ($p < 0,05$) между плацебо (само вирус) и всяка лечебна група (Regkirona 5 mg/kg, 20 mg/kg, 40 mg/kg и 80 mg/kg)

dpi, дни след инфекцията; IC50, половината от максималната вирусна инхибираща концентрация; SA, Южна Африка; SARS CoV-2, тежък остър респираторен синдром, коронавирус 2; UK, Обединеното кралство; C30, Световната здравна организация

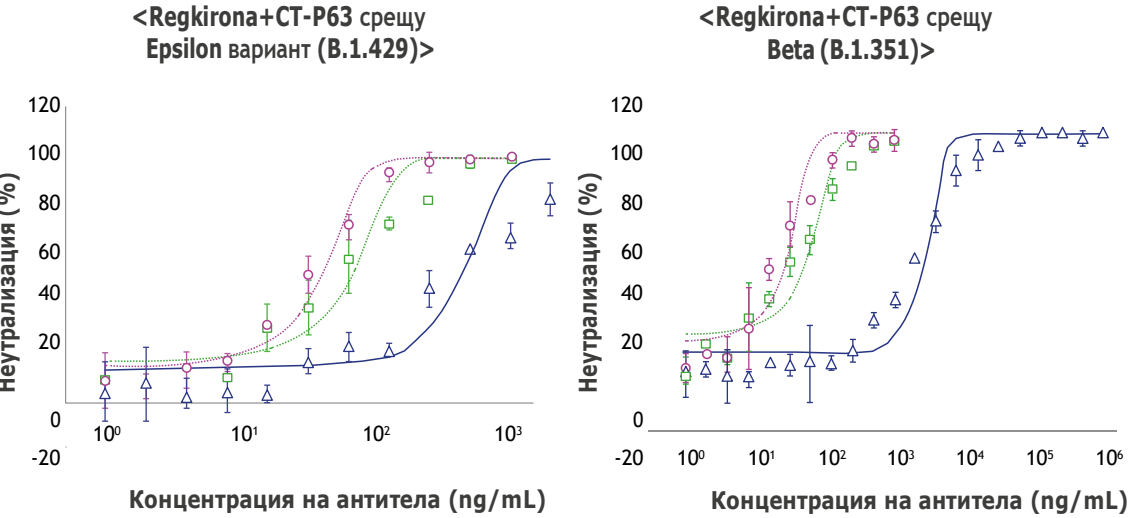
Коктейлна терапия с Regkirona

Неутрализираща ефикасност на препарата Regkirona и коктейлна терапия CT-P63¹⁹

- Препарата Regkirona показва запазена неутрализираща сила срещу вариантите Alpha (B.1.1.7), Zeta (P.2) и Iota (B.1.526) в *in vitro* проучвания.
- Коктейлната терапия на препарата Regkirona с CT-P63 (кандидат за антитяло №32) демонстрира неутрализираща способност във всички тествани варианти (GR/GH/Alpha/Beta).

<Неутрализиращ ефект на Regkirona срещу живи варианти на SARS-CoV-2 и див тип вирус>

Наименование на Световната здравна организация (C30)	SARS-CoV-2 варианти	IC ₅₀ (ng/mL)		
		Regkirona	CT-P63	Regkirona+CT-P63
Див тип	GV тип	4.6	n/d	n/d
Zeta	P2	14.6	n/d	n/d
Alpha	B.1.1.7	3.8	32.3	n/d
Beta	B.1.351	2096.0	20.6	42.2
Epsilon	B.1.427	499.5	58.5	73.7
Epsilon	B.1.429	365.6	34.3	56.0



