(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202293530 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.04.25

(22) Дата подачи заявки
2021.06.02

(51) Int. Cl. ***C07K 16/10*** (2006.01)
A61K 39/215 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)

(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ИЛИ ПРОФИЛАКТИКИ ИНФЕКЦИЙ SARS-CoV-2 И COVID-19 С ПРИМЕНЕНИЕМ АНТИТЕЛ К ШИПОВИДНОМУ ГЛИКОПРОТЕИНУ SARS-CoV-2

(31) **63/034,348; 63/036,956; 63/038,274; 63/043,336; 63/060,592; 63/062,961; 63/065,799; 63/084,881; 63/085,066; 63/089,399; 63/090,690; 63/094,133; 63/105,779; 63/106,696; 63/112,140; 63/116,773; 63/119,593; 63/120,065; 63/124,980; 63/131,627; 63/141,423; 63/141,952; 63/142,471; 63/144,789; 63/150,978; 63/162,504; 63/162,996; 63/164,488; 63/165,654; 63/166,187; 63/173,468; 63/185,301; 63/186,029**

(32) **2020.06.03; 2020.06.09; 2020.06.12; 2020.06.24; 2020.08.03; 2020.08.07; 2020.08.14; 2020.09.29; 2020.09.29; 2020.10.08; 2020.10.12; 2020.10.20; 2020.10.26; 2020.10.28; 2020.11.10; 2020.11.20; 2020.11.30; 2020.12.01; 2020.12.14; 2020.12.29; 2021.01.25; 2021.01.26; 2021.01.27; 2021.02.02; 2021.02.18; 2021.03.17; 2021.03.18; 2021.03.22; 2021.03.24; 2021.03.25; 2021.04.11; 2021.05.06; 2021.05.07**

(33) **US**

(86) **PCT/US2021/035556**

(87) **WO 2021/247779 2021.12.09**

(71) Заявитель:
РИДЖЕНЕРОН ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Гангули Самит, Хэмилтон Дженнифер, Херман Гари, Хупер Андреа, Иса Флонца, О'Брайен Меган, Сивапаласингам Суматхи, Тернер Кеннет, Форлео Нето Эдуардо (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) В настоящем изобретении предложены способы профилактики и лечения инфекций SARS-CoV-2, COVID-19 или их симптомов. Способы изобретения предусматривают введение одной или более антигенсвязывающих молекул (например, антител), которые связывают поверхностный белок SARS-CoV-2 (например, шиповидный белок).

202293530 A1

202293530 A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-576597EA/026

СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ИЛИ ПРОФИЛАКТИКИ ИНФЕКЦИЙ SARS-CoV-2 И COVID-19 С ПРИМЕНЕНИЕМ АНТИТЕЛ К ШИПОВИДНОМУ ГЛИКОПРОТЕИНУ SARS-CoV-2

ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ССЫЛКИ НА СМЕЖНЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании пункта (e) статьи 119 сборника 35 свода законов США по предварительной заявке на патент США №: 63/034,348, поданной 3 июня 2020 г.; 63/036 956, поданной 9 июня 2020 г.; 63/038 274, поданной 12 июня 2020 г.; 63/043 336, поданной 24 июня 2020 г.; 63/060 592, поданной 3 августа 2020 г.; 63/062 961, поданной 7 августа 2020 г.; 63/065 799, поданной 14 августа 2020 г.; 63/084 881, поданной 29 сентября 2020 г.; 63/085 066, поданной 29 сентября 2020 г.; 63/089 399, поданной 8 октября 2020 г.; 63/090 690, поданной 12 октября 2020 г.; 63/094 133, поданной 20 октября 2020 г.; 63/105 779, поданной 26 октября 2020 г.; 63/106 696, поданной 28 октября 2020 г.; 63/112 140, поданной 10 ноября 2020 г.; 63/116 773, поданной 20 ноября 2020 г.; 63/119 593, поданной 30 ноября 2020 г.; 63/120 065, поданной 1 декабря 2020 г.; 63/124 980, поданной 14 декабря 2020 г.; 63/131 627, поданной 29 декабря 2020 г.; 63/141 423, поданной 25 января 2021 г.; 63/141 952, поданной 26 января 2021 г.; 63/142 471, поданной 27 января 2021 г.; 63/144 789, поданной 2 февраля 2021 г.; 63/150 978, поданной 18 февраля 2021 г.; 63/162 504, поданной 17 марта 2021 г.; 63/162 996, поданной 18 марта 2021 г.; 63/164 488, поданной 22 марта 2021 г.; 63/165 654, поданной 24 марта 2021 г.; 63/166 187, поданной 25 марта 2021 г.; 63/173 468, поданной 11 апреля 2021 г.; 63/185 301, поданной 6 мая 2021 г.; и 63/186 029, поданной 7 мая 2021 г., каждая из которых для всех целей полностью включена в настоящий документ путем ссылки.

ИССЛЕДОВАНИЕ ИЛИ РАЗРАБОТКА, ФИНАНСИРУЕМЫЕ ИЗ ФЕДЕРАЛЬНОГО БЮДЖЕТА

[0002] Данное изобретение выполнено при государственной поддержке по договору HHSO100201700020C, заключенному с Министерством здравоохранения и социального обеспечения США. Государство имеет определенные права на настоящее изобретение.

ССЫЛКА НА ПЕРЕЧЕНЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

[0003] В данную заявку путем ссылки включен перечень последовательностей, представленный в машиночитаемой форме в виде файла 10807WO01-Sequence, созданного 2 июня 2021 года и содержащего 72 328 байтов.

ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0004] Настоящее изобретение относится к области медицины и относится к способам и фармацевтическим композициям для лечения инфекций SARS-CoV-2 и COVID-19 посредством введения антигенсвязывающих молекул, которые связывают поверхностный белок SARS-CoV-2 (например, антитела к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 и их антигенсвязывающие фрагменты или комбинации таких антител или антигенсвязывающих фрагментов).

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0005] Коронавирусы представляют собой семейство оболочечных одноцепочечных РНК-содержащих вирусов. В последние десятилетия среди людей были выявлены два высокопатогенных штамма коронавируса: коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV) и коронавирус ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV). Было обнаружено, что эти вирусы вызывают тяжелые и иногда смертельные респираторные заболевания.

[0006] В декабре 2019 г. у групп пациентов в г. Ухань, Китай, идентифицировали пневмонию неизвестной этимологии. У этих пациентов был идентифицирован новый оболочечный РНК-содержащий бетакоронавирус - коронавирус-2 тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2), а заболевание, вызванное инфекцией SARS-CoV-2, было позже названо Всемирной организацией здравоохранения «коронавирусным заболеванием 2019 (COVID-19)». По состоянию на май 2020 г. в мире было зарегистрировано более 5,5 миллионов подтвержденных случаев заболевания COVID-19. Быстрое распространение заболевания по всему миру побудило Всемирную организацию здравоохранения назвать вспышку COVID-19 пандемией и объявить чрезвычайную ситуацию в области здравоохранения международного масштаба.

[0007] Пациенты с COVID-19 подвержены риску развития различных респираторных заболеваний, от относительно легких симптомов расстройства дыхательной системы до тяжелой дыхательной недостаточности и смерти. Госпитализированным пациентам часто требуется проведение интенсивной терапии и/или кислородная поддержка (например, искусственная вентиляция легких), при этом официальные показатели смертности являются высокими. Согласно отчету Китайского центра по контролю и профилактике заболеваний, который включает в себя 44 500 подтвержденных случаев инфицирования, почти 20% пациентов поступили с прогрессирующими симптомами расстройства дыхательной системы (у 14% наблюдалось затрудненное дыхание, гипоксия, у > 50% методами визуализации диагностированы поражения легких, у 5% наблюдалась дыхательная недостаточность, шок или полиорганная недостаточность). Другой анализ пациентов с COVID-19, проведенный в Китае, показал, что из 1099 госпитализированных пациентов 5% были направлены в блок интенсивной терапии (ICU), 2,3% потребовалась инвазивная искусственная вентиляция легких и 1,4% умерли. Согласно отчетам в Китае, среди пациентов, у которых при поступлении было диагностировано прогрессирующее заболевание (т. е. пневмония, гипоксемия и тахипноэ), доля таких неблагоприятных исходов увеличилась до 19%, 14,5% и 8,1% соответственно. Отчет, включающий 2634 госпитализированных пациентов с COVID-19 в Соединенных Штатах, содержал аналогичные клинические результаты: из них 14,2% были направлены в ICU, 12,2% потребовалась инвазивная искусственная вентиляция легких и 21% умерли. В других отчетах говорилось, что приблизительно 20-30% госпитализированных пациентов с COVID-19 и пневмонией требуется интенсивная терапия для респираторной поддержки.

[0008] Коронавирусы имеют РНК-геном, упакованный в белковый нуклеокапсид

(N), окруженный внешней оболочкой. Оболочка состоит из мембранного (M) белка и оболочечного (E) белка, которые участвуют в сборке вируса, и шиповидного (S) белка, который опосредует проникновение в клетки-хозяева. S-белки образуют большие тримерные выступы, которые обеспечивают отличительный признак коронавирусов, внешне напоминающий корону. S-белковые тримеры связываются с рецептором организма-хозяина и после первичной обработки клеточными протеазами опосредуют слияние мембран клетки-хозяина и вируса. S-белок, по-видимому, является центральным фактором, определяющим инфицирующую способность вируса SARS-CoV-2. S-белок SARS-CoV-2 связывает ангиотензин-превращающий фермент 2 рецептора организма-хозяина (ACE2) с высокой аффинностью, а в клеточных анализах и животных моделях ACE2 может быть использован в качестве функционализированного рецептора для проникновения в клетку-хозяина.

[0009] В свете вероятной ключевой роли S-белка в патогенезе SARS-CoV-2 был предпринят ряд попыток разработать антитела и вакцины, которые нацелены на этот белок.

КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0010] В настоящем описании предложены способы улучшения одного или более клинических параметров COVID-19. В некоторых случаях этот способ включает введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтической композиции, причем терапевтическая композиция содержит по меньшей мере одну антигенсвязывающую молекулу, которая связывает поверхностный белок SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой пациента-человека с лабораторно подтвержденным SARS-CoV-2 и одним или более симптомами COVID-19. В некоторых случаях один или более симптомов COVID-19 включают в себя лихорадку, кашель или одышку.

[0011] В некоторых вариантах осуществления субъект выбран из группы, состоящей из: (a) пациента-человека с COVID-19, нуждающегося в кислородной поддержке с низким расходом; (b) пациента-человека с COVID-19, нуждающегося в высокоинтенсивной кислородной терапии, но не находящегося на искусственной вентиляции легких; и (c) пациента-человека с COVID-19, нуждающегося в искусственной вентиляции легких. В некоторых случаях субъект госпитализирован по поводу одного или более симптомов COVID-19. В некоторых случаях субъект является амбулаторным пациентом (т. е. проходящим лечение на амбулаторной основе).

[0012] В настоящем описании также предложены способы профилактики инфекции SARS-CoV-2 или COVID-19 у субъекта. В некоторых случаях способ включает введение субъекту профилактической композиции, причем профилактическая композиция содержит по меньшей мере одну антигенсвязывающую молекулу, которая связывает поверхностный белок SARS-CoV-2, например шиповидный белок SARS-CoV-2.

[0013] В некоторых вариантах осуществления субъект является неинфицированным лицом с высоким риском инфицирования SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления субъект с высоким риском инфицирования SARS-CoV-2 является медицинским работником, непосредственно принимающим пациентов медработником,

проживающим совместно с человеком с положительным тестом на инфекцию SARS-CoV-2.

[0014] В некоторых вариантах осуществления терапевтическая или профилактическая композиция содержит первую антигенсвязывающую молекулу, которая связывает первый эпитоп на поверхностном белке SARS-CoV-2, и вторую антигенсвязывающую молекулу, которая связывает второй эпитоп на поверхностном белке SARS-CoV-2, причем первый эпитоп и второй эпитоп являются структурно неперекрывающимися.

[0015] В некоторых вариантах осуществления терапевтическая или профилактическая композиция дополнительно содержит третью антигенсвязывающую молекулу, которая связывает третий эпитоп на поверхностном белке SARS-CoV-2, причем третий эпитоп структурно не перекрывается с первым эпитопом и вторым эпитопом.

[0016] В некоторых вариантах осуществления терапевтическая или профилактическая композиция содержит первую антигенсвязывающую молекулу, которая связывает первый эпитоп на поверхностном белке SARS-CoV-2, и вторую антигенсвязывающую молекулу, которая связывает второй эпитоп на поверхностном белке SARS-CoV-2, причем первая антигенсвязывающая молекула и вторая антигенсвязывающая молекула способны одновременно связывать поверхностный белок SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления терапевтическая или профилактическая композиция дополнительно содержит третью антигенсвязывающую молекулу, которая связывает третий эпитоп на поверхностном белке SARS-CoV-2, причем первая антигенсвязывающая молекула, вторая антигенсвязывающая молекула и третья антигенсвязывающая молекула способны одновременно связывать поверхностный белок SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления a) первая антигенсвязывающая молекула содержит три определяющих комплементарность области тяжелой цепи (CDR) (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), содержащиеся в вариабельной области тяжелой цепи (HCVR), которая содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 2, и три определяющие комплементарность области легкой цепи (CDR) (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), содержащиеся в вариабельной области легкой цепи (LCVR), которая содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 10; b) вторая антигенсвязывающая молекула содержит три определяющих комплементарность области тяжелой цепи (CDR) (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), содержащиеся в вариабельной области тяжелой цепи (HCVR), которая содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 22, и три определяющие комплементарность области легкой цепи (CDR) (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), содержащиеся в вариабельной области легкой цепи (LCVR), которая содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 30; и c) третья антигенсвязывающая молекула содержит три определяющих комплементарность области тяжелой цепи (CDR) (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), содержащиеся в вариабельной области тяжелой цепи (HCVR), которая содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 73, и три

определяющие комплементарность области легкой цепи (CDR) (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), содержащиеся в вариабельной области легкой цепи (LCVR), которая содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 81.

[0017] В любом из различных вариантов осуществления поверхностный белок SARS-CoV-2 представляет собой шиповидный (S) белок, содержащий рецептор-связывающий домен, содержащий аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную SEQ ID NO: 59.

[0018] В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающая молекула представляет собой антитело к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащий шесть определяющих комплементарность областей, HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3, содержащихся в паре аминокислотных последовательностей вариабельной области тяжелой цепи (HCVR) и вариабельной области легкой цепи (LCVR), содержащей аминокислотные последовательности, выбранные из группы, состоящей из SEQ ID NO: 2/10, 22/30, 42/50 и 73/81. В некоторых случаях антитело к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 или антигенсвязывающий фрагмент содержит шесть определяющих комплементарность областей, hCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3, содержащих аминокислотные последовательности, соответственно, выбранные из группы, состоящей из SEQ ID NO: 4-6-8-12-14-16, 24-26-28-32-34-36, 44-46-48-52-34-54 и 75-77-79-83-85-87. В некоторых случаях антитело к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит пару аминокислотных последовательностей HCVR/LCVR, выбранную из группы, состоящей из: SEQ ID NO: 2/10, 22/30, 42/50 и 73/81. В некоторых вариантах осуществления антитело к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 содержит константную область тяжелой цепи IgG человека. В некоторых случаях антитело к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 содержит константную область тяжелой цепи изотипа IgG1 или IgG4. В некоторых случаях антитело к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 содержит пару аминокислотных последовательностей тяжелой цепи и легкой цепи, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 18/20, 38/40, 56/58 и 89/91.

[0019] В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающая молекула представляет собой антитело к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2, которое имеет те же связывающие и/или блокирующие свойства, что и эталонное антитело, содержащее пару аминокислотных последовательностей HCVR/LCVR, содержащую аминокислотные последовательности, выбранные из группы, состоящей из SEQ ID NO: 2/10, 22/30, 42/50 и 73/81. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающая молекула представляет собой антитело к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2, которое имеет те же связывающие и/или блокирующие свойства, что и эталонное антитело, содержащее пару аминокислотных последовательностей тяжелой цепи и легкой цепи, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 18/20, 38/40, 56/58 и 89/91.

[0020] В некоторых вариантах осуществления первая антигенсвязывающая молекула представляет собой первое антитело к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-

2 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащий шесть определяющих комплементарность областей, HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3, содержащихся в паре аминокислотных последовательностей вариабельной области тяжелой цепи (HCVR) и вариабельной области легкой цепи (LCVR), содержащей аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 2/10, а вторая антигенсвязывающая молекула представляет собой второе антитело к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащий шесть определяющих комплементарность областей, HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3, содержащихся в паре аминокислотных последовательностей вариабельной области тяжелой цепи (HCVR) и вариабельной области легкой цепи (LCVR), содержащей аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 22/30. В некоторых случаях первое антитело к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 или антигенсвязывающий фрагмент содержит шесть определяющих комплементарность областей, HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3, содержащих аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 4-6-8-12-14-16 соответственно, а второе антитело к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 или антигенсвязывающий фрагмент, содержит шесть определяющих комплементарность областей, HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3, содержащих аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 24-26-28-32-34-36 соответственно. В некоторых случаях первое антитело к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 или антигенсвязывающий фрагмент содержит пару аминокислотных последовательностей HCVR/LCVR, содержащую аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 2/10, а второе антитело к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 или антигенсвязывающий фрагмент содержит пару аминокислотных последовательностей HCVR/LCVR, содержащую аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 22/30. В некоторых вариантах осуществления первое и второе антитела к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 содержат константные области тяжелой цепи IgG человека. В некоторых случаях первое и второе антитела к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 содержат константные области тяжелой цепи изотипа IgG1 или IgG4. В некоторых случаях первое антитело к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 20, а второе антитело к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 38, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40.

[0021] В некоторых вариантах осуществления первая антигенсвязывающая молекула представляет собой первое антитело к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 или его антигенсвязывающий фрагмент, который имеет те же связывающие и/или блокирующие свойства, что и эталонное антитело, содержащее пару аминокислотных последовательностей HCVR/LCVR, содержащую аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 2/10, а вторая антигенсвязывающая молекула представляет собой второе

антитело к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 или его антигенсвязывающий фрагмент, который имеет те же связывающие и/или блокирующие свойства, что и эталонное антитело, содержащее пару аминокислотных последовательностей HCVR/LCVR, содержащую аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 22/30. В некоторых вариантах осуществления первая антигенсвязывающая молекула представляет собой первое антитело к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 или его антигенсвязывающий фрагмент, который имеет те же связывающие и/или блокирующие свойства, что и эталонное антитело, содержащее пару аминокислотных последовательностей тяжелой цепи и легкой цепи, содержащую аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 18/20, а вторая антигенсвязывающая молекула представляет собой второе антитело к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 или его антигенсвязывающий фрагмент, который имеет те же связывающие и/или блокирующие свойства, что и эталонное антитело, содержащее пару аминокислотных последовательностей тяжелой цепи и легкой цепи, содержащую аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 38/40.

[0022] В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающая молекула представляет собой антитело к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащий шесть определяющих комплементарность областей, HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3, содержащихся в вариабельной области тяжелой цепи (HCVR), содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 42, и вариабельной области легкой цепи (LCVR), содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 50. В некоторых случаях антитело к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит шесть определяющих комплементарность областей, HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3, содержащих аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 44-46-48-52-34-54 соответственно. В некоторых случаях антитело к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HCVR, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 42, и LCVR, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 50. В некоторых вариантах осуществления антитело к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 содержит константную область тяжелой цепи IgG человека. В некоторых случаях антитело к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 содержит константную область тяжелой цепи изотипа IgG1 или IgG4. В некоторых случаях антитело к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 56, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 58.

[0023] В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающая молекула представляет собой антитело к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2, которое имеет те же связывающие и/или блокирующие свойства, как и у эталонного антитела, содержащего пару аминокислотных последовательностей HCVR/LCVR, содержащую аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 42/50. В некоторых вариантах

осуществления антигенсвязывающая молекула представляет собой антитело к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2, которое имеет те же связывающие и/или блокирующие свойства, что и эталонное антитело, содержащее пару тяжелой цепи и легкой цепи, содержащую аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 56/58.

[0024] В любом из различных вариантов осуществления способов, описанных выше или в настоящем документе, терапевтическая или профилактическая композиция содержит от 1 мг до 10 г антигенсвязывающей (-их) молекулы (молекул). В некоторых случаях терапевтическая или профилактическая композиция содержит примерно 1,2 г mAb10933 и примерно 1,2 г mAb10987. В некоторых случаях терапевтическая или профилактическая композиция содержит примерно 1,2 г mAb10985. В некоторых случаях терапевтическая или профилактическая композиция содержит примерно 4,0 г mAb10933 и примерно 4,0 г mAb10987. В некоторых случаях терапевтическая или профилактическая композиция содержит примерно 150 мг mAb10933 и примерно 150 мг mAb10987. В некоторых случаях терапевтическая или профилактическая композиция содержит примерно 150 мг mAb10985. В некоторых случаях терапевтическая или профилактическая композиция содержит примерно 300 мг mAb10933 и примерно 300 мг mAb10987. В некоторых случаях терапевтическая или профилактическая композиция содержит примерно 300 мг mAb10985. В некоторых случаях терапевтическая или профилактическая композиция содержит примерно 600 мг mAb10933 и примерно 600 мг mAb10987. В некоторых случаях терапевтическая или профилактическая композиция содержит примерно 600 мг mAb10985. В некоторых случаях терапевтическая или профилактическая композиция содержит от 150 мг до 1200 мг mAb10933 и от 150 мг до 1200 мг mAb10987. В некоторых случаях терапевтическая или профилактическая композиция дополнительно содержит от 150 мг до 1200 мг mAb10985. В некоторых случаях терапевтическая или профилактическая композиция содержит примерно 1,2 г mAb10989.

[0025] В некоторых вариантах осуществления терапевтическую или профилактическую композицию вводят субъекту путем внутривенной инфузии или подкожной инъекции. В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании предложен способ лечения субъекта, инфицированного SARS-CoV-2, включающий введение 1,2 г mAb10987 и 1,2 г mAb10933 посредством внутривенной инфузии. В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании предложен способ лечения субъекта с COVID-19, включающий введение 1,2 г mAb10987 и 1,2 г mAb10933 посредством внутривенной инфузии. В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании предложен способ лечения субъекта, инфицированного SARS-CoV-2, включающий введение 600 мг mAb10987 и 600 мг mAb10933 посредством внутривенной инфузии. В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании предложен способ лечения субъекта с COVID-19, включающий введение 600 мг mAb10987 и 600 мг mAb10933 посредством внутривенной инфузии. В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании предложен способ лечения субъекта, инфицированного SARS-CoV-2, включающий введение 4 г mAb10987 и 4 г mAb10933 посредством внутривенной инфузии.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании предложен способ лечения субъекта с COVID-19, включающий введение 4 г mAb10987 и 4 г mAb10933 посредством внутривенной инфузии. В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании предложен способ лечения субъекта, инфицированного SARS-CoV-2, включающий введение 300 мг mAb10987 и 300 мг mAb10933 посредством внутривенной инфузии. В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании предложен способ лечения субъекта с COVID-19, включающий введение 300 мг mAb10987 и 300 мг mAb10933 посредством внутривенной инфузии. В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании предложен способ лечения субъекта, инфицированного SARS-CoV-2, включающий введение 150 мг mAb10987 и 150 мг mAb10933 посредством внутривенной инфузии. В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании предложен способ лечения субъекта с COVID-19, включающий введение 150 мг mAb10987 и 150 мг mAb10933 посредством внутривенной инфузии. В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании предложен способ лечения субъекта, инфицированного SARS-CoV-2, включающий введение 600 мг mAb10987 и 600 мг mAb10933 посредством подкожной инъекции. В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании предложен способ лечения субъекта с COVID-19, включающий введение 600 мг mAb10987 и 600 мг mAb10933 посредством подкожной инъекции. В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании предложен способ лечения субъекта, инфицированного SARS-CoV-2, включающий введение 300 мг mAb10987 и 300 мг mAb10933 посредством подкожной инъекции. В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании предложен способ лечения субъекта с COVID-19, включающий введение 300 мг mAb10987 и 300 мг mAb10933 посредством подкожной инъекции. В приведенных выше вариантах осуществления mAb10987 и mAb10933 можно вводить одновременно, например путем объединения антител в пакете для внутривенного вливания перед однократной инфузией или путем объединения антител в шприце перед однократной инъекцией. В альтернативном варианте осуществления два антитела можно вводить как две отдельные подкожные инъекции. В приведенных выше вариантах осуществления субъект может входить в группу пациентов с высоким риском клинических осложнений.

[0026] В любом из различных вариантов осуществления после введения терапевтической композиции субъект демонстрирует один или более параметров эффективности, выбранных из группы, состоящей из: (a) уменьшения выделения вирусов SARS-CoV-2 относительно исходного показателя; (b) улучшения клинического состояния на по меньшей мере 1 пункт по 7-балльной порядковой шкале; (c) уменьшения или устранения потребности в кислородной поддержке; (d) уменьшения или устранения потребности в искусственной вентиляции легких; (e) профилактики смертности, вызванной COVID-19; (f) профилактики смертности от всех причин; и (g) изменения концентрации в сыворотке одного или более биомаркеров, связанных с заболеванием. В некоторых случаях 7-балльная порядковая шкала представляет собой следующую: [1] смерть; [2] госпитализация, требующая инвазивной искусственной вентиляции легких или

экстракорпоральной мембранной оксигенации; [3] госпитализация, требующая неинвазивной вентиляции легких или устройств, обеспечивающих высокий расход кислорода; [4] госпитализация, требующая кислородной поддержки; [5] госпитализация, не требующая кислородной поддержки, но требующая постоянной медицинской помощи (в связи с COVID-19 или иной причиной); [6] госпитализация, не требующая кислородной поддержки и больше не требующая постоянной медицинской помощи; и [7] госпитализация не требуется. В некоторых случаях один или более параметров эффективности измеряют через 21 день после введения первой дозы терапевтической композиции. В некоторых случаях уменьшение выделения вирусов SARS-CoV-2 относительно исходного показателя определяют посредством количественной полимеразной цепной реакции в реальном времени (RT-qPCR) в образцах-мазках из носоглотки, назальных пробах или пробах слюны. В некоторых случаях изменение концентрации в сыворотке крови одного или более биомаркеров, связанных с заболеванием, представляет собой изменение уровня С-реактивного белка, лактатдегидрогеназы, D-димера или ферритина.

[0027] В любом из различных вариантов осуществления после введения терапевтической композиции субъект менее 5 раз непосредственно обращался за медицинской помощью, участвовал в сеансах телемедицины, был госпитализирован и/или был направлен в блок интенсивной терапии (ICU) в связи с COVID-19. В некоторых случаях в течение 29 дней после введения первой дозы терапевтической композиции субъект менее 5 раз непосредственно обращался за медицинской помощью, участвовал в сеансах телемедицины, был госпитализирован и/или был направлен в блок интенсивной терапии (ICU) в связи с COVID-19. В некоторых случаях субъект менее 4 раз, менее 3 раз, менее 2 раз или менее 1 раза непосредственно обращался за медицинской помощью, участвовал в сеансах телемедицины, был госпитализирован и/или был направлен в блок интенсивной терапии (ICU) в связи с COVID-19.

[0028] В некоторых вариантах осуществления у субъекта были получены отрицательные тесты на SARS-CoV-2 в течение периода времени от 2 дней до 3 недель после первого введения терапевтической композиции. В некоторых случаях отрицательный тест на SARS-CoV-2 определяют посредством RT-qPCR в образцах-мазках из носоглотки, назальных пробах или пробах слюны.

[0029] В некоторых вариантах осуществления способы дополнительно включают введение субъекту дополнительного терапевтического агента. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой противовирусное соединение. В некоторых вариантах осуществления противовирусное соединение представляет собой ремдесивир. В некоторых случаях дополнительный терапевтический агент представляет собой блокатор IL-6 или IL-6R. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой тоцилизумаб или сарилумаб. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой стероид. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент вводят перед введением терапевтической композиции. В некоторых

вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент вводят после введения терапевтической композиции или одновременно с введением терапевтической композиции. В любом из различных вариантов осуществления способов, описанных выше или в настоящем документе, у субъекта может возникнуть негативная серологическая реакция на инфекцию SARS-CoV-2.

[0030] В одном аспекте в настоящем описании предложен способ улучшения одного или более клинических параметров при инфицировании SARS-CoV-2, включающий введение терапевтической композиции субъекту, инфицированному SARS-CoV-2, причем терапевтическая композиция содержит первое антитело к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащий три определяющих комплементарность области тяжелой цепи (HCDR) и три определяющих комплементарность области легкой цепи (LCDR), содержащиеся в паре аминокислотных последовательностей вариабельной области тяжелой цепи (HCVR) и вариабельной области легкой цепи (LCVR), содержащей аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 2/10, и второе антитело к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащий три HCDR и три LCDR, содержащиеся в паре аминокислотных последовательностей HCVR и LCVR, содержащей аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 22/30, при этом указанная терапевтическая композиция облегчает по меньшей мере один симптом инфекции SARS-CoV-2 в случае ее введения группе серонегативных субъектов быстрее по сравнению с контрольной группой серонегативных субъектов, которым вводили плацебо.

[0031] В одном аспекте в настоящем описании предложен способ улучшения одного или более клинических параметров при инфицировании SARS-CoV-2, включающий введение терапевтической композиции субъекту, инфицированному SARS-CoV-2, причем терапевтическая композиция содержит первое антитело к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащий три определяющих комплементарность области тяжелой цепи (HCDR) и три определяющих комплементарность области легкой цепи (LCDR), содержащиеся в паре аминокислотных последовательностей вариабельной области тяжелой цепи (HCVR) и вариабельной области легкой цепи (LCVR), содержащей аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 2/10, и второе антитело к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащий три HCDR и три LCDR, содержащиеся в паре аминокислотных последовательностей HCVR и LCVR, содержащей аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 22/30, при этом указанная терапевтическая композиция облегчает по меньшей мере один симптом инфекции SARS-CoV-2 в случае ее введения группе серонегативных субъектов быстрее по сравнению с контрольной группой серопозитивных субъектов.

[0032] В одном аспекте в настоящем описании предложен способ улучшения одного или более клинических параметров при инфицировании SARS-CoV-2, включающий введение терапевтической композиции субъекту, инфицированному SARS-CoV-2, причем

терапевтическая композиция содержит первое антитело к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащий три определяющих комплементарность области тяжелой цепи (HCDR) и три определяющих комплементарность области легкой цепи (LCDR), содержащиеся в паре аминокислотных последовательностей вариабельной области тяжелой цепи (HCVR) и вариабельной области легкой цепи (LCVR), содержащей аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 2/10, и второе антитело к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащий три области HCDR, и три области LCDR, содержащиеся в паре аминокислотных последовательностей HCVR и LCVR, содержащей аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 22/30, при этом указанная терапевтическая композиция снижает вирусную нагрузку в течение 7 дней после введения (день 7) группе субъектов по сравнению с днем введения (день 0).

[0033] В некоторых вариантах осуществления средневзвешенное по времени изменение вирусной нагрузки в носоглотке (NP) относительно исходного показателя на день 7 в группе серонегативных субъектов было на по меньшей мере 0,86 log10 копий/мл больше ($p < 0,0001$) у пациентов, получавших 0,6 г первого антитела к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 и 0,6 г второго антитела к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2, по сравнению с контрольной группой субъектов, получавших плацебо.

[0034] В некоторых вариантах осуществления изменение вирусной нагрузки в носоглотке (NP) относительно исходного показателя на день 7 в группе серонегативных субъектов было на по меньшей мере 1,04 log10 копий/мл больше ($p < 0,0001$) у пациентов, получавших 1,2 г первого антитела к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 и 1,2 г второго антитела к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2, по сравнению с контрольной группой субъектов, получавших плацебо.

[0035] В некоторых вариантах осуществления среднее изменение вирусной нагрузки в носоглотке (NP) относительно исходного показателя на день 7 в группе субъектов было на по меньшей мере 0,71 log10 копий/мл больше ($p < 0,0001$) у пациентов, получавших 0,6 г первого антитела к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 и 0,6 г второго антитела к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2, по сравнению с контрольной группой субъектов, получавших плацебо.

[0036] В некоторых вариантах осуществления среднее изменение вирусной нагрузки в носоглотке (NP) относительно исходного показателя на день 7 в группе субъектов было на 0,86 log10 копий/мл больше ($p < 0,0001$) у пациентов, получавших 1,2 г первого антитела к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 и 1,2 г второго антитела к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2, по сравнению с контрольной группой субъектов, получавших плацебо.

[0037] В одном аспекте в настоящем описании предложен способ улучшения одного или более клинических параметров при инфицировании SARS-CoV-2, включающий введение терапевтической композиции субъекту, инфицированному SARS-CoV-2, причем терапевтическая композиция содержит первое антитело к шиповидному гликопротеину

SARS-CoV-2 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащий три определяющих комплементарность области тяжелой цепи (HCDR) и три определяющих комплементарность области легкой цепи (LCDR), содержащиеся в паре аминокислотных последовательностей вариабельной области тяжелой цепи (HCVR) и вариабельной области легкой цепи (LCVR), содержащей аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 2/10, и второе антитело к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащий три области HCDR, и три области LCDR, содержащиеся в паре аминокислотных последовательностей HCVR и LCVR, содержащей аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 22/30, при этом указанная терапевтическая композиция снижает вирусную нагрузку в группе субъектов.

[0038] В некоторых вариантах осуществления способов, описанных выше или в настоящем документе, введение указанной терапевтической композиции включает введение 0,6 г первого антитела к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 и 0,6 г второго антитела к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2, и при этом указанное введение обеспечивает среднее снижение вирусной нагрузки на день 7 после введения по сравнению с исходной вирусной нагрузкой, измеренной в день 0 перед введением, на по меньшей мере 3,00 log10 копий/мл. В некоторых случаях указанное снижение составляет по меньшей мере 3,50 log10 копий/мл. В некоторых случаях указанное снижение составляет по меньшей мере 3,90 log10 копий/мл.

[0039] В некоторых вариантах осуществления введение указанной терапевтической композиции включает введение 1,2 г первого антитела к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 и 1,2 г второго антитела к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2, и при этом указанное введение обеспечивает среднее снижение вирусной нагрузки на день 7 после введения по сравнению с исходной вирусной нагрузкой, измеренной в день 0 перед введением, на по меньшей мере 3,50 log10 копий/мл. В некоторых случаях указанное снижение составляет по меньшей мере 3,75 log10 копий/мл. В некоторых случаях указанное снижение составляет по меньшей мере 4,09 log10 копий/мл.

[0040] В одном аспекте в настоящем описании предложен способ улучшения одного или более клинических параметров при инфицировании SARS-CoV-2, включающий введение терапевтической композиции субъекту, инфицированному SARS-CoV-2, причем терапевтическая композиция содержит первое антитело к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащий три определяющих комплементарность области тяжелой цепи (HCDR) и три определяющих комплементарность области легкой цепи (LCDR), содержащиеся в паре аминокислотных последовательностей вариабельной области тяжелой цепи (HCVR) и вариабельной области легкой цепи (LCVR), содержащей аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 2/10, и второе антитело к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащий три HCDR и три LCDR, содержащиеся в паре аминокислотных последовательностей HCVR и LCVR, содержащей аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 22/30, при этом указанная терапевтическая композиция

сокращает время до ослабления симптомов (определяется как время, когда симптомы становятся слабыми или исчезают) в среднем до 4 дней в группе субъектов, получавших 0,6 г первого антитела к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 и 0,6 г второго антитела к шиповидному гликопротеину SARS-CoV- 2 или 1,2 г первого антитела к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 и 1,2 г второго антитела к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2, по сравнению с контрольной группой субъектов, получавших плацебо. В некоторых вариантах осуществления субъект и/или группа субъектов, включающая в себя субъектов, не госпитализированы в связи с COVID-19.

[0041] В любой из различных способов, описанных выше или в настоящем документе, может быть внесено изменение, включающее (i) антигенсвязывающие молекулы или антитела (и антигенсвязывающие фрагменты) для применения в способе лечения и/или профилактики инфекций SARS-CoV-2 и/или COVID-19 и/или для лечения, профилактики и уменьшения тяжести или развития инфекции SARS-CoV-2 и/или COVID-19 или их симптомов, или (ii) применение антигенсвязывающих молекул или антител (и антигенсвязывающих фрагментов) в производстве лекарственного средства для лечения и/или профилактики инфекций SARS-CoV-2 и/или COVID-19 и/или для лечения, профилактики и уменьшения тяжести или развития инфекции SARS-CoV-2 и/или COVID-19 и/или их симптомов. В частности, настоящее описание включает применение антигенсвязывающих молекул, которые связывают поверхностный белок SARS-CoV-2, включающих антитела к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 или их антигенсвязывающие фрагменты, описанные в настоящем документе, для профилактики и лечения инфекций SARS-CoV-2 и COVID-19 и/или для лечения, профилактики и уменьшения тяжести или развития инфекции SARS-CoV-2 и/или COVID-19 или их симптомов. Настоящее описание также включает применение антигенсвязывающих молекул, которые связывают поверхностный белок SARS-CoV-2, включающих антитела к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 или их антигенсвязывающие фрагменты, описанные в настоящем документе, в производстве лекарственного средства для профилактики и лечения инфекций SARS-CoV-2 и COVID-19 и/или для лечения, профилактики и уменьшения тяжести или развития инфекции SARS-CoV-2 и/или COVID-19. В тех случаях, когда способы обсуждаются в настоящем документе со ссылкой на комбинацию двух антител к шиповидному белку SARS-CoV-2, указанные комбинации включают применение первого указанного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента в производстве лекарственного средства для применения в комбинации со вторым указанным антителом или его антигенсвязывающим фрагментом (или третьим, или четвертым и т. п. указанным антителом или его антигенсвязывающим фрагментом), а также применение второго указанного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента (или третьего или четвертого и т. п. указанного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента) в производстве лекарственного средства для применения в комбинации с первым указанным антителом.

[0042] В различных вариантах реализации любые из признаков или компонентов

вариантов реализации, обсуждаемых выше или в настоящем документе, можно комбинировать, и такие комбинации входят в рамки настоящего изобретения. Любое конкретное значение, обсуждаемое выше или далее в настоящем документе, можно комбинировать с другим связанным значением, обсуждаемым выше или далее в настоящем документе, для приведения диапазона, в котором указанные значения представляют собой верхний и нижний пределы диапазона, и такие диапазоны включены в объем настоящего изобретения.

[0043] Другие варианты реализации будут очевидны из обзора следующего подробного описания изобретения.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0044] На **ФИГ. 1А** и **ФИГ. 1В** представлен обзор плана исследования, оценивающего профилактическую эффективность антител к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 в модели инфекции SARS-CoV-2 у макаки-резуса (ФИГ. 1А) и влияние профилактического применения антител к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 на вирусную геномную РНК (гРНК) и субгеномную РНК (егРНК) в мазках из носоглотки и бронхоальвеолярной лаважной (BAL) жидкости (ФИГ. 1В).

[0045] На **ФИГ. 2А**, **ФИГ. 2В**, **ФИГ. 2С** и **ФИГ. 2D** представлен обзор плана исследования, оценивающего профилактическую и терапевтическую эффективность антител к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 в модели инфекции SARS-CoV-2 у макаки-резуса (ФИГ. 2А), влияние профилактического применения антитела к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 на вирусную гРНК и егРНК в мазках из носоглотки и мазках со слизистой оболочки полости рта (ФИГ. 2В), влияние терапевтического применения антитела к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 на вирусную гРНК и егРНК в мазках из носоглотки и мазках со слизистой оболочки полости рта (ФИГ. 2С) и репрезентативные изображения, полученные при гистопатологических исследованиях легких у животных, получавших лечение и плацебо (ФИГ. 2D).

[0046] На **ФИГ. 3А** и **ФИГ. 3В** представлены результаты анализа РНК-последовательности вирусной РНК из исследования, представленного на ФИГ. 2А-2D. На ФИГ. 3А представлены частоты всех изменений в аминокислотах, идентифицированных в шиповидном белке во всех вирусных последовательностях; каждая точка представляет частоту соответствующего изменения в аминокислотах в конкретной пробе вируса, а сами пробы сгруппированы на основании схемы лечения, изотипического контроля (плацебо), терапевтических антител, вводимых до (профилактически) или после (терапевтически) провокационного введения вируса. На ФИГ. 3В представлена подробная геномная информация обо всех изменениях в аминокислотах, идентифицированных в последовательности шиповидного белка во всех пробах; для каждой пробы вычисляли частоту всех мутаций, и эти частоты показаны как процентное содержание от вирусной популяции, включая изменение аминокислоты в исходном вирусе, или как диапазон частот, выраженных в процентах (от самого низкого до наивысшего процентного содержания), в вирусных популяциях, выделенных у субъектов из группы плацебо, профилактической и

терапевтической групп.

[0047] На **ФИГ. 4А, ФИГ. 4В и ФИГ. 4С** представлен обзор плана исследования, оценивающего терапевтическую и профилактическую эффективность антител к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 в модели инфекции SARS-CoV-2 у сирийского золотистого хомячка (ФИГ. 4А), влияние лечения или профилактики посредством антитела к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 на потерю массы (ФИГ. 4В) и влияние терапевтического применения антитела к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 на уровни гРНК и егРНК в легких.

[0048] На **ФИГ. 5** представлен обзор плана исследования, описанный в примере 2.

[0049] На **ФИГ. 6** представлена схема распределения участников исследования, демонстрирующая отбор, рандомизацию и обработку субъектов в исследовании, описанном в примере 2.

[0050] На **ФИГ. 7** представлена взаимосвязь между исходным уровнем антител в сыворотке и исходной вирусной нагрузкой в группе плацебо, для исследования, описанного в примере 2.