— Regkirona
— CT-P63
— Regkirona + CT-P63

Заклучение

- Препарата Regkirona значително неутрализира дивия тип и мутантните вируси, които предизвикват безпокойство, включително Alpha (B.1.1.7), Zeta (P.2), Iota (B.1.526) и Eta (B.1.525) вариантите при *in vitro* тестове.
- Препарата Regkirona е вероятно да бъде достатъчен, за да премахне напълно всички възможни останали Beta (B.1.351), Gamma (P.1) и Delta (B.1.167.2) варианти в белия дроб.
- *In vivo* анализите демонстрират *in vivo* неутрализиращата ефикасност на препарата Regkirona в клинично значими дози срещу Beta (B.1.351), Gamma (P.1) и Delta (B.1.167.2) варианти в животинските модели.
- Celltrion планира да разработи коктейлен продукт с препарата Regkirona и CT-P63 (кандидат за антитяло №32), за да предостави нова терапевтична опция за нововъзникващите варианти.

4.4 Преглед на клиничната стойност

Клинична полза

- Препарата Regkirona значително намалява скоростта на прогресия до тежки фази и по този начин води до по-големи резултати при високорискови пациенти и такива в напреднала възраст.
Препарата Regkirona може да облекчи националното здравно бреме, дължащо се на интензивни грижи и хоспитализация.
- Препарата Regkirona съкращава времето за клинично възстановяване.
Препарата Regkirona позволява на пациентите да се върнат към нормалния живот чрез ранно и ефективно лечение
- Препарата Regkirona значително намалява вирусния товар и времето за отрицателна конверсия.
Препарата Regkirona демонстрира своята доказана клинична ефикасност.

Неутрализиране на вариантите

- Препарата Regkirona показва запазена неутрализираща ефикасност срещу вариантите Alpha (B.1.1.7), Zeta (P.2), Eta (B.1.525) и Iota (B.1.526) в *in vitro* проучвания.
- Тестовите *in vitro* и *in vivo* показват, че препарата Regkirona неутрализира дивия тип и опасните варианти, включително вариантите Alpha (B.1.17), Beta (B.1.351), Gamma (P.1) и Delta (B.1.167.2).

Платформа на Celltrion за моноклонално антитяло (mAb)

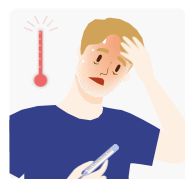
- Celltrion планира да разработи коктейлен продукт с препарата Regkirona и CT-P63 (кандидат за антитяло №32), който може да предостави нова терапевтична възможност за нововъзникващите варианти.
- С платформата на Celltrion за моноклонално антитяло, Celltrion може да осигури подходящи моноклонални антитела срещу възможни варианти в бъдеще.

“ Ранното лечение с препарата Regkirona може значително ”
да намали бюджета за здравеопазване и да позволи на
пациентите да се върнат към нормалния живот по-рано.

05 Обучение и осведоменост

5.1 Основна информация за COVID-19 & препаратa Regkirona

За COVID-19²⁰

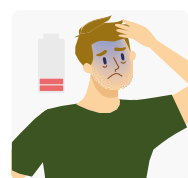


Треска



Кашлица

COVID-19 е инфекциозно заболяване, причинено от вирус, наречен Тежък остър респираторен синдром Коронавирус 2 (SARS-CoV-2). Вирусът се разпространява, когато някой с вируса отделя дихателни капчици и тези капчици се озовават в устата, носа или очите на човек наблизо.



Умора



Недостиг на въздух

Някои признаци и симптоми на COVID-19 включват треска, кашлица, умора и задух. Тежестта на тези симптоми може да варира от лека до тежка. Хората, които са по-възрастни или тези, които имат съществуващи хронични заболявания, може да имат по-висок риск от сериозно заболяване.