[0051] На **ФИГ. 8** представлена вирусная нагрузка с течением времени в группе плацебо на основании исходного уровня антител в сыворотке для исследования, описанного в примере 2.

[0052] На **ФИГ. 9** представлена доля пациентов в группе плацебо, с $\geq$ 1 непосредственным обращением за медицинской помощью (MAV) в связи с Covid-19 на день 29 для исследования, описанного в примере 2.

[0053] На **ФИГ. 10А** и **ФИГ. 10В** представлено средневзвешенное по времени (TWA) изменение суточной вирусной нагрузки относительно исходного показателя (log_{10} копий/мл) при лечении REGEN-COV (форест-диаграммы) для исследования, описанного в примере 2.

[0054] На **ФИГ. 11** представлено средневзвешенное по времени (TWA) изменение суточной вирусной нагрузки относительно исходного показателя (log10 копий/мл) при лечении REGEN-COV (графики) для исследования, описанного в примере 2. Показано изменение средней вирусной нагрузки (в log10 копий на миллилитр) относительно исходного показателя при каждом посещении в день 7 по всей группе (модифицированная группа полного анализа, из которой исключали пациентов с отрицательными тестами на коронавирус-2 тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2) по данным качественной полимеразной цепной реакции с обратной транскриптазой на исходном уровне) и в группах, определенных в соответствии с исходным уровнем антител и исходной вирусной нагрузкой. столбцы на панели С указывают на стандартную ошибку. Нижний предел обнаружения (пунктирная линия) составляет 714 копий на миллилитр (2,85 log10 копий на миллилитр). в/в - внутривенно; SE - стандартная ошибка.

[0055] На **ФИГ. 12** представлено время достижения устойчивого отрицательного RT-qPCR в группах с разбивкой по исходному показателю вирусной нагрузки для исследования, описанного в примере 2.

ИЗМЕНЕННАЯ СТРАНИЦА

[0056] На **ФИГ. 13** представлена доля пациентов с высокой вирусной нагрузкой при каждом посещении для исследования, описанного в примере 2.

[0057] На **ФИГ. 14A, ФИГ. 14B** и **ФИГ. 14C** представлена доля пациентов, обращавшихся за медицинской помощью (MAV) в связи с Covid-19, для исследования, описанного в примере 2.

[0058] На **ФИГ. 15A, ФИГ. 15B** и ФИГ. 15C представлена вирусная нагрузка на 29 день у пациентов с ≥ 1 обращением за медицинской помощью (MAV) в связи с Covid-19 и без таких обращений для исследования, описанного в примере 2.

[0059] На **ФИГ. 16** показано, что серонегативные пациенты (n=217) имели гораздо более высокие вирусные нагрузки, чем пациенты, у которых уже выработались собственные антитела (серопозитивные) к SARS-CoV-2 ко времени рандомизации.

[0060] На **ФИГ. 17** показано, что среди госпитализированных пациентов с COVID-19, находящихся на кислородной поддержке с низким расходом, серопозитивные пациенты имели более низкую кумулятивную частоту летальных исходов или подключения к искусственной вентиляции легких по сравнению с серонегативными пациентами.

[0061] На **ФИГ. 18** представлены клинические исходы в когорте 1 с разбивкой по серологическому статусу и вирусной нагрузке. Клинические исходы были хуже у тех пациентов, которые на исходном уровне были серонегативными или имели на исходном уровне высокую вирусную нагрузку.

[0062] На **ФИГ. 19** представлен план исследования без перерывов между фазами 1/2/3 для госпитализированных пациентов с COVID-19.

[0063] На **ФИГ. 20** представлено количество пациентов, которые являются серонегативными, серопозитивными или имеют пограничные результаты или отсутствующие данные («другие»), в группе полного анализа (FAS), модифицированной группе полного анализа (mFAS), группе с вирусными нагрузками > 10^6 или группе с вирусными нагрузками > 10^7.

[0064] На **ФИГ. 21** представлена средняя вирусная нагрузка у серонегативных пациентов (кружки), серопозитивных пациентов (квадраты) и других пациентов (с пограничными результатами или отсутствующими данными; треугольники). TWA, средневзвешенное по времени; ДИ - доверительный интервал.

[0065] На **ФИГ. 22** представлена средняя вирусная нагрузка у пациентов, которым внутривенно вводили плацебо (кружки), вводили 1,2 г mAb10933+1,2 г mAb10987 (всего 2,4 г; квадраты) или вводили 4 г mAb10933+4 г mAb10987 (всего 8 г; треугольники).

[0066] На **ФИГ. 23** представлена средняя вирусная нагрузка относительно исходного показателя у пациентов, которым внутривенно вводили плацебо (кружки), вводили 1,2 г mAb10933+1,2 г mAb10987 (всего 2,4 г; квадраты) или вводили 4 г mAb10933+4 г mAb10987 (всего 8 г; треугольники). На графиках пациенты разделены по вирусной нагрузке: > 10^4 копий/мл, > 10^5 копий/мл, > 10^6 копий/мл и > 10^7 копий/мл.

[0067] На **ФИГ. 24** представлена средняя вирусная нагрузка с течением времени у пациентов, которым внутривенно вводили плацебо (кружки), вводили 1,2 г mAb10933+1,2

г mAb10987 (всего 2,4 г; квадраты) или вводили 4 г mAb10933+4 г mAb10987 (всего 8 г; треугольники). На графиках пациенты разделены по исходному показателю вирусной нагрузки: > 10^4 копий/мл, > 10^5 копий/мл, > 10^6 копий/мл и > 10^7 копий/мл.

[0068] На **ФИГ. 25** представлена средняя вирусная нагрузка с течением времени у серонегативных или серопозитивных пациентов, которым внутривенно вводили плацебо (кружки), вводили 1,2 г mAb10933+1,2 г mAb10987 (всего 2,4 г; квадраты) или вводили 4 г mAb10933+4 г mAb10987 (всего 8 г; треугольники). На графиках пациенты разделены по серологическому статусу и виду клинического исследования: 2066 (исследование госпитализированных пациентов; пример 1) и 2067 (исследование амбулаторных пациентов; пример 2).

[0069] На **ФИГ. 26** представлена средняя вирусная нагрузка относительно исходного показателя у пациентов, которым внутривенно вводили плацебо (кружки), вводили 1,2 г mAb10933+1,2 г mAb10987 (всего 2,4 г; квадраты) или вводили 4 г mAb10933+4 г mAb10987 (всего 8 г; треугольники). На графиках пациенты разделены по серологическому статусу и виду клинического исследования: 2066 (исследование госпитализированных пациентов; пример 1) и 2067 (исследование амбулаторных пациентов; пример 2).

[0070] На **ФИГ. 27** представлена средняя вирусная нагрузка с течением времени у пациентов, которым внутривенно вводили плацебо (кружки), вводили 1,2 г mAb10933+1,2 г mAb10987 (всего 2,4 г; квадраты) или вводили 4 г mAb10933+4 г mAb10987 (всего 8 г; треугольники). На графиках пациенты разделены по исходному показателю вирусной нагрузки и виду клинического исследования: 2066 (исследование госпитализированных пациентов; пример 1) и 2067 (исследование амбулаторных пациентов; пример 2).

[0071] На **ФИГ. 28** представлена средняя вирусная нагрузка относительно исходного показателя у пациентов, которым внутривенно вводили плацебо (кружки), вводили 1,2 г mAb10933+1,2 г mAb10987 (всего 2,4 г; квадраты) или вводили 4 г mAb10933+4 г mAb10987 (всего 8 г; треугольники). На графиках пациенты разделены по исходному показателю вирусной нагрузки и виду клинического исследования: 2066 (исследование госпитализированных пациентов; пример 1) и 2067 (исследование амбулаторных пациентов; пример 2).

[0072] На **ФИГ. 29** представлен % нейтрализации псевдотипированного вируса везикулярного стоматита (VSV), экспрессирующего вариант B.1.1.7 SARS-CoV-2 (также называемого «британским вариантом»), посредством только mAb10933 (REGN10933), только mAb10987 (REGN10987) и комбинацией mAb10933+mAb10987 (REGN10933+REGN10987). Антитела, взятые как отдельно, так и в комбинации нейтрализуют вирус.

[0073] На **ФИГ. 30** представлена недельная вирусная нагрузка для субъектов с характерными симптомами (закрашенные символы) и бессимптомных субъектов (незакрашенные символы), разбитых на две экспериментальные группы: плацебо и mAb10933+mAb10987 (также в совокупности называемая REGEN-COV™). По оценкам, осуществляемым посредством измерения вирусной нагрузки, инфекции в группе,

получавшей REGEN-COV™, длились не более 1 недели, тогда как в группе плацебо примерно в 40% случаев инфекции длились 3-4 недели.

[0074] На **ФИГ. 31** представлена схема исследования в фазе 3 для негоспитализированных пациентов, получавших REGEN-COV или плацебо.

[0075] На **ФИГ. 32** представлено изменение в когорте фазы 3, состоящее в том, что испытание включало дозы 2400 мг и 1200 мг.

На **ФИГ. 33** представлена клиническая эффективность REGEN-COV, сравниваются эффекты лечения в группе плацебо и экспериментальных группах, получавших внутривенные дозы 2400 мг и 1200 мг. Лечение привело к значительному снижению числа

[0076] госпитализаций в связи с COVID-19 или смертей от всех причин и длительности симптомов, также при двух уровнях дозы наблюдался аналогичный эффект лечения (более высокая достоверность в точечных оценках для дозы 2400 мг была обусловлена более большим размером явления).

[0077] На **ФИГ. 34** представлены исходные демографические показатели в мFAS когорты 1 фазы 3 (пациенты ≥ 18 лет с положительными ПЦР на SARS-COV-2 в исходный момент времени, имеющие ≥ 1 фактора риска развития тяжелых форм COVID-19), включающей амбулаторных пациентов, получавших 8000 мг REGEN-COV, 2400 мг REGEN-COV, 1200 мг REGEN-COV или плацебо (PBO). Пациенты фазы 3 имели более высокие исходные показатели вирусной нагрузки и более высокие исходные показатели серонегативной реакции, чем пациенты из группы высокого риска в фазе 1/2.

[0078] На **ФИГ. 35** показана кривая Каплана - Мейера для времени госпитализации в связи с COVID-19 или смерти от всех причин на 29 день после введения 1200 мг mAb10933+1200 мг mAb10987 (внутривенно) для субъектов с ≥ 1 фактором риска развития тяжелых форм COVID-19. Риск госпитализации в связи с COVID-19 или смерти от всех причин во всей модифицированной группе полного анализа (mFAS) снизился на 71% по сравнению с группой плацебо.

[0079] На **ФИГ. 36** представлена кривая Каплана - Мейера для времени госпитализации в связи с COVID-19 или смерти от всех причин на 29 день после введения 600 мг mAb10933+600 мг mAb10987 (внутривенно) для субъектов с ≥ 1 фактором риска развития тяжелых форм COVID-19. Риск госпитализации в связи с COVID-19 или смерти от всех причин во всей модифицированной группе полного анализа (mFAS) снизился на 71% по сравнению с группой плацебо.

[0080] На **ФИГ. 37** представлено количество госпитализаций в связи с COVID-19 или случаев смерти от всех причин на 29 день после введения 1200 мг mAb10933+1200 мг mAb10987 (внутривенно) или 600 мг mAb10933+600 мг mAb10987 (внутривенно) для субъектов с ≥ 1 фактором риска развития тяжелых форм COVID-19. Результаты в двух экспериментальных группах согласовывались между собой.

[0081] На **ФИГ. 38** представлена кривая Каплана - Мейера для времени до разрешения симптомов, согласующихся с инфицированием COVID-19 пациентов с ≥ 1 фактором риска развития тяжелых форм COVID-19. HR: отношение рисков. Медианное

время до разрешения симптомов составляло 14 дней в группе плацебо, и 10 дней в каждой из экспериментальных групп, получавших 1,2 г и 2,4 г.

[0082] На **ФИГ. 39** представлено время до разрешения симптомов у амбулаторных пациентов с ≥ 1 фактором риска развития тяжелых форм COVID-19. Улучшение времени до разрешения симптомов согласовывалось между популяцией модифицированной группы полного анализа (mFAS) и группой с высокими исходными показателями вирусной нагрузки и серонегативной реакции.

[0083] На **ФИГ. 40** представлены серьезные нежелательные явления (СНЯ) и нежелательные явления, представляющие особый интерес (НЯОИ), у амбулаторных пациентов из когорты 1 фазы 3, которым внутривенно вводили 1200 мг REGEN-COV, 2400 мг REGEN-COV, 8000 мг REGEN-COV или плацебо (PBO). Безопасность во всех экспериментальных группах была на приемлемом уровне, серьезных проблем с безопасностью выявлено не было. В частности, СНЯ и НЯОИ чаще наблюдались в группе плацебо, чем в какой-либо из экспериментальных групп, получавших REGEN-COV, также не выявлен дисбаланс в отношении безопасности между группами, получавшими REGEN-COV в различных дозах, не было выявлено каких-либо проблем с безопасностью в лабораторных тестах безопасности (химия, гематология), в группе плацебо у большего числа пациентов возникали связанные с лечением нежелательные явления (СЛНЯ) со смертельным исходом, чем в какой-либо из экспериментальных групп, получавших REGEN-COV, и очень небольшое число пациентов в группах, получавших REGEN-COV в различных дозах, испытывали НЯОИ, обусловленные инфузионными реакциями (IRR) и реакциями гиперчувствительности.

[0084] На **ФИГ. 41** представлены серьезные нежелательные явления (СНЯ) у амбулаторных пациентов из когорты 1 фазы 3, которым внутривенно вводили 1200 мг REGEN-COV, 2400 мг REGEN-COV, 8000 мг REGEN-COV или плацебо (PBO), возникавшие у > 1 пациента в любой из экспериментальных групп. СНЯ чаще возникали в группе плацебо, чем в какой-либо из экспериментальных групп, получавших REGEN-COV в различных дозах, чаще всего сообщаемые явления соответствовали случаям инфицирования COVID-19 и связанными с этими осложнениями, а более низкая частота явлений в группах, получавших REGEN-COV в различных дозах, соответствовала благоприятному для лечения эффекту.

[0085] На **ФИГ. 42** представлены нежелательные явления, представляющие особый интерес (НЯОИ) (например, инфузионные реакции или реакции гиперчувствительности), у амбулаторных пациентов из когорты 1 фазы 3, которым внутривенно вводили 1200 мг REGEN-COV, 2400 мг REGEN-COV, 8000 мг REGEN-COV или плацебо (PBO), возникавшие у > 1 пациента в любой из экспериментальных групп. Частота возникновения инфузионных реакций и реакций гиперчувствительности была низкой в группах всех доз.

[0086] На **ФИГ. 43** представлено изменение вирусной нагрузки относительно исходного показателя (в log10 копий/мл) в день 7 после лечения mAb10933 и mAb10987 у амбулаторных пациентов с 1 или более факторами риска развития тяжелых форм COVID-

19.

[0087] На **ФИГ. 44** представлено изменение вирусной нагрузки относительно исходного показателя (в log10 копий/мл) в день 7 после лечения mAb10933 и mAb10987 у амбулаторных пациентов с 1 или более факторами риска развития тяжелых форм COVID-19. N: количество субъектов; CO: стандартное отклонение; D7: день 7; mFAS: модифицированная группа полного анализа; PA6: изменение 6 протокола, которое изменяет протокол клинического исследования, исключая из него дозу 8 г и вводя дозу 1,2 г.

[0088] На **ФИГ. 45** представлены демографические и исходные показатели серонегативных пациентов, получающих внутривенные дозы (серонегативная группа mFAS). Группы были хорошо сбалансированы.

На **ФИГ. 46** представлены демографические и исходные показатели серонегативных

[0089] пациентов, получающих подкожные дозы (серонегативная группа mFAS). Группы были хорошо сбалансированы.

[0090] На **ФИГ. 47** представлено рассчитанное методом наименьших квадратов среднее изменение относительно исходного показателя вирусной нагрузки у пациентов, получавших mAb10933+mAb10987 внутривенно (в/в) или подкожно (п/к), с течением времени.

[0091] На **ФИГ. 48** представлено изменение относительно исходного показателя вирусной нагрузки в исследовании 2067 (пример 2; амбулаторные пациенты), фаза 1/2 и фаза 3 и в исследовании 20145 (пример 7; диапазон доз - результаты) у серонегативных пациентов. Изменение относительно исходного показателя вирусной нагрузки было сопоставимо между исследованиями.

[0092] На **ФИГ. 49** представлены данные по безопасности для клинического исследования, описанного в примере 7. Все экспериментальные группы хорошо переносили терапию, каких-либо признаков проблем с безопасностью выявлено не было.

[0093] На **ФИГ. 50** представлены связанные с лечением нежелательные явления среди пациентов, получавших подкожные дозы, в клиническом исследовании, описанном в примере 7. Все дозы хорошо переносились, наблюдалось лишь небольшое число связанных с лечением нежелательных явлений. Среди этих наблюдаемых явлений серьезных выявлено не было.

[0094] На **ФИГ. 51** представлено сравнение между клиническим испытанием, описанным в примере 2 («группа анализа 2067») и клиническим испытанием, описанным в примере 7 («группа анализа 20145»). Данные исследования 2067 представлены как до, так и после изменения доз, получаемых в группах, с 2400 мг и 8000 мг на 1200 мг и 2400 мг (исходная Ph3 и измененная Ph3 соответственно). Анализ изменения вирусной нагрузки от исходного показателя до дня 7 (в log10 копий/мл) показал аналогичное снижение вирусной нагрузки до и после изменения и для всех доз.

[0095] На **ФИГ. 52** представлена средняя вирусная нагрузка для пациентов с исходами «госпитализация/смерть» и без исходов «госпитализация/смерть». На графике «перед PA 6» показана вирусная нагрузка у пациентов, получавших плацебо (PBO), 2,4 г

REGEN-COV или 8,0 г REGEN-COV. На графике «РА6 или позже» показана вирусная нагрузка у пациентов, получавших PBO, 1,2 г REGEN-COV или 2,4 г REGEN-COV.

[0096] На **ФИГ. 53** представлены спагетти-графики вирусной нагрузки для отдельных пациентов с исходами «госпитализация/смерть» и без исходов «госпитализация/смерть» (плацебо, 1,2 г REGEN-COV и 2,4 г REGEN-COV).

[0097] На **ФИГ. 54** представлены спагетти-графики вирусной нагрузки для отдельных пациентов с исходами «госпитализация/смерть» и без исходов «госпитализация/смерть» (плацебо, 2,4 г REGEN-COV и 8,0 г REGEN-COV).

[0098] На **ФИГ. 55** представлены коробчатые диаграммы вирусной нагрузки на исходном уровне и в день 7 после лечения для пациентов с исходами «госпитализация/смерть» и без исходов «госпитализация/смерть» (плацебо, 1,2 г REGEN-COV и 2,4 г REGEN-COV).

[0099] На **ФИГ. 56** представлены коробчатые диаграммы вирусной нагрузки на исходном уровне и в день 7 после лечения для пациентов с исходами «госпитализация/смерть» и без исходов «госпитализация/смерть» (плацебо, 2,4 г REGEN-COV и 8,0 г REGEN-COV).

[0100] На **ФИГ. 57** представлен обзор клинического исследования, описанного в примере 7.

[0101] На **ФИГ. 58** представлено изменение вирусной нагрузки на день 7 после лечения у всех пациентов, серонегативных пациентов и серопозитивных пациентов с разбивкой на пациентов, затронутых связанными с COVID-19 явлениями, и пациентов, не затронутых такими явлениями. Пациенты, затронутые явлением и получавшие плацебо, имели более высокий исходный показатель вирусной нагрузки и процесс выведения вируса протекал у них медленнее, в то же время серопозитивные пациенты, затронутые явлениями, имели такие же высокие исходные уровни вирусной нагрузки и замедленное выведение, что, по всей видимости, указывало на неэффективный иммунный ответ.

[0102] На **ФИГ. 59** представлена иерархия для проверки гипотезы в исследовании профилактической терапии фазы 3, описанном в примере 4, и эффект лечения для каждого конечного показателя. REGEN-COV существенно предотвращал инфицирование, изменял характер прогрессирования заболевания и снижал вирусную нагрузку.

[0103] На **ФИГ. 60** представлены конечные показатели симптоматической инфекции в исследовании профилактической терапии фазы 3, описанном в примере 4. REGEN-COV существенно ослаблял симптомы COVID-19 по всем трем характеристикам.

[0104] На **ФИГ. 61** представлена кумулятивная частота возникновения симптоматической инфекции в исследовании профилактической терапии фазы 3, описанном в примере 4. REGEN-COV существенно предотвращал начало симптоматической инфекции, начиная с 1 дня после введения дозы.

[0105] На **ФИГ. 62** представлено начало симптоматической инфекции с разбивкой по неделям в исследовании профилактической терапии фазы 3, описанном в примере 4. REGEN-COV снижал риск симптоматических инфекций на 81% в целом, на 72% в первую

неделю и на 93% в недели 2-4.

[0106] На **ФИГ. 63** показано, что REGEN-COV существенно снижал продолжительность симптоматической инфекции в неделях в исследовании профилактической терапии фазы 3, описанном в примере 4.

[0107] На **ФИГ. 64** показано, что REGEN-COV существенно снижал продолжительность симптоматической инфекции в неделях в исследовании профилактической терапии фазы 3, описанном в примере 4.

[0108] На **ФИГ. 65** показано, что REGEN-COV существенно снижал общую продолжительность инфекции в неделях в исследовании профилактической терапии фазы 3, описанном в примере 4.

На **ФИГ. 66** представлена иерархия для проверки гипотезы в исследовании превентивной терапии фазы 3, описанном в примере 4. REGEN-COV существенно предотвращал прогрессирование

[0109] бессимптомной инфекции в заболевание и снижал вирусную нагрузку. Эффект лечения был более сильным после первых трех дней.

[0110] На **ФИГ. 67** представлена средняя вирусная нагрузка с течением времени у бессимптомных пациентов в исследовании превентивной терапии фазы 3, описанном в примере 4 (2069), по сравнению с симптоматическими пациентами в исследовании с измененной фазой 3 по примеру 2 (2067). Лечение REGEN-COV на ранней стадии обеспечивало более значительное снижение вирусной нагрузки с течением времени.

[0111] На **ФИГ. 68** представлены концентрации mAb10933 и mAb10987 в сыворотке с течением времени для сигнальной когорты и когорты для оценки безопасности после однократного введения дозы 1200 мг в исследовании превентивной терапии фазы 3, описанном в примере 4.

[0112] На **ФИГ. 69** показано, что REGEN-COV обладал приемлемым и хорошо переносимым профилем безопасности, в испытании фазы 3 по примеру 4 не было выявлено проблем с безопасностью с серьезными или тяжелыми последствиями.

[0113] На **ФИГ. 70** представлены связанные с лечением нежелательные явления, которые возникали у $\geq$ 2% пациентов из любой экспериментальной группы в испытании фазы 3 по примеру 4.

[0114] На **ФИГ. 71** показано, что серьезные нежелательные явления происходили редко, а у пациентов, получавших REGEN-COV, серьезных нежелательных явлений, связанных с COVID, не возникало.

[0115] На **ФИГ. 72** представлена кумулятивная частота возникновения симптоматической инфекции с разбивкой по дням исследования в клиническом исследовании оценки способности REGEN-COV предотвращать симптомы COVID-19. Подкожное введение REGEN-COV позволило снизить риск симптоматических инфекций SARS-CoV-2 на 81,4%.

[0116] На **ФИГ. 73** представлена кумулятивная частота возникновения симптоматической инфекции с разбивкой по дням исследования в клиническом

исследовании оценки способности REGEN-COV предотвращать симптомы COVID-19. Лечение посредством введения 1200 мг REGEN-COV подкожно (п/к) привело к относительному снижению на 31,5% риска прогрессирования от бессимптомной до симптоматической инфекции за период оценки эффективности (29/100 [29,0%] по сравнению с 44/104 [42,3%] для плацебо; p=0,0380), при этом более выраженный эффект наступал через 3 дня или более после введения REGEN-COV (относительное снижение риска на 76,4%).

[0117] На **ФИГ. 74** представлена средняя вирусная нагрузка с течением времени у пациентов, которые были ПЦР-положительными и серонегативными на исходном уровне в клиническом исследовании, описанном в примере 7.

[0118] На **ФИГ. 75** представлена средняя концентрация общего REGEN-COV в сыворотке после однократного внутривенного (в/в) и подкожного (п/к) введения амбулаторным ПЦР-положительным пациентам, включенным в клиническое исследование, описанное в примере 7.

[0119] На **ФИГ. 76** представлено количество пациентов, отнесенных к различным экспериментальным группам в клиническом исследовании по оценке лечения REGEN-COV негоспитализированных пациентов.

[0120] ФИГ. 77A, ФИГ. 77B и **ФИГ. 77C**: На **ФИГ. 77A** представлена клиническая эффективность внутривенного введения дозы 1200 мг REGEN-COV в отношении риска госпитализации или смерти от всех причин. Лечение значительно снижало риск госпитализации или смерти от всех причин. На **ФИГ. 77A** представлена клиническая эффективность в/в дозы 2400 мг REGEN-COV в отношении риска госпитализации или смерти от всех причин. Лечение значительно снижало риск госпитализации или смерти от всех причин. На **ФИГ. 77C** представлена клиническая эффективность в/в дозы 1200 мг и 2400 мг REGEN-COV в отношении времени до разрешения симптомов. Лечение приводило к уменьшению медианного времени до разрешения симптомов на 4 дня.

[0121] На **ФИГ. 78** представлены демографические и исходные медицинские характеристики пациентов, отнесенных к различным экспериментальным группам в клиническом исследовании, предназначенном для изучения лечения REGEN-COV негоспитализированных пациентов.

[0122] На **ФИГ. 79** представлены эффекты, достигнутые в различных экспериментальных группах, по каждому из конечных показателей клинического исследования фазы 3 у негоспитализированных взрослых пациентов с COVID-19.

[0123] На **ФИГ. 80** представлен обзор серьезных нежелательных явлений и нежелательных явлений, представляющих особый интерес, у пациентов, которым внутривенно вводили 1200 мг REGEN-COV, 2400 мг REGEN-COV, 8000 мг REGEN-COV или плацебо.

[0124] На **ФИГ. 81** представлен схематический обзор плана исследования для оценки лечения REGEN-COV негоспитализированных взрослых пациентов с COVID-19.

[0125] На **ФИГ. 82** представлена вирусная нагрузка с течением времени в группе

плацебо на основании исходного уровня антител в сыворотке.

[0126] ФИГ. 83A, ФИГ. 83B и **ФИГ. 83C**: На **ФИГ. 83A** представлена форест-диаграмма, на которой показаны данные по госпитализации в связи с COVID-19 или смертности от всех причин на день 29 у взрослых негоспитализированных пациентов с одним или более факторами риска развития тяжелых форм COVID-19. На **ФИГ. 83B** эти данные разбиты по факторам риска, определенным протоколом, а на **ФИГ. 83C** эти данные разбиты по другим комбинациям факторов риска.

[0127] ФИГ. 84A и **ФИГ. 84B:** На **ФИГ. 84A** представлена доля пациентов с госпитализацией в связи с COVID-19 или смертью от всех причин в период с дня 4 до дня 29, среди пациентов, получивших внутривенно однократную дозу 1200 мг REGEN-COV. На **ФИГ. 84A** представлена доля пациентов с госпитализацией в связи с COVID-19 или смертью от всех причин в период с дня 4 до дня 29, среди пациентов, получивших внутривенно однократную дозу 2400 мг REGEN-COV.

[0128] На **ФИГ. 85** представлено время до разрешения симптомов у пациентов с 1 или более факторами риска развития тяжелых форм COVID-19, получивших внутривенно 1200 мг REGEN-COV или 2400 мг REGEN-COV.

[0129] ФИГ. 86A, ФИГ. 86B и **ФИГ 86C:** На **ФИГ. 86A** представлена вирусная нагрузка с течением времени у амбулаторных пациентов с 1 или более факторами риска развития тяжелых форм COVID-19, получивших внутривенно 1200 мг REGEN-COV или 2400 мг REGEN-COV. Обе дозы значительно снижали вирусную нагрузку по сравнению с плацебо. На **ФИГ. 86B** представлена вирусная нагрузка с течением времени у этих пациентов с разбивкой на основании исходного уровня антител в сыворотке (серонегативные по сравнению с серопозитивными). На **ФИГ. 86C** представлена вирусная нагрузка с течением времени у этих пациентов с разбивкой по исходному показателю вирусной нагрузки ($> 10^4$ копий/мл, $> 10^5$ копий/мл, $> 10^6$ копий/мл и $> 10^7$ копий/мл).

[0130] На **ФИГ. 87** представлено изменение исходного показателя вирусной нагрузки (в log10 копий/мл) на день 7 у амбулаторных пациентов с 1 или более факторами риска развития тяжелых форм COVID-19, получивших внутривенно 1200 мг REGEN-COV или 2400 мг REGEN-COV.

[0131] ФИГ. 88A, ФИГ. 88B и **ФИГ 88C:** На **ФИГ. 88A** представлена вирусная нагрузка с течением времени у амбулаторных пациентов с 1 или более факторами риска развития тяжелых форм COVID-19, получивших внутривенно 2400 мг REGEN-COV или 8000 мг REGEN-COV. Обе дозы значительно снижали вирусную нагрузку по сравнению с плацебо. На **ФИГ. 88B** представлена вирусная нагрузка с течением времени у этих пациентов с разбивкой на основании исходного уровня антител в сыворотке (серонегативные по сравнению с серопозитивными). На **ФИГ. 88C** представлена вирусная нагрузка с течением времени у этих пациентов с разбивкой по исходному показателю вирусной нагрузки ($> 10^4$ копий/мл, $> 10^5$ копий/мл, $> 10^6$ копий/мл и $> 10^7$ копий/мл).

[0132] На **ФИГ. 89** представлен порядок проведения первичного иерархического анализа, указывающий, в каком порядке следует оценивать первичные и вторичные

конечные показатели.

[0133] На **ФИГ. 90** представлены факторы риска развития тяжелых форм COVID-19, определенные протоколом, в клиническом исследовании по оценке лечения REGEN-COV негоспитализированных пациентов.

[0134] На **ФИГ. 91** представлены демографические и исходные медицинские характеристики пациентов, получающих 8000 мг REGEN-COV или плацебо.

[0135] На **ФИГ. 92** представлена доля пациентов в группе плацебо с по меньшей мере 1 госпитализацией в связи COVID-19 или смертью от всех причин с разбивкой по исходному показателю вирусной нагрузки.

[0136] На **ФИГ. 93** представлена вирусная нагрузка в группе плацебо (с разбивкой по госпитализации/смерти, отсутствию госпитализации/смерти и по исходному уровню антител в сыворотке).

[0137] На **ФИГ. 94** представлена доля пациентов с одной или более госпитализацией в связи COVID-19 и/или смертью от всех причин.

[0138] На **ФИГ. 95** представлена доля пациентов, которые один или более раз непосредственно обращались за медицинской помощью или умерли от всех причин после лечения REGEN-COV.

[0139] На **ФИГ. 96** представлены исходы для пациентов, госпитализированных в ходе клинического исследования амбулаторных пациентов с 1 или более факторами риска развития тяжелых форм COVID-19.

[0140] На **ФИГ. 97** представлена доля пациентов с одной или более госпитализацией в связи с COVID-19, посещениями отделений неотложной помощи или смертью от всех причин у пациентов, получавших 1200 мг REGEN-COV, 2400 мг REGEN-COV или плацебо.

[0141] На **ФИГ. 98** представлена доля пациентов с одной или более госпитализацией в связи с COVID-19 или смертью от всех причин у пациентов, получавших 8000 мг REGEN-COV или плацебо.

[0142] На **ФИГ. 99** представлена доля пациентов с одним или более непосредственными обращением за медицинской помощью в связи с COVID-19 или смертью от всех причин у пациентов, получавших 8000 мг REGEN-COV или плацебо.

[0143] На **ФИГ. 100** представлены связанные с лечением нежелательные явления, приведшие к смерти пациентов, получавших 1200 мг REGEN-COV, 2400 мг REGEN-COV, 8000 мг REGEN-COV или плацебо

[0144] На **ФИГ. 101** представлен обзор связанных с лечением нежелательных явлений и нежелательных явлений, представляющих особый интерес, у пациентов, получавших 1200 мг REGEN-COV, 2400 мг REGEN-COV, 8000 мг REGEN-COV или плацебо.

[0145] На **ФИГ. 102** представлены нежелательные явления, представляющие особый интерес, у пациентов, получавших 1200 мг REGEN-COV, 2400 мг REGEN-COV, 8000 мг REGEN-COV или плацебо, которым потребовалась медицинская помощь в медицинском учреждении.

ИЗМЕНЕННАЯ СТРАНИЦА

[0146] На **ФИГ. 103** представлены средние фармакокинетические параметры mAb10933 и mAb10987 в сыворотке у пациентов, получавших 1200 мг REGEN-COV, 2400 мг REGEN-COV, 8000 мг REGEN-COV или плацебо.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[0147] Перед прочтением описания настоящего изобретения следует понимать, что данное изобретение не ограничивается конкретными описанными методами и экспериментальными условиями, поскольку такие методы и условия могут варьироваться. Следует также понимать, что терминология, применяемая в настоящем документе, служит только для цели описания конкретных вариантов осуществления и не ограничивает объем настоящего изобретения, который может быть ограничен только прилагаемой формулой изобретения.

[0148] Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют общепринятое значение, понятное любому специалисту в области, к которой относится настоящее изобретение. В настоящем документе термин «примерно» при использовании в отношении конкретного приведенного числового значения означает, что фактическое значение может отличаться от приведенного значения не более чем на 1%. Например, в контексте настоящего документа выражение «около 100» включает 99 и 101, и все значения между ними (например, 99,1, 99,2, 99,3, 99,4 и т. д.).

[0149] В настоящем документе также описаны предпочтительные способы и материалы, хотя для практического осуществления или испытания настоящего изобретения могут быть использованы любые способы и материалы, подобные или эквивалентные тем, которые описаны в настоящем документе. Все патенты, заявки и непатентные публикации, упомянутые в настоящем описании, полностью включены в настоящий документ путем ссылки.

Способы профилактики и лечения инфекций SARS-CoV-2 и COVID-19

[0150] В настоящем изобретении предложены способы профилактики и лечения инфекций SARS-CoV-2 и COVID-19 у субъектов, нуждающихся в этом, путем введения антигенсвязывающей молекулы или молекул, которые связывают поверхностный белок SARS-CoV-2, включая антитела к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 или их антигенсвязывающие фрагменты, описанные в настоящем документе. В некоторых случаях субъект представляет собой госпитализированного пациента с COVID-19. В некоторых случаях субъект является приходящим пациентом (например, амбулаторным пациентом) с положительным тестом на инфекцию SARS-CoV-2. В некоторых случаях субъект является пациентом-человеком с лабораторно подтвержденным SARS-CoV-2 и одним или более симптомами COVID-19, такими как лихорадка, кашель или одышка. В некоторых случаях субъект представляет собой (a) пациента-человека с COVID-19, нуждающегося в кислородной поддержке с низким расходом; (b) пациента-человека с COVID-19, нуждающегося в высокоинтенсивной кислородной терапии, но не находящегося на искусственной вентиляции легких; или (c) пациента-человека с COVID-19, нуждающегося в искусственной вентиляции легких. В некоторых случаях субъект представляет собой

негоспитализированного человека с симптомами COVID-19. В некоторых случаях субъект является неинфицированным человеком, например неинфицированным человеком, который находится в группе, подверженной высокому риску воздействия (например, группе медицинских работников или непосредственно принимающих пациентов медработников), или неинфицированным человеком, находящимся в тесном контакте с субъектом, который инфицирован SARS-CoV-2 (например, с соседом по квартире или членом семьи, который был инфицирован COVID-19. В некоторых случаях субъект подвержен высокому риску осложнений от COVID-19 или с более высокой вероятностью может быть инфицирован SARS-CoV-2, сюда относятся, например, пожилые люди, люди с иммунной недостаточностью и люди, которые часто не реагируют должным образом на вакцины. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предложены способы лечения, профилактики и снижения тяжести или прогрессирования инфекции SARS-CoV-2 и/или COVID-19.

[0151] Настоящее изобретение также включает применение антигенсвязывающих молекул, которые связывают поверхностный белок SARS-CoV-2, включающих антитела к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 или их антигенсвязывающие фрагменты, описанные в настоящем документе, для профилактики и лечения инфекций SARS-CoV-2 и COVID-19 и/или для лечения, профилактики и уменьшения тяжести или развития инфекции SARS-CoV-2 и/или COVID-19 или их симптомов. Настоящее изобретение также включает применение антигенсвязывающих молекул, которые связывают поверхностный белок SARS-CoV-2, включающих антитела к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 или их антигенсвязывающие фрагменты, описанные в настоящем документе, в производстве лекарственного средства для профилактики и лечения инфекций SARS-CoV-2 и COVID-19 и/или для лечения, профилактики и уменьшения тяжести или развития инфекции SARS-CoV-2 и/или COVID-19. В тех случаях, когда способы обсуждаются в настоящем документе со ссылкой на комбинацию двух антител к шиповидному белку SARS-CoV-2, указанные комбинации включают применение первого указанного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента в производстве лекарственного средства для применения в комбинации со вторым указанным антителом или его антигенсвязывающим фрагментом, а также применение второго указанного антитела или его антигенсвязывающего фрагмента в производстве лекарственного средства для применения в комбинации с первым указанным антителом.

[0152] Используемый в настоящем документе термин «терапевтический или профилактический агент» (например, антитело к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2), который «предотвращает» возникновение расстройства или установление состояния, относится к соединению, которое в статистической выборке уменьшает возникновение расстройства или установление состояния в выборке пролеченных пациентов по сравнению с контрольной выборкой непролеченных пациентов или задерживает начало возникновения расстройства или установления состояния по сравнению с контрольной выборкой непролеченных пациентов. Используемый в настоящем документе термин «лечение»

включает в себя облегчение или устранение состояния после его установления. В любом случае профилактику или лечение можно различать по диагнозу, поставленному врачом или другим поставщиком медицинских услуг, и по предполагаемому результату введения терапевтического или профилактического агента.

[0153] В целом лечение или профилактика заболевания или состояния, как описано в настоящем описании, достигается путем введения одного или более антител к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 или их антигенсвязывающих фрагментов в эффективном количестве. Термин «эффективное количество агента» относится к количеству, эффективному в дозах и в течение периодов времени, необходимых для достижения желаемого терапевтического или профилактического результата. Терапевтически эффективное количество агента настоящего описания может меняться в зависимости от таких факторов, как состояние болезни, возраст, пол и масса тела пациента и от способности агента вызывать желаемый ответ у пациента. Термин «профилактически эффективное количество» относится к количеству, эффективному в дозах и в течение периодов времени, необходимых для достижения желаемого профилактического результата.

[0154] В некоторых вариантах осуществления антитела к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 или их антигенсвязывающие фрагменты могут применяться для лечения, профилактики или уменьшения прогрессирования инфекции SARS-CoV-2 или COVID-19. В некоторых случаях антитела к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 или их антигенсвязывающие фрагменты блокируют взаимодействие рецептор-связывающего домена (RBD) шиповидного белка с ангиотензин-превращающим ферментом 2 (ACE2), что приводит к снижению инфицирующей способности клеток-хозяев. Блокирование проникновения вируса приводит к снижению репликации РНК SARS-CoV-2 и соответствующего выделения вирусов в пораженных тканях. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления антитела к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 или их антигенсвязывающие фрагменты уменьшат выделение вирусов в верхних дыхательных путях. В некоторых вариантах осуществления выделение вирусов измеряют в пробах, отобранных из верхних дыхательных путей у пациентов в период 7-29 дней после начала введения препарата (например, через 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 или 29 дней после начала введения препарата). В некоторых случаях уменьшение выделения вирусов SARS-CoV-2 относительно исходного показателя определяют посредством RT-qPCR в образцах-мазках из носоглотки, назальных пробах или пробах слюны.

[0155] В некоторых случаях антитела к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 или их антигенсвязывающие фрагменты улучшают клиническое состояние пациента (например, пациента, у которого диагностирована инфекция SARS-CoV-2 или COVID-19). В некоторых вариантах осуществления улучшение клинического состояния определяется по 7-балльной порядковой шкале (клиническое состояние варьируется от смерти [1] до «не госпитализирован» [7]), используемой для оценки изменений клинического состояния.

Применение порядковой шкалы, которая включает в себя множество представляющих интерес клинических исходов (например, смерть, искусственная вентиляция легких и т. п.), упорядоченных по своей клинической значимости, является подходящей мерой оценки эффективности в испытаниях, включающих пациентов с COVID-19 в тяжелых и/или критических состояниях. В некоторых случаях введение антител к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 или их антигенсвязывающих фрагментов улучшает клиническое состояние пациента на по меньшей мере 1 балл или 2 балла. В некоторых случаях введение антител к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 или его антигенсвязывающих фрагментов приводит к снижению у таких пациентов уровней смертности, и/или интенсивности применяемой кислородной терапии, и/или увеличению количества дней, в течение которых пациент обходится без аппарата ИВЛ. Как обсуждалось выше, улучшение клинического состояния можно оценить с помощью следующей порядковой шкалы:

[1] смерть;

[2] госпитализация, требующая инвазивной искусственной вентиляции легких или экстракорпоральной мембранной оксигенации (ECMO);

[3] госпитализация, требующая неинвазивной вентиляции легких или устройств, обеспечивающих высокий расход кислорода;

[4] госпитализация, требующая кислородной поддержки;

[5] госпитализация, не требующая кислородной поддержки, но требующая постоянной медицинской помощи

(в связи с COVID-19 или иной причиной);

[6] госпитализация, не требующая кислородной поддержки и больше не требующая постоянной медицинской помощи;

[7] госпитализация не требуется.