Лечение с моноклонално антитяло (mAb)^{21,22}



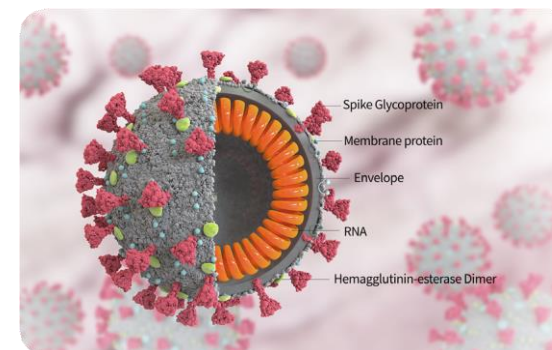
Повечето пациенти с COVID-19 са асимптоматични или се възстановяват от леки форми на заболяването, но високорисковите пациенти са по-склонни да достигнат тежки фази, водещи до хоспитализация, кислородна терапия и висока вероятност за смърт.

Лечението с моноклонални антитела, започнато в ранна фаза, може да намали скоростта на прогресия до тежка форма на COVID-19 при пациенти с лека до умерена степен на заразяване.²²

Въпроси или притеснения относно симптомите и лечението на COVID-19 трябва да се отправят към здравните специалисти.

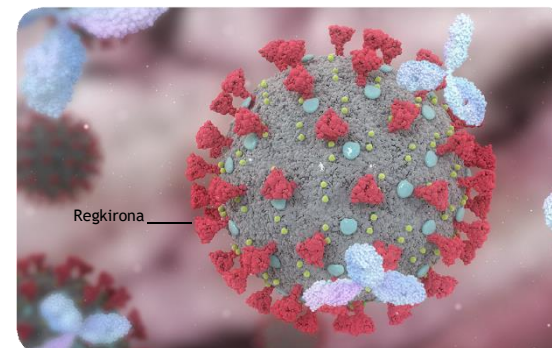
МоА (Механизъм на действие) на препаратa Regkirona²

1



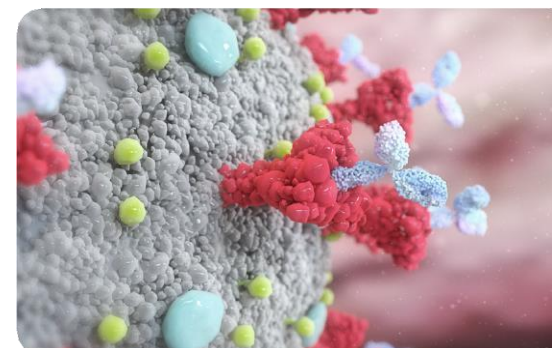
Коронавирусът е изграден от едноверижна РНК, обвита в мембрана, с шипови протеини, стърчащи от повърхността му. Тези шипови протеини се свързват с ACE2 рецепторите на нашите телесни клетки и позволяват на вируса да се инфилтрира в клетките.

2



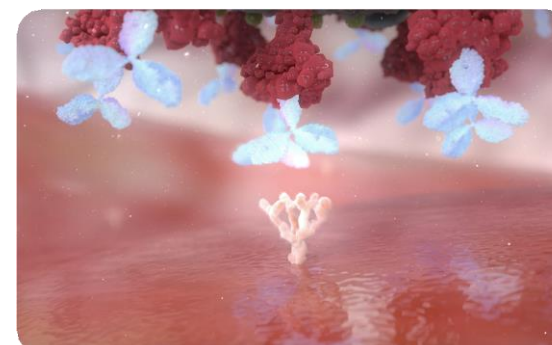
Препаратa Regkirona се свързва с шиповите протеини на вирусните клетки.

3



Свързването на препаратa Regkirona с шиповия протеин на вирусните клетки може да потиска взаимодействието между вирусните клетки и ACE2 рецептора.

4



В резултат на това, вирусната клетка не е в състояние да се свърже с ACE2 рецептора, нито да се инфилтрира в тялото, в крайна сметка се открива и унищожава от имунната система.

5.2 Често задавани въпроси (FAQs)

Как неутрализиращите антитела се различават от ваксините?