[0156] В некоторых случаях субъект после введения антител к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 или их антигенсвязывающих фрагментов менее 5 раз непосредственно обращается за медицинской помощью, участвует в сеансах телемедицины, подвергается госпитализации и/или направляется в блок интенсивной терапии (ICU) в связи с COVID-19. В некоторых случаях субъект в период от 7 до 42 дней (например, от 21 до 42 дней) после введения первой дозы антител к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 или их антигенсвязывающих фрагментов менее 5 раз (например, менее 5 раз, менее 4 раз, менее 3 раз, менее 2 раз или менее 1 раза) непосредственно обращается за медицинской помощью, участвует в сеансах телемедицины, подвергается госпитализации и/или направляется в блок интенсивной терапии (ICU) в связи с COVID-19. В некоторых вариантах осуществления субъект в 29-дневный период после введения первой дозы осуществляет менее 5 обращений в связи с COVID-19. В некоторых случаях субъект менее 4 раз непосредственно обращается за медицинской помощью, участвует в сеансах телемедицины, подвергается госпитализации и/или направляется в блок интенсивной терапии (ICU) в связи с COVID-19. В некоторых

случаях субъект менее 3 раз непосредственно обращается за медицинской помощью, участвует в сеансах телемедицины, подвергается госпитализации и/или направляется в блок интенсивной терапии (ICU) в связи с COVID-19. В некоторых случаях субъект менее 2 раз непосредственно обращается за медицинской помощью, участвует в сеансах телемедицины, подвергается госпитализации и/или направляется в блок интенсивной терапии (ICU) в связи с COVID-19. В некоторых случаях субъект не более 1 раза непосредственно обращается за медицинской помощью, участвует в сеансах телемедицины, подвергается госпитализации и/или направляется в блок интенсивной терапии (ICU) в связи с COVID-19.

[0157] В некоторых случаях тест на SARS-CoV-2 у субъекта после введения антител к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 или их антигенсвязывающих фрагментов в течение периода времени от 2 дней до 3 недель после первого введения терапевтической композиции дает отрицательный результат. В некоторых случаях отрицательный тест на SARS-CoV-2 определяют посредством RT-qPCR в образцах-мазках из носоглотки, назальных пробах или пробах слюны.

[0158] В любом из различных вариантов осуществления, описанных выше или в настоящем документе (например, комбинированное профилактическое или терапевтическое введение mAb10933 и mAb10987), результат введения антитела или антител к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 может представлять собой любое одно или более из следующего:

(a) снижение средневзвешенного по времени выделения вирусов (log_{10} копий/мл) относительно исходного показателя по результатам измерения методом RT-qPCR в мазках из носоглотки (NP);

(b) снижение средневзвешенного по времени выделения вирусов (log_{10} копий/мл) относительно исходного показателя по результатам измерения методом RT-qPCR в мазках из носа;

(c) снижение средневзвешенного по времени выделения вирусов (log10 копий/мл) относительно исходного показателя по результатам измерения методом RT-qPCR в пробах слюны;

(d) улучшение клинического состояния на по меньшей мере 1 пункт по 7-балльной порядковой шкале по сравнению с исходным показателем;

(e) снижение числа непосредственных обращений за медицинской помощью в связи с COVID-19 по сравнению с контрольной группой (непосредственное обращение за медицинской помощью в связи с COVID-19 определяется следующим образом: госпитализация, посещение отделения неотложной помощи (ER), посещение отделения скорой помощи, посещение кабинета врача или сеанс телемедицины, в которых основной причиной посещения является COVID-19);

(f) снижение времени до отрицательного результата RT-qPCR в мазках из носоглотки (NP) без последующего положительного результата RT-qPCR по сравнению с контрольной группой;

(g) снижение частоты госпитализации или продолжительности пребывания в больнице в днях по сравнению с контрольной группой;

(h) снижение частоты направления в ICU или продолжительности пребывания в ICU в днях по сравнению с контрольной группой;

(i) снижение частоты применения искусственной вентиляции легких или времени на искусственной вентиляции легких по сравнению с контрольной группой;

(j) снижение продолжительности симптомов COVID-19 по сравнению с контрольной группой;

(k) снижение времени до отрицательного результата RT-qPCR во всех исследованных пробах без последующего положительного результата RT-qPCR в любых исследованных пробах (в образцах-мазках из носоглотки, мазках из носа или пробах слюны) по сравнению с контрольной группой;

(l) уменьшение частоты последующего развития признаков или симптомов инфекции SARS-CoV-2 (в узком или широком смысле);

(m) снижение средневзвешенной по времени суточной вирусной нагрузки (например, снижение на день 7 на 0,4 или более log10 копий/мл, снижение на день 7 на 0,5 или более log10 копий/мл, или снижение на день 7 на 0,6 или более log10 копий/мл, или снижение на день 11 на 0,5 или более log10 копий/мл, снижение на день 11 на 0,6 или более log10 копий/мл, или снижение на день 11 на 0,7 или более log10 копий/мл; и

(n) снижение средневзвешенной по времени вирусной нагрузки относительно исходного показателя (log10 копий/мл).

[0159] В некоторых вариантах осуществления введение антител к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 может оказывать более сильное влияние на субъектов, в крови которых нет эффективного количества антител к SARS-CoV-2 («серонегативные» субъекты), чем на субъектов, в крови которых присутствует эффективное количество антител к SARS-CoV-2 («серопозитивные» субъекты). В примерах, представленных в настоящем документе, серологический статус (т. е. серонегативный, серопозитивный или неопределенный) определяли путем оценки наличия в сыворотке антител к SARS-CoV-2: антител IgA к шиповидному белку [S1] (тест Euroimmun на IgA), антител IgG к шиповидному белку [S1] (тест Euroimmun на IgG) и антител IgG к белкам нуклеокапсида (тест Abbot на IgG). Участники исследования для анализа были разбиты на группы: серонегативные (все доступные тесты были отрицательными), серопозитивные (хотя бы один из тестов был положительным) или серо-неопределенные (результаты отсутствовали или были неоднозначными). Тест классифицировался как отрицательный, если уровень антител в пробе был ниже нижнего предела количественного определения для конкретного теста. Как описано в данном документе, способы, описанные в настоящем документе, могут оказывать отличное влияние на серонегативных субъектов по сравнению с сопоставимой группой серопозитивных субъектов (например, более большое снижение вирусной нагрузки, более быстрое время ослабления симптомов, меньшее количество непосредственных обращений за медицинской помощью после введения).

Антигенсвязывающие молекулы и антитела к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2

[0160] В способах и вариантах применения настоящего изобретения используются антигенсвязывающие молекулы, которые связывают поверхностный белок SARS-CoV-2. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающие молекулы представляют собой антитела к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 или их антигенсвязывающие фрагменты.

[0161] Аминокислотные и нуклеотидные последовательности вариабельных областей, CDR, и тяжелых и легких цепей типичных антител, которые связываются с шиповидным белком SARS-CoV-2, показаны в таблицах 1 и 2 ниже. Дополнительные аминокислотные и нуклеотидные последовательности вариабельных областей, CDR, и тяжелых, и легких цепей типичных антител и антигенсвязывающие фрагменты, которые связываются с шиповидным белком SARS-CoV-2 и которые могут быть использованы в способах, описанных в настоящем документе, приведены в патенте США № 10,787,501, который полностью включен в настоящий документ путем ссылки.

[0162] Таблица 1. Идентификаторы аминокислотных последовательностей

	SEQ ID NO									
Обозначение антитела	**HCVR**	**HCDR1**	**HCDR2**	**HCDR3**	**LCVR**	**LCDR1**	**LCDR2**	**LCDR3**	**HC**	**LC**
mAb10933	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20
mAb10987	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40
mAb10989	42	44	46	48	50	52	34	54	56	58
mAb10985	73	75	77	79	81	83	85	87	89	91

[0163] Таблица 2. Идентификаторы нуклеотидных последовательностей

	SEQ ID NO									
Обозначение антитела	**HCVR**	**HCDR1**	**HCDR2**	**HCDR3**	**LCVR**	**LCDR1**	**LCDR2**	**LCDR3**	**HC**	**LC**
mAb10933	1	3	5	7	9	11	13	15	17	19
mAb10987	21	23	25	27	29	31	33	35	37	39
mAb10989	41	43	45	47	49	51	33	53	55	57
mAb10985	72	74	76	78	80	82	84	86	88	90

[0164] В различных вариантах осуществления антитело к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 или антигенсвязывающий фрагмент для применения в способах или вариантах применения, описанных в настоящем документе, представляет собой антитело или антигенсвязывающий фрагмент, содержащий шесть CDR (HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3) любого одного или более антител,

перечисленных в таблице 1. В некоторых случаях антитело к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 или антигенсвязывающий фрагмент содержит CDR пары вариабельной области тяжелой цепи (HCVR) и вариабельной области легкой цепи, содержащей аминокислотные последовательности, выбранные из группы, состоящей из SEQ ID NO: 2/10, 22/30, 42/50 и 73/81. Способы и способы идентификации CDR в аминокислотных последовательностях HCVR и LCVR хорошо известны в данной области и могут быть использованы для идентификации CDR в указанных аминокислотных последовательностях HCVR и/или LCVR, раскрытых в данном документе. Иллюстративные способы нумерации, которые могут использоваться для идентификации границ CDR, включают, например, определение по Кабату (Kabat), определение по Чотиа (Chothia) и определение по AbM. В общих чертах, определение по Кабату основано на изменчивости последовательности, определение по Чотиа основано на расположении областей структурной петли, а определение по AbM является компромиссом между подходами по Кабату и по Чотиа. См., например, Kabat, «Sequences of Proteins of Immunological Interest,» National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991); Al-Lazikani *et al.*, J Mol Biol *273*:927-948 (1997); и Martin *et al.*, PNAS (USA) 86:9268-9272 (1989). Также доступны общеупотребительные базы данных для идентификации последовательностей CDR в антителе.

[0165] В некоторых вариантах осуществления антитело к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 или антигенсвязывающий фрагмент содержит домены HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3, содержащие аминокислотные последовательности, соответственно, выбранные из группы, состоящей из SEQ ID NO: 4-6-8-12-14-16, 24-26-28-32-34-36, 44-46-48-52-34-54 и 75-77-79-83-85-87.

[0166] В некоторых вариантах осуществления антитело к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 или антигенсвязывающий фрагмент содержит пару аминокислотных последовательностей HCVR/LCVR, содержащих аминокислотные последовательности, выбранные из группы, состоящей из: SEQ ID NO: 2/10, 22/30, 42/50 и 73/81.

[0167] В некоторых вариантах осуществления антитело к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 содержит пару тяжелой цепи (HC) и легкой цепи (LC), содержащую аминокислотные последовательности, выбранные из группы, состоящей из SEQ ID NO: 18/20, 38/40, 56/58 и 89/91.

[0168] В некоторых вариантах осуществления антитело к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 связывается с эпитопом в рецептор-связывающем домене (RBD) шиповидного белка SARS-CoV-2 (аминокислоты с номерами в базе данных NCBI 1-1273 (MN908947.3), SEQ ID NO: 59). В некоторых случаях антитело (например, mAb10989) связывается с остатками 467-513 (DISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVL) (SEQ ID NO: 60) RBD. В некоторых случаях антитело (например, mAb10987) связывается с остатками 432-452 (DISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRVVVL) (SEQ ID NO: 61) RBD. В некоторых случаях антитело (например, mAb10933) связывается с остатками

467-510 (DISTEIYQAGSTPCNGVEGFNCYFPLQSYGFQPTNGVGYQPYRV) (SEQ ID NO: 62) RBD.

[0169] В некоторых вариантах осуществления антитело к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 представляет собой mAb10933. В некоторых вариантах осуществления антитело к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 представляет собой mAb10987. В некоторых вариантах осуществления антитело к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 представляет собой mAb10989. В различных вариантах осуществления антитело к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 представляет собой антитело, содержащее CDR, HCVR и LCVR или тяжелую цепь и легкую цепь (например, аминокислотные последовательности, представленные в таблице 1) mAb10933. В различных вариантах осуществления антитело к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 представляет собой антитело, содержащее CDR, HCVR и LCVR или тяжелую цепь и легкую цепь (например, аминокислотные последовательности, представленные в таблице 1) mAb10987. В различных вариантах осуществления антитело к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 представляет собой антитело, содержащее CDR, HCVR и LCVR или тяжелую цепь и легкую цепь (например, аминокислотные последовательности, представленные в таблице 1) mAb10989. Антитела, предложенные в настоящем документе, могут быть взаимозаменяемо идентифицированы как «mAb», за которым следует число, или «REGN», за которым следует число. Например, обозначения mAb10933 и REGN10933 относятся к одному и тому же антителу (аминокислотные последовательности, представленные в таблице 1 и последовательности нуклеиновых кислот, представленные в таблице 2). Аналогично обозначения mAb10987 и REGN10987 эквивалентны, mAb10989 и REGN10989 эквивалентны, и mAb10985 и REGN10985 также эквивалентны. Кроме того, mAb10933 может упоминаться как касиривимаб, а mAb10987 может упоминаться как имдевимаб. Комбинация касиривимаба и имдевимаба известна как REGEN-COV.

[0170] В некоторых вариантах осуществления способы и варианты применения, описанные в настоящем документе, включают композицию, содержащую первую антигенсвязывающую молекулу (например, антитело), которая связывает первый эпитоп на поверхностном белке SARS-CoV-2, и вторую антигенсвязывающую молекулу (например, антитело), которая связывает второй эпитоп на поверхностном белке SARS-CoV-2, причем первый эпитоп и второй эпитоп являются структурно неперекрывающимися. В некоторых вариантах осуществления способы и варианты применения, описанные в настоящем документе, включают комбинацию из двух или более антител к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 или их антигенсвязывающих фрагментов. В некоторых случаях два антитела или антигенсвязывающих фрагмента, используемые в комбинации, связываются со структурно неперекрывающимися эпитопами RBD. В некоторых вариантах осуществления комбинация включает mAb10987 и mAb10933. В некоторых вариантах осуществления комбинация включает mAb10987 и mAb10989. В некоторых вариантах осуществления комбинация включает mAb10933, и mAb10987, и mAb10985. В различных вариантах осуществления комбинация включает первое антитело к шиповидному

гликопротеину SARS-CoV-2, которое представляет собой антитело, содержащее CDR, HCVR и LCVR или тяжелую цепь и легкую цепь (например, аминокислотные последовательности, представленные в таблице 1) mAb10933, и второе антитело к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2, которое представляет собой антитело, содержащее CDR, HCVR и LCVR или тяжелую цепь и легкую цепь (например, аминокислотные последовательности, представленные в таблице 1) mAb10987, и необязательно третье антитело к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2, которое представляет собой антитело, содержащее CDR, HCVR и LCVR или тяжелую цепь и легкую цепь (например, аминокислотные последовательности, представленные в таблице 1) mAb10985. В различных вариантах осуществления комбинация включает первое антитело к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2, которое представляет собой антитело, содержащее CDR, HCVR и LCVR или тяжелую цепь и легкую цепь (например, аминокислотные последовательности, представленные в таблице 1) mAb10989, и второе антитело к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2, которое представляет собой антитело, содержащее CDR, HCVR и LCVR или тяжелую цепь и легкую цепь (например, аминокислотные последовательности, представленные в таблице 1) mAb10987. В некоторых вариантах осуществления комбинация антигенсвязывающих молекул (например, антител, таких как mAb10987 и mAb10933, mAb10987 и mAb10989 или mAb10987 и mAb10933 и mAb10985) может уменьшать частоту «ускользнувших» мутантов (например, вирусов SARS-CoV-2, которые имеют одну или более мутаций в S-белке, что приводит к снижению эффективности лечения, например, в результате ослабления связывания антитела с S-белком). «Ускользнувшие» варианты были идентифицированы после двух пассажей клеточной культуры рекомбинантного VSV, кодирующего шиповидный белок SARS-CoV-2, в присутствии mAb10933 (касиривимаб) или mAb10987 (имдевимаб), но не после двух пассажей в присутствии касиривимаба и имдевимаба одновременно. Эта комбинация антител также эффективна против вариантных вирусов SARS-CoV-2. Например, комбинацию mAb10933 и mAb10987 оценивали на способность нейтрализовать псевдотипированный VSV, экспрессирующий вариант SARS-CoV-2, известный как B.1.1.7, также называемый «британским вариантом». Этот вариант быстро распространяется и его воздействие может отличаться от воздействия SARS-CoV-2 дикого типа, включая более тяжелые симптомы, чем у вируса дикого типа и потенциальную резистентность к вакцинам и/или терапевтическим средствам. Он частично классифицируется по следующим мутациям в шиповидном белке: делеция HV 69-70, делеция Y144, N501Y, A570D, P681H, T716I, S982A и D1118H. Было показано, что касиривимаб и имдевимаб в комбинации эффективно нейтрализуют вирус (Фиг. 29). Действительно, касиривимаб и имдевимаб по отдельности и вместе сохраняли нейтрализующую активность по отношению к псевдовирусу, экспрессирующему все замены шиповидного белка, обнаруженному в линии B.1.1.7 (британский штамм), и по отношению к псевдовирусу, экспрессирующему только N501Y, обнаруженному в B.1.1.7 и в других циркулирующих линиях. Касиривимаб и имдевимаб вместе сохраняли

нейтрализующую активность по отношению к псевдовирусу, экспрессирующему все замены шиповидного белка или отдельные замены K417N, E484K или N501Y, обнаруженные в линии B.1.1351 (южноафриканский штамм), и по отношению к K417T+E484K, обнаруженным в линии P.1 (бразильский штамм), хотя касиривимаб, в отличие от имдевимаба, имел пониженную активность по отношению к псевдовирусу, экспрессирующему K417N или E484K, как указано выше. Замена E484K также обнаружена в линии B.1.526 (нью-йоркский штамм).

[0171] Таблица 3A. Касивиримаб и имдевимаб по отдельности и вместе сохраняли нейтрализующую активность по отношению к замене L452R, обнаруженной в линии B.1.427/B.1.429 (калифорнийский штамм).

	mAb10933	mAb10987	mAb10933+mAb10987
Вариант	Кратное снижение IC50 относительно эталонной мутации D614G SARS-CoV-2		
UK B.1.1.7	0,98	0,70	1,04

[0172] Таблица 3B. Данные по нейтрализующей активности по отношению к псевдовирусу для вариантных замен SARS-CoV-2 при использовании касивиримаба и имдевимаба вместе

Линия с заменой шиповидного белка	Исследованные основные замены	Кратное снижение восприимчивости
B.1.1.7 (британский штамм)	N501Y[a]	Без изменений[c]
B.1.351 (южноафриканский штамм)	K417N, E484K, N501Y[b]	Без изменений[c]
P.1 (бразильский штамм)	K417T+E484K	Без изменений[c]
B.1.427/B.1.429 (калифорнийский штамм)	L452R	Без изменений[c]
B.1.526 (нью-йоркский штамм)[d]	E484K	Без изменений[c]

a Был исследован псевдовирус, экспрессирующий шиповидный белок полного варианта. В варианте встречаются следующие изменения шиповидного белка дикого типа: del69-70, del145, N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, D1118H.

[b] Был исследован псевдовирус, экспрессирующий шиповидный белок полного варианта. В варианте встречаются следующие изменения шиповидного белка дикого типа: D80Y, D215Y, del241-243, K417N, E484K, N501Y, D614G, A701V.

[c] Без изменений: снижение восприимчивости менее чем в 2 раза.

[d] Не все изоляты из нью-йоркской линии содержали замену E484K (по состоянию на февраль 2021 г.).

[0173] Некоторые варианты продемонстрировали сниженную восприимчивость к касиривимабу отдельно, в том числе варианты с аминокислотными заменами шиповидного белка K417E (в 182 раза), K417N (в 7 раз), K417R (в 61 раз), Y453F (> чем в 438 раз), L455F (в 80 раз), E484K (в 25 раз), F486V (> чем в 438 раз) и Q493K (> чем в 438 раз). Варианты, которые продемонстрировали пониженную восприимчивость к имдевимабу отдельно, включали замены K444N (> чем в 755 раз), K444Q (> чем в 548 раз), K444T (> чем в 1033 раз) и V445A (в 548 раз). Касиривимаб и имдевимаб при использовании вместе демонстрировали сниженную восприимчивость к вариантам с заменами K444T (в 6 раз) и V445A (в 5 раз). В анализах на нейтрализацию с использованием VSV, псевдотипированного 39 различными вариантами шиповидного белка, идентифицированными в циркулирующем SARS-CoV-2, варианты с пониженной восприимчивостью к используемому отдельно касиривимабу включали варианты с заменами Q409E (в 4 раза), G476S (в 5 раз) и S494P (в 5 раз), а варианты с пониженной восприимчивостью к используемому отдельно имдевимабу включали вариант с заменой N439K (в 463 раз). Дополнительные замены, которые были протестированы в анализах псевдовируса и имели пониженную активность по отношению к используемому отдельно касиривимабу, включали E484Q (в 9 раз) и Q493E (в 446 раз). Касиривимаб и имдевимаб при использовании вместе сохраняли активность против всех протестированных вариантов. В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании предложен способ лечения инфекции SARS-CoV-2, включающий введение mAb10933 и mAb10987, причем SARS-CoV-2 представляет собой вариант SARS-CoV-2, например, содержащий делецию HV 69-70, делецию Y144; Q409E, K417E, K417N, K417R, N439K, Y453F, L455F, G476S, E484K, E484Q, F486V, Q493K, Q493E, S494P, N501Y, A570D, P681H, T716I, S982A или D1118H или любую их комбинацию. В клиническом исследовании по примеру 2 промежуточные данные показали только один вариант (G446V), возникающий во фракции аллеля ≥ 15%, которая была обнаружена у 3/66 субъектов, для которых имелись данные секвенирования нуклеотидов, каждые из которых были получены в какой-либо один момент времени (два набора данных в исходный момент времени у субъекта из группы плацебо и групп, получавших 2400 мг касиривимаба и имдевимаба, а один в день 25 у субъекта из группы, получавшей 8000 мг касиривимаба и имдевимаба). Вариант G446V имел пониженную (в 135 раз) восприимчивость к имдевимабу по сравнению с диким типом в анализе на нейтрализацию псевдочастицы VSV, но сохранял восприимчивость к используемому отдельно касиривимабу и используемому отдельно имдевимабу.

[0174] В некоторых вариантах осуществления способы и варианты применения, описанные в настоящем документе, включают композицию, содержащую первую антигенсвязывающую молекулу (например, антитело), которая связывает первый эпитоп на поверхностном белке SARS-CoV-2, и вторую антигенсвязывающую молекулу (например, антитело), которая связывает второй эпитоп на поверхностном белке SARS-CoV-2, причем первая антигенсвязывающая молекула и вторая антигенсвязывающая молекула способны одновременно связывать поверхностный белок SARS-CoV-2.

[0175] В некоторых вариантах осуществления одно, два, три, четыре или более антител или их антигенсвязывающих фрагментов можно вводить в комбинации (например, одновременно или последовательно). Типовые комбинации включают mAb10933 и mAb10987, mAb10989 и mAb10987, mAb10933 и mAb10989, mAb10933, и mAb10987, и mAb10985.

[0176] Используемый в данном документе термин «антитело, которое связывает шиповидный белок SARS-CoV-2» или «антитело к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2» или «антитело к шиповидному белку SARS-CoV-2» включает антитела и их антигенсвязывающие фрагменты, которые связывают растворимый фрагмент шиповидного белка SARS-CoV-2 и могут также связывать эпитоп в рецептор-связывающем домене (RBD) шиповидного белка. Другие антитела, которые могут быть использованы по отдельности или в комбинации друг с другом или с одним или более из антител, описанных в настоящем документе, для применения в контексте способов настоящего описания включают, например, lY-CoV555 (Eli Lilly); 47D11 (Wang et al Nature Communications Article No. 2251); B38, H4, B5 и/или H2 (Wu et al., 10.1126/science.abc2241 (2020); STI-1499 (Sorrento Therapeutics); VIR-7831 и VIR-7832 (Vir Biotherapeutics).

[0177] Термин «антитело» означает любую антигенсвязывающую молекулу или молекулярный комплекс, содержащий по меньшей мере одну определяющую комплементарность область (CDR), которая специфически связывается или взаимодействует с конкретным антигеном (например, с шиповидным белком SARS-CoV-2). Термин «антитело» включает молекулы иммуноглобулина, содержащие четыре полипептидные цепи - две тяжелые (H) цепи и две легкие (L) цепи - соединенные между собой дисульфидными связями, а также их мультимеры (например, IgM). Каждая тяжелая цепь содержит вариабельную область тяжелой цепи (сокращенно обозначаемую в настоящем документе как HCVR или V_H) и константную область тяжелой цепи. Константная область тяжелой цепи содержит три домена: C_H1, C_H2 и C_H3. Каждая легкая цепь содержит вариабельную область легкой цепи (сокращенно обозначаемую в настоящем документе как LCVR или V_L) и константную область легкой цепи. Константная область легкой цепи содержит один домен (C_L1). Области V_H и V_L могут быть дополнительно подразделены на области гипервариабельности, которые называются определяющими комплементарность областями (CDR), которые чередуются с более консервативными областями, называемыми каркасными областями (FR). Каждая V_H и V_L состоит из трех CDR и четырех FR, расположенных от аминоконца к карбоксиконцу в следующем порядке: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. В различных вариантах осуществления изобретения FR антитела к шиповидному белку SARS-CoV-2 (или его антигенсвязывающий участок) могут быть идентичны последовательностям зародышевой линии человека или могут быть естественным образом или искусственно модифицированы. Консенсусная аминокислотная последовательность может быть определена на основе сравнительного анализа двух или более CDR.

[0178] Термин «антитело» в контексте настоящего документа также включает

антигенсвязывающие фрагменты полноразмерных молекул антител. Термины «антигенсвязывающая часть» антитела, «антигенсвязывающий фрагмент» антитела и т. п. в контексте настоящего документа включают любой встречающийся в природе, получаемый ферментативным путем, синтетический или генетически сконструированный полипептид или гликопротеин, который специфично связывает антиген с образованием комплекса. Антигенсвязывающие фрагменты антитела могут быть получены, например, из полноразмерных молекул антител с использованием любых подходящих стандартных методик, таких как протеолитическое расщепление или рекомбинантные методики генной инженерии, включающие обработку и экспрессию ДНК, кодирующей вариабельные и, необязательно, константные домены антител. Такая ДНК известна и/или легко доступна, например, из коммерческих источников, библиотек ДНК (включая, например, фаговые библиотеки антител), или может быть синтезирована. ДНК может быть секвенирована и обработана химически или с помощью методик молекулярной биологии, например, для размещения одного или более вариабельных и/или константных доменов в подходящей конфигурации или для введения кодонов, создания цистеиновых остатков, модификации, добавления или удаления аминокислот и т. д.

[0179] Не имеющие ограничительного характера примеры антигенсвязывающих фрагментов включают: (i) фрагменты Fab; (ii) фрагменты F(ab')2; (iii) фрагменты Fd; (iv) фрагменты Fv; (v) одноцепочечные молекулы Fv (scFv); (vi) фрагменты dAb; и (vii) минимальные распознающие единицы, состоящие из аминокислотных остатков, которые имитируют гипервариабельную область антитела (например, выделенную определяющую комплементарность область (CDR), такую как пептид CDR3) или ограниченный пептид FR3-CDR3-FR4. Другие сконструированные молекулы, такие как домен-специфические антитела, однодоменные антитела, антитела с удаленным доменом, химерные антитела, CDR-привитые антитела, диатела, триатела, тетратела, миниантитела, нанотела (например, моновалентные нанотела, двухвалентные нанотела и т. д.), иммунофармацевтические средства на основе модульного белка малого размера (SMIP) и вариабельные домены IgNAR акулы, также включены в выражение «антигенсвязывающий фрагмент», используемый в данном документе.

[0180] Антигенсвязывающий фрагмент антитела, как правило, будет содержать по меньшей мере один вариабельный домен. Вариабельный домен может иметь любой размер или аминокислотный состав и, как правило, будет содержать по меньшей мере одну CDR, которая прилегает к одной или более каркасным последовательностям или находится в рамке считывания с ними. В антигенсвязывающих фрагментах, имеющих домен V_H, ассоциированный с доменом V_L, домены V_H и V_L могут быть расположены друг относительно друга в любом подходящем порядке. Например, вариабельная область может быть димерной и может содержать димеры V_H-V_H, V_H-V_L или V_L-V_L. В качестве альтернативы, антигенсвязывающий фрагмент антитела может содержать мономерный домен V_H или V_L.

[0181] В определенных вариантах реализации антигенсвязывающий фрагмент

антитела может содержать по меньшей мере один вариабельный домен, ковалентно связанный по меньшей мере с одним константным доменом. Не имеющие ограничительного характера примеры конфигураций вариабельных и константных доменов, которые могут быть обнаружены в антигенсвязывающем фрагменте антитела настоящего изобретения, включают: (i) V_H-C_H1; (ii) V_H-C_H2; (iii) V_H-C_H3; (iv) V_H-C_H1-C_H2; (v) V_H-C_H1-C_H2-C_H3; (vi) V_H-C_H2-C_H3; (vii) V_H-C_L; (viii) V_L-C_H1; (ix) V_L-C_H2; (x) V_L-C_H3; (xi) V_L-C_H1-C_H2; (xii) V_L-C_H1-C_H2-C_H3; (xiii) V_L-C_H2-C_H3; и (xiv) V_L-C_L. В любой конфигурации вариабельных и константных доменов, в том числе любой из примерных конфигураций, перечисленных выше, вариабельные и константные домены могут быть или непосредственно связаны друг с другом, или могут быть связаны полной или неполной шарнирной или линкерной областью. Шарнирная область может состоять по меньшей мере из 2 (например, 5, 10, 15, 20, 40, 60 или более) аминокислот, которые приводят к гибкой или полугибкой связи между соседними вариабельными и/или константными доменами в одной молекуле полипептида. Кроме того, антигенсвязывающий фрагмент антитела согласно настоящему изобретению может содержать гомодимер или гетеродимер (или другой мультимер) в любой из конфигураций вариабельного и константного доменов, перечисленных выше, нековалентно ассоциированные друг с другом и/или с одним или более мономерными V_H- или V_L-доменами (например, с помощью дисульфидной (ых) связи (ей)).

[0182] Как и в случае с полноразмерными молекулами антител, антигенсвязывающие фрагменты могут быть моноспецифическими или мультиспецифическими (например, биспецифическими). Мультиспецифичный антигенсвязывающий фрагмент антитела, как правило, будет содержать по меньшей мере два разных вариабельных домена, при этом каждый вариабельный домен способен специфично связываться со своим антигеном или с другим эпитопом на том же самом антигене. Любой формат мультиспецифичного антитела, включая иллюстративные форматы биспецифичных антител, раскрытые в настоящем документе, может быть адаптирован для применения в контексте антигенсвязывающего фрагмента антитела согласно настоящему изобретению с использованием рутинных методик, доступных в данной области техники.

[0183] В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения антитела к шиповидному белку SARS-CoV-2 настоящего изобретения представляют собой человеческие антитела. Под термином «антитело человека» в контексте настоящего документа подразумеваются антитела, вариабельные и константные области которых получены из последовательностей иммуноглобулина зародышевой линии человека. Антитела человека согласно изобретению могут включать аминокислотные остатки, не кодируемые последовательностями иммуноглобулина зародышевой линии человека (например, мутации, введенные в результате случайного или сайт-специфического мутагенеза *in vitro* или соматической мутации *in vivo*), например, в CDR, и, в частности, в CDR3. Однако термин «антитело человека», в контексте настоящего документа, не

предполагает включение антител, в которых последовательности CDR, происходящие из зародышевой линии другого вида млекопитающих, такого как мышь, были встроены в каркасные последовательности человека.

[0184] Антитела согласно изобретению могут в некоторых вариантах реализации представлять собой рекомбинантные антитела человека. Используемый в настоящем документе термин «рекомбинантное антитело человека» подразумевает включение всех человеческих антител, полученных, экспрессированных, созданных или выделенных рекомбинантными средствами, таких как антитела, экспрессированные с использованием рекомбинантного вектора экспрессии, трансфицированного в клетку-хозяина (дополнительно описаны ниже), антитела, выделенные из рекомбинантной комбинаторной библиотеки антител человека (дополнительно описаны ниже), антитела, выделенные у животного (например, мыши), трансгенного по генам иммуноглобулина человека (см., например Taylor *et al.* (1992) Nucl. Acids Res. 20:6287-6295), или антитела, полученные, экспрессированные, созданные или выделенные любым другим способом, который включает в себя сплайсинг последовательностей гена иммуноглобулина человека с получением других последовательностей ДНК. Такие рекомбинантные антитела человека содержат вариабельные и константные области, полученные из последовательностей иммуноглобулина зародышевой линии человека. Тем не менее в отдельных вариантах осуществления такие рекомбинантные антитела человека подвергают мутагенезу *in vitro* (или, в случае использования трансгенного животного, имеющего последовательности Ig человека, соматическому мутагенезу *in vivo*), и, таким образом, аминокислотные последовательности областей V_H и V_L рекомбинантных антител представляют собой последовательности, которые, хотя и получены из последовательностей V_H и V_L зародышевой линии человека и родственны им, не могут в природе существовать в репертуаре антител зародышевой линии человека *in vivo*.

[0185] Антитела человека могут существовать в двух формах, которые связаны с различиями шарнира. В одной форме молекула иммуноглобулина содержит стабильную четырехцепочечную конструкцию массой приблизительно 150-160 кДа, в которой димеры удерживаются вместе межцепочечной дисульфидной связью между тяжелыми цепями. Во второй форме димеры не связаны межцепочечными дисульфидными связями, и образуется молекула массой приблизительно 75-80 кДа, состоящая из ковалентно связанных легкой и тяжелой цепей (полуантитело). Эти формы чрезвычайно трудно разделить, даже после аффинной очистки.

[0186] Частота появления второй формы в различных интактных изотипах IgG обусловлена, не ограничиваясь перечисленным, структурными различиями, связанными с изотипом шарнирной области антитела. Одна аминокислотная замена в шарнирной области шарнира IgG4 человека может значительно уменьшить частоту появления второй формы (Angal *et al.* Molecular Immunology 30:105 1993)) до уровней, обычно наблюдаемых при использовании шарнира IgG1 человека. Данное изобретение охватывает антитела, имеющие одну или более мутаций в областях шарнира, C_H2 или C_H3, которые могут быть

желательны, например, при производстве, для улучшения выхода желаемой формы антитела.

[0187] Антитела изобретения могут представлять собой выделенные антитела. «Выделенное антитело», в контексте настоящего документа, означает антитело, которое было идентифицировано и отделено и/или извлечено по меньшей мере из одного компонента его естественной среды. Например, антитело, которое было отделено или извлечено по меньшей мере из одного компонента организма, или из ткани или клетки, в которой антитело существует в природе или продуцируется естественным путем, является «выделенным антителом» в контексте настоящего изобретения. Выделенное антитело также включает антитело *in situ* в рекомбинантной клетке. Выделенные антитела представляют собой антитела, которые были подвергнуты по меньшей мере одной стадии очистки или выделения. В соответствии с определенными вариантами осуществления выделенное антитело может по существу не содержать другого клеточного материала и/или химических веществ.

[0188] Настоящее изобретение включает нейтрализующие и/или блокирующие антитела к шиповидному белку SARS-CoV-2. Используемый в настоящем документе термин «нейтрализующее» или «блокирующее» антитело обозначает антитело, связывание которого с шиповидным белком SARS-CoV-2: (i) ингибирует активность шиповидного белка SARS-CoV-2 в любой обнаружимой степени, например ингибирует способность SARS-CoV-S связываться с рецептором, таким как ACE2, подлежащим расщеплению протеазой, такой как TMPRSS2, или опосредовать проникновение вируса в клетку-хозяина или репродукцию вируса в клетке-хозяине.

[0189] Антитела к шиповидному белку SARS-CoV-2, описанные в настоящем документе, могут содержать одну или более аминокислотных замен, вставок и/или делеций в каркасных и/или CDR участках вариабельных доменов тяжелой и легкой цепи по сравнению с соответствующими последовательностями зародышевой линии, из которых были получены антитела. Такие мутации могут быть легко установлены путем сравнения раскрытых в настоящем документе аминокислотных последовательностей с последовательностями зародышевой линии, доступными, например, из общедоступных баз данных последовательностей антител. Настоящее изобретение включает антитела и их антигенсвязывающие фрагменты, полученные из любой из аминокислотных последовательностей, раскрытых в настоящем документе, в которых одна или более аминокислот в одной или более каркасных областях и/или областях CDR мутированы в соответствующий остаток (остатки) последовательности зародышевой линии, из которой было получено антитело, или в соответствующий остаток (остатки) другой последовательности зародышевой линии человека, или в консервативную аминокислотную замену соответствующего остатка (ов) зародышевой линии (такие изменения последовательности в совокупности называются в настоящем документе «мутациями зародышевой линии»). Специалист в данной области техники, начиная с раскрытых в настоящем документе последовательностей вариабельных областей тяжелой и легкой

цепей, может легко получить множество антител и антигенсвязывающих фрагментов, содержащих одну или более отдельных мутаций зародышевой линии или их комбинации. В определенных вариантах осуществления все каркасные остатки и/или остатки CDR в доменах V_H и/или V_L мутированы обратно в остатки, содержащиеся в исходной последовательности зародышевой линии, из которой было первоначально получено антитело. В других вариантах осуществления только некоторые остатки мутированы обратно в исходную последовательность зародышевой линии, например, только мутированные остатки, содержащиеся в первых 8 аминокислотах FR1 или в последних 8 аминокислотах FR4, или только мутированные остатки, содержащиеся в CDR1, CDR2 или CDR3. В других вариантах осуществления один или несколько каркасных остатков и/или остатков CDR мутируют до соответствующего остатка(остатков) другой последовательности зародышевой линии (т. е., последовательности зародышевой линии, которая отличается от последовательности зародышевой линии, из которой антитело изначально происходило). Кроме того, антитела согласно настоящему изобретению могут содержать любую комбинацию двух или более мутаций зародышевой линии в пределах каркасных областей и/или областей CDR, например, при которых некоторые отдельные остатки мутированы в соответствующий остаток определенной последовательности зародышевой линии, тогда как некоторые другие остатки, которые отличаются от исходной последовательности зародышевой линии, сохранены или мутированы в соответствующий остаток другой последовательности зародышевой линии. После получения антитела и антигенсвязывающие фрагменты, которые содержат одну или более мутаций зародышевой линии, могут быть легко исследованы в отношении одного или более желаемых свойств, таких как повышенная специфичность связывания, повышенная аффинность связывания, улучшенные или повышенные антагонистические или агонистические биологические свойства (в зависимости от обстоятельств), ослабленная иммуногенность и т. п. Антитела и антигенсвязывающие фрагменты, полученные с помощью этого общего подхода, включены в настоящее изобретение.

[0190] Настоящее изобретение также включает антитела к шиповидному белку SARS-CoV-2, содержащие варианты любой из аминокислотных последовательностей HCVR, LCVR и/или CDR, описанных в настоящем документе, имеющих одну или более консервативных замен. Например, настоящее изобретение включает антитела к шиповидному белку SARS-CoV-2, имеющие аминокислотные последовательности HCVR, LCVR и/или CDR, с, например, 10 или менее, 8 или менее, 6 или менее, 4 или менее и т. п. консервативных аминокислотных замен по сравнению с любой из аминокислотных последовательностей HCVR, LCVR и/или CDR, описанных в настоящем документе.

[0191] Термин «эпитоп» относится к антигенной детерминанте, которая взаимодействует с определенным антигенсвязывающим сайтом в вариабельной области молекулы антитела, известным как паратоп. Один антиген может иметь более одного эпитопа. Таким образом, различные антитела могут связываться с различными областями на антигене и могут оказывать различные биологические эффекты. Эпитопы могут быть

конформационными или линейными. Конформационный эпитоп образован сближенными в пространстве аминокислотами из разных сегментов линейной полипептидной цепи. Линейный эпитоп представляет собой эпитоп, образованный смежными аминокислотными остатками в полипептидной цепи. В определенных обстоятельствах эпитоп может включать фрагменты сахаридов, фосфорильных групп или сульфонильных групп на антигене.

[0192] Термин «по существу идентичность» или «по существу идентичный» применительно к нуклеиновой кислоте или ее фрагменту означает, что при оптимальном выравнивании с соответствующими нуклеотидными инсерциями или делециями с другой нуклеиновой кислотой (или ее комплементарной цепью) имеет место идентичность нуклеотидных оснований нуклеотидной последовательности, составляющая по меньшей мере примерно 95% и более предпочтительно по меньшей мере примерно 96%, 97%, 98% или 99%, при измерении с помощью любого хорошо известного алгоритма определения идентичности последовательностей, такого как FASTA, BLAST или GAP, как описано ниже. Молекула нуклеиновой кислоты, по существу идентичная референсной молекуле нуклеиновой кислоты, в определенных случаях может кодировать полипептид, имеющий такую же или по существу сходную аминокислотную последовательность, что и полипептид, кодируемый указанной референсной молекулой нуклеиновой кислоты.