Неутрализиращите антитела осигуряват *пасивен* имунитет. Когато се дават преди или след заразяване, те могат да помогнат за предотвратяване или лечение на заболяването. Това може да показва, че времето за действие на неутрализиращите антитела е по-бързо от това на ваксините.²³

От друга страна, ваксините осигуряват *активен* имунитет, като стимулират тялото да произвежда свои собствени антитела, за да се защити. Това може да означава, че времето за ефект е по-бавно от това на неутрализиращите антитела, поради времето, необходимо за активиране на имунния отговор от тялото. Въпреки това, защитата, осигурена от ваксините, обикновено ще продължи по-дълго от неутрализиращите антитела.^{24,25}

Пациентите, които са били ваксинирани срещу COVID-19, отговарят ли на условията за употреба на препарата Regkirona?

Не са провеждани проучвания с препарата Regkirona при пациенти, които са получили ваксина срещу COVID-19. Ето защо все още не е известно колко ефективен е препаратът Regkirona при хора, които преди това са се ваксинали срещу COVID-19.

Пациентите, които са получавали други лечения за COVID-19, отговарят ли на условията за употреба на препарата Regkirona?

Не са провеждани проучвания с препарата Regkirona при пациенти, получавали други лечения за COVID-19. Поради това, все още не е известно колко ефективен е препаратът Regkirona при хора, които преди това са били лекувани за COVID-19.

Освен това, не са провеждани проучвания за взаимодействие с други лекарствени продукти. Въпреки това, препаратът Regkirona не се екскретира през бъбреците или не се метаболизира от P450 цитохром ензими, и следователно са малко вероятни взаимодействия със съпътстващи лекарства, които се екскретират през бъбреците, или които са субстрати, индуктори или потискащи на P450 цитохром ензими.

По-ефективен ли е препаратът Regkirona ако се приложи по-рано?

Препаратът Regkirona трябва да се приложи възможно най-скоро след положителен тест за SARS-CoV-2 и до 7 дни от появата на симптомите. Това беше показано в клинични проучвания на препарата Regkirona (1.2 и 3.2), където бяха наети пациенти с начало на симптомите не повече от 7 дни.²

Механизмът на действие на неутрализиращите антитела е да отстранят вируса и тъй като най-високото вирусно натоварване от горните дихателни пътища се наблюдава обикновено в рамките на една седмица след появата на симптомите, лечението с неутрализиращи антитела се очаква да бъде най-ефективно, когато се прилага на пациенти в ранен етап на инфекция.²⁶

Всеки ли трябва да бъде под наблюдение след лечение с препарата Regkirona?

Пациентите трябва да бъдат клинично наблюдавани по време на приложение и наблюдавани най-малко 1 час след завършване на инфузията.²

Пациентите с повтарящ се COVID-19 отговарят ли на условията за лечение с препарата Regkirona?

До момента не са провеждани проучвания при пациенти с повтарящ се COVID-19.

Освен това, все още не е известно как препаратът Regkirona действа при хора, които преди това са получили лечение или ваксина срещу COVID-19. Препоръчва се пациентите да обсъдят своите възможности и конкретна ситуация със здравните специалисти.

Може ли препаратът Regkirona да се използва като COVID-19 ваксина?

Препаратът Regkirona е моноклонално антитяло срещу SARS-CoV-2 и е разработено за лечение на COVID-19. Не е проучено дали има превантивни ефекти за COVID-19.

06 За Celltrion Healthcare



Celltrion Healthcare е световно водеща биофармацевтична компания, специализирана в биотерапията. Celltrion Healthcare предлага достъпни биотерапевтици на пациенти по целия свят.

Celltrion Healthcare успя да проправи нови пътища и да създаде постижения в биофармацевтичния пейзаж, и планира да осигури стабилни доставки на биофармацевтични продукти в световен мащаб в сътрудничество със своите глобални партньори, и чрез своите канали за дистрибуция.