[0193] Применительно к полипептидам термин «по существу сходство» или «по существу схожий» означает, что две пептидные последовательности при оптимальном выравнивании, например с помощью программ GAP или BESTFIT с использованием штрафов за открытие гэпа по умолчанию, обладают по меньшей мере 95% идентичностью последовательностей, еще более предпочтительно по меньшей мере 98% или 99% идентичностью последовательностей. Предпочтительно положения остатков, которые не являются идентичными, отличаются консервативными аминокислотными заменами. «Консервативная аминокислотная замена» представляет собой замену, при которой аминокислотный остаток заменяется другим аминокислотным остатком, имеющим боковую цепь (группу R) со схожими химическими свойствами (например, зарядом или гидрофобностью). В целом, консервативная аминокислотная замена по существу не изменит функциональных свойств белка. В тех случаях, когда две или более аминокислотных последовательностей отличаются друг от друга консервативными заменами, процент идентичности или степень сходства последовательностей могут быть скорректированы в большую сторону, чтобы внести поправку на консервативный характер замены. Средства для осуществления этой корректировки хорошо известны специалистам в данной области. См., например, Pearson Methods Mol. Biol. 24: 307-331, 1994, которые включены в настоящий документ путем ссылки. Примеры групп аминокислот, имеющих боковые цепи со сходными химическими свойствами, включают (1) алифатические боковые цепи: глицин, аланин, валин, лейцин и изолейцин; (2) алифатические гидроксильные боковые цепи: серин и треонин; (3) амидосодержащие боковые цепи: аспарагин и глутамин; (4) ароматические боковые цепи: фенилаланин, тирозин и триптофан; (5) основные боковые цепи: лизин, аргинин и гистидин; (6) кислотные боковые

цепи: аспартат и глутамат и (7) серосодержащие боковые цепи: цистеин и метионин. Предпочтительными группами консервативных аминокислотных замен являются: валин-лейцин-изолейцин, фенилаланин-тирозин, лизин-аргинин, аланин-валин, глутамат-аспартат и аспарагин-глутамин. Альтернативно консервативной заменой является любое изменение, имеющее положительное значение в матрице логарифмического правдоподобия PAM250, описанной в публикации Gonnet *et al.*, Science 256: 1443-1445, 1992, которая включена в настоящий документ путем ссылки. «Умеренно консервативной» заменой является любое изменение, имеющее неотрицательное значение в матрице логарифмического правдоподобия PAM250.

[0194] Сходство последовательностей для полипептидов, которое также называют идентичностью последовательностей, обычно измеряют с использованием программного обеспечения для анализа последовательностей. Программное обеспечение для анализа белков подбирает сходные последовательности, применяя меры сходства, присвоенные различным заменам, делециям и другим модификациям, в том числе консервативным аминокислотным заменам. Например, программное обеспечение GCG содержит такие программы как Gap и Bestfit, которые могут быть использованы с параметрами по умолчанию для определения гомологии или идентичности последовательностей между близкородственными полипептидами, такими как гомологичные полипептиды из разных видов организмов, или между белком дикого типа и его мутеином. См., например, GCG версии 6.1. Полипептидные последовательности также можно сравнивать, используя FASTA с параметрами по умолчанию или рекомендованными параметрами, программы в GCG версии 6.1. FASTA (например, FASTA2 и FASTA3) обеспечивает выравнивания и процент идентичности последовательностей областей наилучшего перекрытия между заданной и найденной последовательностями (см., например, публикацию Pearson, W.R., Methods Mol Biol 132: 185-219, (2000), которая включена в настоящий документ путем ссылки). Другим предпочтительным алгоритмом при сравнении последовательности согласно настоящему изобретению с базой данных, содержащей большое количество последовательностей из разных организмов, является компьютерная программа BLAST, в частности, BLASTP или TBLASTN, с использованием параметров по умолчанию. См., например, публикации Altschul *et al.* (1990) J. Mol. Biol. 215:403-410 и Altschul *et al.* (1997) Nucleic Acids Res. 25:3389-402, каждая из которых включена в настоящий документ путем ссылки.

Специфическое связывание

[0195] Термин «специфически связывается» или т. п., используемый в настоящем документе, означает, что антигенспецифический связывающий белок или антигенспецифический связывающий домен образует комплекс с конкретным антигеном, характеризующийся константой диссоциации (K_D) 50 нМ или менее, и не связывает другие неродственные антигены в обычных условиях испытаний. «Неродственные антигены» представляют собой белки, пептиды или полипептиды, которые имеют уровень идентичности аминокислотных последовательностей друг с другом менее 95%. Способы

определения, являются ли две молекулы специфически связывающимися друг с другом, хорошо известны в данной области и включают, например, равновесный диализ, поверхностный плазмонный резонанс и т. п. Например, антигенспецифический связывающий белок или антигенспецифический связывающий домен, используемый в контексте настоящего изобретения, включает молекулы, которые связывают конкретный антиген (например, шиповидный белок SARS-CoV-2, RBD шиповидного белка SARS-CoV-2 или специфический эпитоп RBD шиповидного белка SARS-CoV-2) или его участок с K_D менее примерно 50 нМ, менее примерно 40 нМ, менее примерно 30 нМ, менее примерно 20 нМ, менее примерно 10 нМ, менее примерно 5 нМ, менее примерно 4 нМ, менее примерно 3 нМ, менее примерно 2 нМ или менее примерно 1 нМ, измеренной в анализе методом поверхностного плазмонного резонанса.

[0196] Термин «поверхностный плазмонный резонанс», используемый в данном документе, относится к оптическому явлению, которое позволяет анализировать взаимодействия в реальном времени путем выявления изменений в концентрациях белка в биосенсорной матрице, например с помощью системы BIAcore™ (Biacore Life Sciences, подразделение GE Healthcare, Пискатауэй, штат Нью-Джерси).

[0197] Термин «KD», используемый в настоящем документе, означает константу равновесия при диссоциации для конкретного взаимодействия белок-белок (например, взаимодействия антитело-антиген). Если не указано иное, значения KD, описанные в настоящем документе, относятся к значениям KD, определенным с помощью анализа методом поверхностного плазмонного резонанса при температуре 25 °C.

Антитела, содержащие варианты константных областей тяжелой цепи

[0198] В соответствии с определенными вариантами осуществления настоящего изобретения предложены антитела к шиповидному белку SARS-CoV-2, содержащие Fc-домен, содержащий одну или несколько мутаций, которые усиливают или уменьшают связывание антитела с FcRn-рецептором, например при кислотном pH по сравнению с нейтральным pH. Например, настоящее изобретение включает антитела к шиповидному белку SARS-CoV-2, содержащие мутацию в C_H2- или C_H3-области Fc-домена, причем указанная (-ые) мутация (-и) увеличивает (-ют) сродство Fc-домена к FcRn в кислой среде (например, в эндосоме, где pH находится в диапазоне от примерно 5,5 до примерно 6,0). Такие мутации могут приводить к увеличению периода полужизни антитела в сыворотке крови при введении животному. Не имеющие ограничительного характера примеры таких модификаций Fc включают, например, модификацию в положении 250 (например, E или Q); 250 и 428 (например, L или F); 252 (например, L/Y/F/W или T), 254 (например, S или T) и 256 (например, S/R/Q/E/D или T); или модификацию в положении 428 и/или 433 (например, H/L/R/S/P/Q или K) и/или 434 (например, A, W, H, F или Y [N434A, N434W, N434H, N434F или N434Y]); или модификацию в положении 250 и/или 428; или модификацию в положении 307 или 308 (например, 308F, V308F) и 434. В еще одном варианте осуществления модификация включает модификацию 428L (например, M428L) и/или модификацию 434S (например, N434S); модификацию 428L, 259I (например, V259I)

и 308F (например, V308F); модификацию 433K (например, H433K) и 434 (например, 434Y); модификацию 252, 254 и 256 (например, 252Y, 254T и 256E); модификацию 250Q и 428L (например, T250Q и M428L); и модификацию 307 и/или 308 (например, 308F или 308P). В еще одном варианте осуществления модификация включает модификацию 265A (например, D265A) и/или модификацию 297A (например, N297A).

[0199] Например, настоящее изобретение включает антитела к шиповидному белку SARS-CoV-2, содержащие Fc-домен, содержащий одну или более пар или групп мутаций, выбранных из группы, состоящей из: 250Q и 248L (например, T250Q и M248L); 252Y, 254T и 256E (например, M252Y, S254T и T256E); 428L и 434S (например, M428L и N434S); 257I и 311I (например, P257I и Q311I); 257I и 434H (например, P257I и N434H); 376V и 434H (например, D376V и N434H); 307A, 380A и 434A (например, T307A, E380A и N434A); и 433K и 434F (например, H433K и N434F). Все возможные комбинации вышеупомянутых мутаций Fc-домена и других мутаций в вариабельных доменах антитела, раскрытых в настоящем документе, предусмотрены в объеме настоящего изобретения.

[0200] В различных вариантах осуществления антитела к шиповидному белку SARS-CoV-2 содержат константную область тяжелой цепи, объединяющую последовательности, полученные из более чем одного изотипа иммуноглобулина. Например, константная область химерной тяжелой цепи может содержать часть или всю последовательность C_H2, полученную из области C_H2 IIgG1 человека, IgG2 человека или IgG4 человека, и часть или всю последовательность C_H3, полученную из IgG1 человека, IgG2 человека или IgG4 человека. Константная область химерной тяжелой цепи может также содержать химерную шарнирную область. Например, химерный шарнир может содержать «верхнюю шарнирную» последовательность, происходящую из шарнирной области IgG1 человека, IgG2 человека или IgG4 человека, в комбинации с «нижней шарнирной» последовательностью, происходящей из шарнирной области IgG1 человека, IgG2 человека или IgG4 человека. Конкретный пример константной области химерной тяжелой цепи, которая может быть включена в любой из наборов антител, описанных в настоящем документе, содержит от N-конца до C-конца: [C_H1 IgG4] - [верхний шарнир IgG4] - [нижний шарнир IgG2] - [CH2 IgG4] - [CH3 IgG4]. Другой пример константной области химерной тяжелой цепи, которая может быть включена в любой из наборов антител, описанных в настоящем документе, содержит от N-конца до C-конца: [C_H1 IgG1] - [верхний шарнир IgG1] - [нижний шарнир IgG2] - [CH2 IgG4] - [CH3 IgG1]. Эти и другие примеры константных областей химерной тяжелой цепи, которые могут быть включены в любое из антител настоящего изобретения, описаны в WO 2014/121087 (8550-WO). Константные области химерной тяжелой цепи, имеющие эти общие структурные особенности, и их варианты могут обладать измененным связыванием с Fc-рецептором, которое, в свою очередь, влияет на эффекторную функцию Fc.

[0201] В различных вариантах осуществления настоящего изобретения антитела к шиповидному белку SARS-CoV-2 содержат константную область тяжелой цепи, содержащую шарнирный домен, в которой положения 233-236 в шарнирном домене могут

представлять собой: G, G, G и незанятый; G, G, незанятый и незанятый; G, незанятый, незанятый и незанятый; или все незанятые, с позициями, пронумерованными согласно системе нумерации ЕС. Необязательно константная область тяжелой цепи содержит от N-конца к С-концу шарнирный домен, домен CH2 и домен CH3. Необязательно константная область тяжелой цепи содержит от N-конца к С-концу домен CH1, шарнирный домен, домен CH2 и домен CH3. Необязательно область CH1, если она присутствует, остальная часть шарнирной области, если имеется, область CH2 и область CH3 относятся к одному и тому же изотипу человека. Необязательно область CH1, если она присутствует, остальная часть шарнирной области, если имеется, область CH2 и область CH3 относятся к IgG1 человека. Необязательно область CH1, если она присутствует, остальная часть шарнирной области, если имеется, область CH2 и область CH3 относятся к IgG2 человека. Необязательно область CH1, если она присутствует, остальная часть шарнирной области, если имеется, область CH2 и область CH3 относятся к IgG4 человека. Необязательно константная область имеет домен CH3, модифицированный для уменьшения связывания с белком А. Эти и другие примеры модифицированных константных областей тяжелой цепи, которые могут быть включены в любое из антител настоящего изобретения, описаны в WO 2016/161010 (10140WO01).

Картирование эпитопа и связанные технологии

[0202] Настоящее изобретение включает антитела к шиповидному белку SARS-CoV-2, которые взаимодействуют с одной или более аминокислотами, находящимися в шиповидном белке SARS-CoV-2 (например, в RBD шиповидного белка). Эпитоп, с которым связываются антитела, может состоять из одной непрерывной последовательности из 3 или более (например, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 или более) аминокислот, расположенных в любом RBD шиповидного белка. В качестве альтернативы, эпитоп может состоять из множества не непрерывных аминокислот (или аминокислотных последовательностей), расположенных в RBD шиповидного белка.

[0203] Различные методики, известные специалистам в данной области техники, могут быть использованы для определения того, «взаимодействует ли антитело с одной или более аминокислотами» в полипептиде или белке. Примеры методик включают, например, рутинный анализ перекрестного блокирования, такой как описан в Antibodies, Harlow and Lane (Cold Spring Harbor Press, Колд Спринг Харбор, штат Нью-Йорк), мутационный анализ путем сканирования аланином, пептидные блот-анализы (Reineke, 2004, Methods Mol Biol 248:443-463) и анализ пептидного расщепления. Кроме того, могут быть использованы такие способы как вырезание эпитопа, экстракция эпитопа и химическая модификация антигенов (Tomer, 2000, Protein Science 9:487-496). Еще одним методом, который можно использовать для идентификации аминокислот в полипептиде, с которым взаимодействует антитело, является водородно-дейтериевый обмен, детектируемый с помощью масс-спектрометрии. В общих чертах, метод водородно-дейтериевого обмена включает мечение дейтерием представляющего интерес белка с последующим связыванием антитела с меченым дейтерием белком. Затем комплекс белок/антитело переносят в воду, чтобы

обеспечить протекание водородно-дейтериевого обмена на всех остатках, за исключением остатков, защищенных антителом (которые остаются мечеными дейтерием). После диссоциации антитела целевой белок подвергают расщеплению протеазой и масс-спектрометрическому анализу, тем самым выявляя меченые дейтерием остатки, которые соответствуют конкретным аминокислотам, с которыми взаимодействует антитело. См., например, Ehring, Analytical Biochemistry 267(2):252-259 (1999); Engen and Smith, Anal. Chem. 73:256A-265A (2001).

[0204] Настоящее изобретение дополнительно включает антитела к шиповидному белку SARS-CoV-2, которые связываются с тем же эпитопом, что и любое из конкретных типовых антител, описанных выше (например, mAb10933, mAb10987 или mAb10989). Аналогичным образом, настоящее изобретение также включает антитела к шиповидному белку SARS-CoV-2, которые конкурируют за связывание с шиповидным белком SARS-CoV-2SARS с любым из конкретных типовых антител, описанных в настоящем документе (например, mAb10933, mAb10987 или mAb10989).

[0205] Можно легко определить, связывается ли антитело с тем же самым эпитопом, что и эталонное антитело к шиповидному белку SARS-CoV-2, или конкурирует ли оно за связывание с ним с помощью стандартных способов, известных в данной области и приведенных в качестве примера в настоящем документе. Например, чтобы определить, связывается ли исследуемое антитело с тем же эпитопом, что и эталонное антитело к шиповидному белку SARS-CoV-2, описанное в настоящем документе, эталонному антителу позволяют связываться с шиповидным белком SARS-CoV-2. Затем оценивают способность исследуемого антитела связываться с шиповидным белком SARS-CoV-2. Если исследуемое антитело способно связываться с шиповидным белком SARS-CoV-2 после насыщающего связывания с эталонным антителом к шиповидному белку SARS-CoV-2, можно сделать вывод, что исследуемое антитело связывается с другим эпитопом, отличным от эталонного антитела к шиповидному белку SARS-CoV-2. С другой стороны, если исследуемое антитело не способно связываться с шиповидным белком SARS-CoV-2 после насыщающего связывания с эталонным антителом к шиповидному белку SARS-CoV-2, тогда исследуемое антитело может связываться с тем же эпитопом, что и эпитоп, связанный эталонным антителом к шиповидному белку SARS-CoV-2, описанным в настоящем документе. Затем может быть проведен дополнительный стандартный эксперимент (например, анализ пептидных мутаций и связывания) для подтверждения того, связано ли фактически наблюдаемое отсутствие связывания исследуемого антитела со связыванием с тем же самым эпитопом, что и эталонное антитело или отвечает ли стерическое блокирование (или другое явление) за отсутствие наблюдаемого связывания. Эксперименты такого типа могут быть проведены с помощью ELISA, RIA, Biacore, проточной цитометрии или любого другого количественного или качественного анализа связывания антител, доступного в данной области техники. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления настоящего изобретения, два антитела связываются с одним и тем же (или перекрывающимся) эпитопом, если, например, 1-, 5-, 10-, 20- или 100-кратный

избыток одного антитела ингибирует связывание другого на по меньшей мере 50%, но предпочтительно на 75%, 90% или даже на 99%, как измерено в конкурентном анализе связывания (см., например, Junghans *et al.*, Cancer Res. 50:1495-1502 (1990)). В альтернативном варианте осуществления два антитела связываются с одним и тем же эпитопом, если по существу все аминокислотные мутации в антигене, которые уменьшают или устраняют связывание одного антитела, уменьшают или устраняют связывание другого. Считается, что два антитела имеют «перекрывающиеся эпитопы», если только подмножество аминокислотных мутаций, которые уменьшают или устраняют связывание одного антитела, уменьшает или устраняет связывание другого.

Получение человеческих антител

[0206] Способы генерирования моноклональных антител, включая моноклональные полностью человеческие антитела, известны в данной области. Любые такие известные способы можно использовать в контексте настоящего изобретения для получения человеческих антител, специфично связывающихся с шиповидным белком SARS-CoV-2.

[0207] С использованием, например, технологии VELOCIMMUNE™ или любого другого известного способа генерирования полностью человеческих моноклональных антител первоначально выделяли химерные антитела с высокой аффинностью к шиповидному белку SARS-CoV-2, имеющие вариабельную область человека и константную область мыши. Были определены характеристики антител и осуществлен их отбор по желаемым характеристикам, включая аффинность, селективность и т. п. При необходимости константные области мыши заменяли желаемой константной областью человека, например модифицированным IgG1 или IgG4 или Ig дикого типа, чтобы получить полностью человеческие антитела к шиповидному белку SARS-CoV-2. В то время как выбранная константная область может варьироваться в зависимости от конкретного применения, характеристики связывания антигена с высокой аффинностью и специфичностью в отношении мишени находятся в вариабельной области. В некоторых случаях полностью человеческие антитела к шиповидному белку SARS-CoV-2 выделяют непосредственно из антигенпозитивных В-клеток.

Биоэквиваленты

[0208] Антитела и фрагменты антител к шиповидному белку SARS-CoV-2 настоящего изобретения охватывают белки, имеющие аминокислотные последовательности, которые отличаются от последовательностей описанных антител, но которые сохраняют способность связывать шиповидный белок SARS-CoV-2. Такие вариантные антитела и фрагменты антител содержат одну или несколько добавлений, делеций или замен аминокислот по сравнению с исходной последовательностью, но проявляют биологическую активность, которая по существу эквивалентна активности описанных антител. Аналогично последовательности ДНК, кодирующие антитела к шиповидному белку SARS-CoV-2 настоящего изобретения, охватывают последовательности, которые содержат одно или более добавлений, делеций или замен нуклеотидов по сравнению с описанной последовательностью, но которые кодируют

антитело или фрагмент антитела к шиповидному белку SARS-CoV-2 с получением по существу биоэквивалентного антитела или фрагмента антитела к шиповидному белку SARS-CoV-2 изобретения.

[0209] Два антитела считаются биоэквивалентными, если, например, они представляют собой фармацевтические эквиваленты или фармацевтические альтернативы, скорость и степень абсорбции которых не демонстрируют значимой разницы при введении в той же молярной дозе в аналогичных экспериментальных условиях, как в разовой дозе, так и в многократных дозах. Некоторые антитела будут считаться эквивалентами или фармацевтическими альтернативами, если они эквивалентны по степени их абсорбции, но не по скорости их абсорбции, и, тем не менее, могут считаться биоэквивалентными, поскольку такие различия в скорости абсорбции являются преднамеренными и отражены в маркировке, не имеют существенного значения для достижения эффективных концентраций лекарственного средства в организме, *например*, при длительном применении, и считаются с медицинской точки зрения незначительными для конкретного исследуемого лекарственного препарата.

[0210] В одном из вариантов осуществления два антитела являются биоэквивалентными, если не существует клинически значимых различий в их безопасности, чистоте и эффективности.

[0211] В одном из вариантов осуществления два антитела являются биоэквивалентными, если пациент может один или несколько раз быть переведен с эталонного продукта на биологический продукт и наоборот без ожидаемого увеличения риска нежелательных эффектов, в том числе клинически значимого изменения иммуногенности или уменьшения эффективности по сравнению с непрерывной терапией без такого перевода.

[0212] В одном из вариантов осуществления два антитела являются биоэквивалентными, если оба они действуют посредством одного и того же механизма или механизмов действия для условия или условий применения в той мере, в которой такие механизмы известны.