37

Глобални партньори



123

Държави и региони за дистрибуция



6

Одобрени и пуснати на пазара продукти



07 Кратка характеристика на продукта (КХП)

Regkirona[®] (регданвимаб) 960 mg Концентрат за инфузионен разтвор. Моля, прочетете кратката характеристика на продукта (КХП) преди да го предпишете.

Препаратът Regkirona е инфузионен разтвор, съдържащ 960 mg концентрат на регданвимаб във флакон. Всеки 1 mL концентрат съдържа 60 mg регданвимаб. Бистър до опалесцентен, безцветен до бледожълт разтвор. **Терапевтични показания** Коронавирусна болест 2019 (COVID-19) Препаратът Regkirona е предназначен за лечение на възрастни с коронавирусна болест 2019 (COVID-19), които не се нуждаят от допълнителен кислород, и които са изложени на повишен риск от прогресиране до тежка форма на COVID-19. **Дозировка и начин на приложение** Препаратът Regkirona трябва да се прилага само в условия, при които доставчиците на здравни услуги имат незабавен достъп до подходящо оборудване за реанимация и лекарствени продукти за лечение на тежка инфузионна реакция, включително анафилаксия, и където пациентите могат да бъдат клинично наблюдавани по време на приложението и най-малко 1 час след завършване на инфузията. **COVID-19:** Препоръчителната доза Regkirona при възрастни е еднократна IV инфузия от 40 mg/kg. Regkirona трябва да се приложи до 7 дни от появата на симптомите на COVID-19. **Противопоказания** Свръхчувствителност към активното(ите) вещество(а) или към някое от помощните вещества (L-хистидин, L-хистидин монохидрохлорид монохидрат, Полисорбат 80, L-аргинин монохидрохлорид, Вода за инжекции). **Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба** **Проследяемост:** За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложението продукт трябва да бъдат ясно записани. **Реакции на свръхчувствителност/свързани с инфузията:** Реакции на свръхчувствителност, включително такива свързани с инфузията и анафилактични реакции, са наблюдавани по време и след прилагане на Regkirona. Пациентите трябва да бъдат клинично наблюдавани по време на приложението и най-малко 1 час след завършване на инфузията. Признаците и симптомите на реакции, свързани с инфузията, може да включват треска, затруднено дишане, намалена кислородна сатурация, втрисане, умора, аритмия (напр. атриална фибрилация, тахикардия, брадикардия, палпитация), болка или дискомфорт в гръдния кош, слабост, променено психично състояние, гадене, главоболие, бронхоспазм, хипотония, хипертония, ангиоедем, дразнене в гърлото, обрив, включително уртикария, пруритус, мигалгия, вазовагални реакции (напр. пресинкоп, синкоп), замаяност и дифореза. При поява на реакция, свързана с инфузията, трябва да се обмисли намаляване на скоростта на вливане или спиране на инфузията и трябва да се приложат подходящи лекарствени продукти и/или поддържащи грижи. **Антивирусна резистентност:** Клиничните изпитвания с регданвимаб са проведени при субекти, които са били предимно инфектирани с вируса от див тип 1 алфа (вариант с произход от Обединеното кралство/B.1.1.7). Клиничната ефикасност на регданвимаб срещу някои циркулиращи варианти на SARS-CoV-2 с намалена чувствителност в момента са ограничени. **Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие** Не са провеждани проучвания за взаимодействия с препаратът Regkirona. Препаратът Regkirona е моноклонално анти тяло, което не се екскретира чрез бъбреците и не се метаболизира от цитохром P450 ензими, поради което взаимодействията със съпътстващи лекарствени продукти, които се екскретират чрез бъбреците или са субстрати, индуктори или инхибитори на цитохром P450 ензими, се считат за малко вероятни. Едновременно приложение на Regkirona с ваксини срещу COVID-19 не е проучено. **Фертилитет, бременност и кърмене** **Бременност:** Не са провеждани проучвания за възпроизвеждането и развитието с препаратът Regkirona. Не са провеждани неклинични проучвания за репродуктивна токсичност с препаратът Regkirona (вижте точка 5.3). В проучвания на тъканна кръстосана реактивност (TCR) с препаратът Regkirona чрез използване на човешки фетални и неонатални тъкани не е открито свързване, предизвикващо клинично притеснение, във феталните тъкани. Известно е, че антитела срещу човешки имуноглобулин G1 (IgG1) преминават през плацентарната бариера; следователно препаратът Regkirona има потенциала да бъде прехвърлен от майката на развиващия се фетус. Не е известно дали потенциалното прехвърляне на препаратът Regkirona предоставя някаква терапевтична полза или риск за развиващия се фетус. Regkirona трябва да се използва по време на бременност само ако очакваната полза за майката оправдава потенциалния риск за плода. **Кърмене:** Не е

известно дали препаратът Regkirona се екскретира в кърмата или ефектите върху кърменото бебе, или ефектите върху производството на мляко. **Фертилитет:** Не са провеждани проучвания за фертилитета.

Нежелани лекарствени реакции **Обобщение на профила на безопасност** Общо 906 участници са с експозиция на регданвимаб в клинични изпитвания както при здрави участници, така и при нехоспитализирани пациенти. Безопасността на регданвимаб е базирана на експозицията на амбулаторни (нехоспитализирани) пациенти с COVID-19. Нежеланите реакции, съобщени при регданвимаб, въз основа на опита от клинични проучвания при здрави доброволци и пациенти с лека до умерена форма на COVID-19, както и нежеланите реакции, съобщени от постмаркетинговия опит, са изброени в таблица 1 по системо-органен клас и честота. Честотите са определени, както следва: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$). При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите лекарствени реакции са изброени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1: Табличен списък на нежеланите реакции

Системо-органен клас	Нежелана реакция
Честота	
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенция	
Нечести	Реакции, свързани с инфузията ¹

¹Реакция, свързана с инфузията (IRR), включва свръхчувствителност и анафилаксия, а симптомите, съобщени като реакции, свързани с инфузията, са описани по-долу в „Реакции, свързани с инфузията“. Анафилаксия е идентифицирана от постмаркетинговия опит.

Описание на избрани нежелани реакции **Реакции, свързани с инфузията:** Незабавни реакции, свързани с инфузията, са наблюдавани при 0,6% от лекуваните с препаратът Regkirona пациенти и при 1,2% от лекуваните с плацебо пациенти. Съобщените събития на треска, пруритус, хипертония и диспнея са леки, като два случая на треска са умерени и един случай на хипертония е тежък, а палпитация, пресинкоп и уртикария са умерени при пациентите, лекувани с препаратът Regkirona. Всички пациенти в групата на лечение с препаратът Regkirona се възстановяват от събитията. При постмаркетинговия опит е съобщен един случай на анафилаксия по време на инфузията на препаратът Regkirona със симптоми на диспнея, дискомфорт в гърдите и кашлица. **Съобщаване на подозирани нежелани реакции:** Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. Моля, прочетете КХП за подробно описани други странични ефекти.

Ред на предписване и отпускане

Лекарство, което се дава само с рецепта

Номер на разрешението за употреба

EU/1/21/1545/001

Притежател на разрешението за употреба

Celltrion Healthcare Hungary Kft, 1062 Budapest, Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony, Hungary.

За запитвания за медицинска информация, моля свържете се с

Medicalinfo@celltrion.com

REGKIRONAe регистрирана търговска марка на Celltrion, Inc. и се използва под лиценз.
© Celltrion Healthcare Co., Ltd. 2018.

Нежеланите реакции трябва да бъдат докладвани директно на Изпълнителната агенция по лекарствата.
ул. „Дамян Груев“ № 8
1303 София
Тел.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg

Дата на изготвяне ноември 2021 г.