[0213] Биоэквивалентность может быть продемонстрирована посредством способов *in vivo* и *in vitro*. Показатели биоэквивалентности включают, например, (a) тест *in vivo* у людей или других млекопитающих, в котором измеряют концентрацию антитела или его метаболитов в крови, плазме, сыворотке или другой биологической жидкости в зависимости от времени; (b) тест *in vivo*, который коррелирует с *in vivo* данными человека о биодоступности и является обоснованно прогностическим; (c) тест *in vivo* у людей или других млекопитающих, в котором соответствующий острый фармакологический эффект антитела (или его мишени) измеряют в зависимости от времени; и (d) хорошо контролируемое клиническое исследование, в котором определяют безопасность, эффективность или биодоступность или биоэквивалентность антитела.

[0214] Биоэквивалентные варианты антител к шиповидному белку SARS-CoV-2 изобретения могут быть сконструированы, например, посредством осуществления

различных замен остатков или последовательностей или делеций концевых или внутренних остатков или последовательностей, которые не являются необходимыми для биологической активности. Например, цистеиновые остатки, несущественные для биологической активности, могут быть подвергнуты делеции или заменены другими аминокислотами, чтобы предотвратить образование ненужных или неправильных внутримолекулярных дисульфидных мостиков при ренатурации. В других контекстах биоэквивалентные антитела могут включать варианты антител к шиповидному белку SARS-CoV-2, содержащие аминокислотные замены, которые модифицируют характеристики гликозилирования антител, например мутации, которые устраняют или удаляют гликозилирование.

[0215] В некоторых вариантах осуществления антитела, описанные в настоящем документе, не содержат фукозные фрагменты в своем участке гликозилирования константной области. Способы измерения фукозы в композиции антитела были описаны в данной области, например в патенте США № 8,409,838 (Regenon Pharmaceuticals), включенном в настоящий документ путем ссылки. В некоторых вариантах осуществления в композиции, содержащей популяцию молекул антител, фукоза не определяется. В некоторых вариантах осуществления антитело, не содержащее фукозу, усиливало активность ADCC.

[0216] В некоторых вариантах осуществления антитела, которые не содержат фукозу, могут быть получены с использованием клеточных линий, которые имеют сниженную способность фукозилировать белки, т. е. у которых способность фукозилировать белки снижена или отсутствует. Фукозилирование гликанов требует синтеза ГДФ-фукозы посредством процесса de novo или «реутилизационного» пути, оба из которых включают последовательное воздействие нескольких ферментов, что приводит к добавлению молекулы фукозы к первой функциональной группе N-ацетилглюкозамина (GlcNAc) на восстанавливающем конце гликана. Двумя ключевыми ферментами способа de novo, ответственными за выработку ГДФ-фукозы, являются ГДФ-D-маннозо-4,6-дегидратаза (GMD) и ГДФ-кето-6-дезоксиманнозо-3,5-эпимераза,4-редуктаза (FX). В отсутствие фукозы эти два фермента способа de novo (GMD и FX) преобразуют маннозу и/или глюкозу в ГДФ-фукозу, которая затем транспортируется в комплекс Golgi, где девять фукозил-трансфераз (FUT 1-9) действуют совместно с фукозилированием первой молекулы GlcNAc гликана. Однако в присутствии фукозы ферменты «реутилизационного» пути, фукозокиназа и ГДФ-фукозопирофосфорилаза преобразуют фукозу в ГДФ-фукозу.

[0217] Клеточные линии, которые имеют сниженную способность фукозилировать белки, известны в данной области. В некоторых вариантах осуществления клеточная линия, которая имеет сниженную способность фукозилировать белки, представляет собой клеточную линию млекопитающего (например, клеточные линии CHO, такие как CHO K1, DXB-11 CHO, Veggie-CHO), содержащие мутацию или генетическую модификацию в одном или более из эндогенных генов FUT1-9, что приводит к отсутствию одной или более функциональных фукозилтрансфераз. В некоторых вариантах осуществления клеточная

линия млекопитающего содержит мутацию в эндогенном гене FUT8 (например, в нокаутной клеточной линии FUT8, в которой был нарушен ген FUT8, что привело к отсутствию в этой клеточной линии функциональной α1,6-фукозилтрансферазы, как описано в патенте США № 7,214,775 (Kyowa Hakko Kogyo Co., ltd.) и патенте США 7,737,725 (Kyowa Hakko Kirin Co., ltd), включенных в настоящий документ путем ссылки. В некоторых вариантах осуществления клеточная линия млекопитающего содержит мутацию или генетическую модификацию в эндогенном гене GMD, что приводит к отсутствию функционального GMD в клеточной линии, например в нокаутной клеточной линии GMD, в которой был нарушен ген GMD, как описано, например, в патенте США 7,737,725 (Kyowa Hakko Kirin Co., ltd), включенном в настоящий документ путем ссылки. В некоторых вариантах осуществления клеточная линия млекопитающего содержит мутацию или генетическую модификацию в эндогенном гене Fx, что приводит к отсутствию функционального белка Fx. В некоторых вариантах осуществления клеточная линия млекопитающего представляет собой нокаутную клеточную линию Fx, в которой был нарушен эндогенный ген Fx (см., например, патент США 7,737,725 (Kyowa Hakko Kirin Co., ltd), включенный в настоящий документ путем ссылки). В некоторых вариантах осуществления клеточная линия млекопитающего содержит мутацию в эндогенной мутации Fx, которая обеспечивает чувствительные к температуре фенотипы (как описано в патенте США № 8,409,838 (Regenon Pharmaceuticals), включенном в настоящий документ путем ссылки). В некоторых вариантах осуществления клеточная линия млекопитающего, имеющая сниженную способность фукозилировать белки, представляет собой клеточную линию, которая была выбрана на основании резистентности к определенным лектинам, например лектину из бобов чечевицы (Lens culinaris). См., например, патент США № 8,409,838 (Regenon Pharmaceuticals), включенный в настоящий документ путем ссылки.

Терапевтический состав и введение

[0218] Антитела к шиповидному белку SARS-CoV-2 или их антигенсвязывающие фрагменты, используемые в способах и вариантах применения настоящего изобретения, могут быть подобраны по составу для введения в фармацевтические композиции с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, эксципиентами или разбавителями. Фармацевтические композиции составлены в смеси с приемлемыми носителями, эксципиентами и другими агентами, которые обеспечивают улучшенный перенос, доставку, переносимость и т. п. Множество подходящих составов можно найти в справочнике, известном всем специалистам в области фармацевтической химии: Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA. Эти составы включают, например, порошки, пасты, мази, желе, воски, масла, липиды, липидосодержащие (катионные или анионные) везикулы (такие как LIPOFECTIN™, Life Technologies, Карлсбад, штат Калифорния), конъюгаты ДНК, безводные абсорбционные пасты, эмульсии типа «масло в воде» или «вода в масле», эмульсии на основе карбовакса (полиэтиленгликоли с разной молекулярной массой), полутвердые гели и полутвердые смеси, содержащие карбовакс. См. также Powell et al. «Compendium of excipients for

parenteral formulations» PDA (1998) J Pharm Sci Technol 52:238-311.

[0219] mAb10933 и mAb10987 представляют собой моноклональные антитела, содержащие IgG1 человека, которые одновременно связываются с различными неперекрывающимися эпитопами на шиповидном (S) гликопротеине коронавируса-2 тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2). mAb10933 и mAb10987, комбинация которых может быть обнаружена в коктейле антител под названием REGN-COV2 или REGEN-COV, могут быть получены с помощью технологии рекомбинантных ДНК в суспензионной клеточной культуре яичника китайского хомячка (CHO) и имеет приблизительные молекулярные массы 145,23 кДа и 144,14 кДа соответственно. Антитела, описанные в настоящем документе (например, mAb10933 и mAb10987), могут быть составлены по отдельности или в комбинации. Например, комбинированная композиция может применяться, чтобы упростить введение (например, внутривенно или подкожно), в то время как отдельные составы обеспечивают более высокую гибкость при дозировании. В конкретных вариантах осуществления два антитела в композиции, называемой REGEN-COV (mAb10933 и mAb10987), могут быть составлены в комбинации, или эти два антитела могут быть составлены по отдельности и объединены перед введением.

[0220] В некоторых вариантах осуществления инъекция mAb10933 и mAb10987 представляет собой стерильный бесконсервантный от прозрачного до слегка опалесцирующего и от бесцветного до бледно-желтого раствор с pH 6,0. В некоторых вариантах осуществления Ab10933 и RmAb10987 могут иметь следующий состав: 120 мг/мл

антитела, 10 мМ гистидина, 8% (масс./об.) сахарозы и 0,1% (масс./об.) полисорбата 80,

pH 6,0. Для каждого антитела доступны две концентрации: 300 мг в 2,5 мл, и

1332 мг в 11,1 мл. В некоторых вариантах осуществления mAb10933 и mAb10987 доступны в виде виал с 300 мг антитела к (например, в растворе объемом 2,5 мл) или 1332 мг антитела (например, в растворе 11,1 мл). Типовое содержимое каждой виалы показано ниже:

Виала 300 мг

• mAb10933: Каждые 2,5 мл раствора содержат 300 мг mAb10933, L-гистидин (1,9 мг), моногидрохлорид L-гистидина (2,7 мг), полисорбат 80 (2,5 мг), сахарозу (200 мг) и воду для инъекций, USP. PH составляет 6,0.

• mAb10987: Каждые 2,5 мл раствора содержат 300 мг mAb10987, L-гистидин (1,9 мг), моногидрохлорид L-гистидина (2,7 мг), полисорбат 80 (2,5 мг), сахарозу (200 мг) и воду для инъекций, USP. PH составляет 6,0.

Виала 1332 мг

• mAb10933: Каждые 11,1 мл раствора содержат 1332 мг mAb10933, L-гистидин (8,3 мг), моногидрохлорид L-гистидина (12,1 мг), полисорбат 80 (11,1 мг), сахарозу (888 мг) и воду для инъекций, USP. PH составляет 6,0.

• mAb10987: Каждые 11,1 мл раствора содержат 1332 мг mAb10987, L-гистидин (8,3

мг), моногидрохлорид L-гистидина (12,1 мг), полисорбат 80 (11,1 мг), сахарозу (888 мг) и воду для инъекций, USP. PH составляет 6,0.

[0221] Доза антитела, вводимая пациенту, может варьироваться в зависимости от возраста и телосложения пациента, состояний, пути введения и т. п. Предпочтительную дозу обычно рассчитывают в зависимости от массы тела или площади поверхности тела. При применении антитела настоящего изобретения для взрослого пациента может быть предпочтительным внутривенное введение антитела настоящего изобретения обычно в однократной дозе от примерно 0,01 до примерно 20 мг/кг массы тела, более предпочтительно от примерно 0,02 до примерно 7, от примерно 0,03 до примерно 5 или от примерно 0,05 до примерно 3 мг/кг массы тела. В зависимости от тяжести состояния частота и продолжительность лечения могут быть скорректированы. Эффективные дозировки и графики введения антител к шиповидному белку SARS-CoV-2 могут быть определены эмпирически; например, можно контролировать развитие состояния пациента путем периодической оценки и соответствующим образом корректировать дозу. Кроме того, может быть осуществлено межвидовое масштабирование дозировок с использованием хорошо известных в данной области способов (например, Mordenti et al., 1991, Pharmaceut. Res. 8:1351).

[0222] Различные системы доставки известны и могут быть использованы для введения фармацевтической композиции изобретения, например инкапсулирование в липосомы, микрочастицы, микрокапсулы, рекомбинантные клетки, способные экспрессировать антитело или другой терапевтический белок изобретения, опосредованный рецепторами эндоцитоз (см., например, Wu et al., 1987, J. Biol. Chem. 262:4429-4432). Антитела и другие терапевтически активные компоненты настоящего изобретения также могут быть доставлены методиками генной терапии. Способы введения включают, но не ограничиваются перечисленными, внутрикожный, внутримышечный, внутрибрюшинный, внутривенный, подкожный, интраназальный, эпидуральный и пероральный пути введения. Композиция может быть введена с помощью любого удобного пути, например с помощью инфузии или болюсной инъекции, с помощью всасывания через эпителиальные или кожно-слизистые покровы (например, слизистую оболочку полости рта, слизистую оболочку прямой кишки и тонкого кишечника и т. п.), а также может быть введена совместно с другими биологически активными агентами. Введение может быть системным или локальным.

[0223] Фармацевтическая композиция может быть доставлена подкожно или внутривенно с помощью стандартной иглы и шприца. Кроме того, в случае подкожной доставки при доставке фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению весьма подходящим является шприц-ручка. Такой шприц-ручка может быть многоразовым или одноразовым. В многоразовом шприце-ручке обычно используется сменный картридж, содержащий фармацевтическую композицию. После введения всей фармацевтической композиции из картриджа и его опустошения пустой картридж можно легко выбросить и заменить новым картриджем, содержащим фармацевтическую композицию. Затем шприц-

ручка может быть использован повторно. В одноразовом шприце-ручке нет сменного картриджа. Напротив, одноразовый шприц-ручка приходит уже заполненным фармацевтической композицией, содержащейся в резервуаре внутри устройства. После освобождения резервуара от фармацевтической композиции устройство выбрасывают целиком.

[0224] Множество многоразовых шприцев-ручек и шприцев-тюбиков подходит для подкожной доставки фармацевтической композиции, описанной в настоящем документе. Примеры включают, не ограничиваясь перечисленным, AUTOPEN™ (Owen Mumford, Inc., Вудсток, Великобритания), шприц-ручку DISETRONIC™ (Disetronic Medical Systems, Бургдорф, Швейцария), шприц-ручку HUMALOG MIX 75/25™, шприц-ручку HUMALOG™, шприц-ручку HUMALIN 70/30™ (Eli Lilly and Co., Индианаполис, Индиана), NOVOPEN™ I, II и III (Novo Nordisk, Копенгаген, Дания), NOVOPEN JUNIOR™ (Novo Nordisk, Копенгаген, Дания), шприц-ручку BD™ (Becton Dickinson, Франклин Лейкс, Нью-Джерси), OPTIPEN™, OPTIPEN PRO™, OPTIPEN STARLET™ и OPTICLIK™ (sanofi-aventis, Франкфурт, Германия), и другие. Примеры одноразовых шприцев-ручек, подходящих для подкожной доставки фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются перечисленными, шприц-ручку SOLOSTAR™ (sanofi-aventis), FLEXPEN™ (Novo Nordisk) и KWIKPEN™ (Eli Lilly), автоинжектор SURECLICK™ (Amgen, Таузанд-Окс, Калифорния), шприц-ручку PENLET™ (Haselmeier, Штутгарт, Германия), EPIPEN (Dey, L.P.) и HUMIRA™ (Abbott Labs, Абботт Парк, Иллинойс), и другие.

[0225] В определенных ситуациях фармацевтическая композиция может быть доставлена в системе с контролируемым высвобождением. В одном из вариантов осуществления может использоваться насос (см. Langer выше; Sefton, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201 (1987)). В другом варианте осуществления могут быть использованы полимерные материалы; см. Medical Applications of Controlled Release, Langer and Wise (eds.), 1974, CRC Pres., Бока-Ратон, штат Флорида. В еще одном варианте осуществления система с контролируемым высвобождением может быть размещена в непосредственной близости от мишени композиции, в результате чего требуется только часть системной дозы (см., например, Goodson, 1984, в Medical Applications of Controlled Release, выше, vol. 2, pp. 115-138). Другие системы с контролируемым высвобождением рассмотрены в обзоре Langer, 1990, Science 249:1527-1533.

[0226] Инъекционные формы могут включать дозированные формы для внутривенных, подкожных, внутрикожных и внутримышечных инъекций, капельных вливаний и т. п. Эти инъекционные формы могут быть получены с помощью общеизвестных способов. Например, инъекционные формы могут быть получены, например, путем растворения, суспендирования или эмульгирования антитела или его соли, описанных выше, в стерильной водной среде или масляной среде, обычно используемой для инъекций. В качестве водной среды для инъекций существуют, например, физиологический раствор, изотонический раствор, содержащий глюкозу и другие

вспомогательные агенты.

Комбинированные виды терапии

[0227] В некоторых случаях антитела к шиповидному белку SARS-CoV-2 могут вводиться с дополнительным терапевтическим агентом. В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент представляет собой противовирусное лекарственное средство или вакцину. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из: противовоспалительного агента, противомалярийного агента, антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, специфично связывающего TMPRSS2, и антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, специфично связывающегося с шиповидным белком SARS-CoV-2. В некоторых случаях противомалярийный агент представляет собой хлорохин или гидроксихлорохин. В некоторых случаях противовоспалительный агент представляет собой антитело, например, сарилумаб, тоцилизумаб или гимсилумаб. В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент представляет собой второе антитело или антигенсвязывающий фрагмент, содержащий последовательности HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 и LCDR3 из таблицы 1.

[0228] Дополнительные терапевтические агенты можно вводить субъекту или применять перед введением антитела к шиповидному белку SARS-CoV-2 настоящего изобретения. Например, первый компонент может считаться введенным «перед» введением второго компонента, если первый компонент вводится/применяется за 1 неделю до, за 72 часа до, за 60 часов до, за 48 часов, за 36 часов до, за 24 часа до, за 12 часов до, за 6 часов до, за 5 часов до, за 4 часа до, за 3 часа до, за 2 часа до, за 1 час до, за 30 минут до, за 15 минут до, за 10 минут до, за 5 минут до или менее чем за 1 минуту до введения/применения второго компонента. В других вариантах осуществления дополнительные терапевтические агенты можно вводить субъекту или применять после введения антитела к шиповидному белку SARS-CoV-2 настоящего изобретения. Например, первый компонент может считаться введенным после второго компонента, если первый компонент вводится/применяется через 1 минуту после, через 5 минут после, через 10 минут после, через 15 минут после, через 30 минут после, через 1 час после, через 2 часа после, через 3 часа после, через 4 часа после, через 5 часов после, через 6 часов после, через 12 часов после, через 24 часа после, через 36 часов после, через 48 часов после, через 60 часов после, через 72 часа после введения/применения второго компонента. В других вариантах осуществления дополнительные терапевтические агенты можно вводить субъекту одновременно с введением антитела к шиповидному белку SARS-CoV-2 настоящего изобретения. «Одновременное» введение для целей настоящего изобретения включает, например, введение антитела к шиповидному белку SARS-CoV-2 и дополнительного терапевтически активного компонента субъекту в одной дозированной форме или в отдельных лекарственных формах, вводимых субъекту в течение примерно 30 минут или менее друг после друга. При введении в отдельных дозированных формах каждая дозированная форма может быть введена посредством одного и того же пути (например,

антитело к шиповидному белку SARS-CoV-2 и дополнительный терапевтически активный компонент можно вводить внутривенно, подкожно и т. п.). В любом случае введение компонентов в одной дозированной форме, в отдельных дозированных формах одним и тем же путем или в отдельных дозированных формах разными путями - все это считается одновременным введением для целей настоящего описания. Для целей настоящего описания введение антитела к шиповидному белку SARS-CoV-2 «перед», «одновременно с» или «после» (как эти термины определены в настоящем документе выше) введения дополнительного терапевтического агента считается введением антитела к шиповидному белку SARS-CoV-2 в комбинации с дополнительным терапевтическим агентом).

Дозировка

[0229] Количество активного ингредиента (например, антитела к шиповидному белку SARS-CoV-2 или другие терапевтические агенты, взятые в комбинации с антителами к шиповидному белку SARS-CoV-2), которое можно вводить субъекту, обычно представляет собой терапевтически эффективное количество, как описано в других разделах настоящего документа.

[0230] В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество может составлять от примерно 0,05 мг до примерно 20 г; например примерно 0,05 мг, примерно 0,1 мг, примерно 1,0 мг, примерно 1,5 мг, примерно 2,0 мг, примерно 10 мг, примерно 20 мг, примерно 30 мг, примерно 40 мг, примерно 50 мг, примерно 60 мг, примерно 70 мг, примерно 80 мг, примерно 90 мг, примерно 100 мг, примерно 110 мг, примерно 120 мг, примерно 130 мг, примерно 140 мг, примерно 150 мг, примерно 160 мг, примерно 170 мг, примерно 180 мг, примерно 190 мг, примерно 200 мг, примерно 210 мг, примерно 220 мг, примерно 230 мг, примерно 240 мг, примерно 250 мг, примерно 260 мг, примерно 270 мг, примерно 280 мг, примерно 290 мг, примерно 300 мг, примерно 310 мг, примерно 320 мг, примерно 330 мг, примерно 340 мг, примерно 350 мг, примерно 360 мг, примерно 370 мг, примерно 380 мг, примерно 390 мг, примерно 400 мг, примерно 410 мг, примерно 420 мг, примерно 430 мг, примерно 440 мг, примерно 450 мг, примерно 460 мг, примерно 470 мг, примерно 480 мг, примерно 490 мг, примерно 500 мг, примерно 510 мг, примерно 520 мг, примерно 530 мг, примерно 540 мг, примерно 550 мг, примерно 560 мг, примерно 570 мг, примерно 580 мг, примерно 590 мг, примерно 600 мг, примерно 610 мг, примерно 620 мг, примерно 630 мг, примерно 640 мг, примерно 650 мг, примерно 660 мг, примерно 670 мг, примерно 680 мг, примерно 690 мг, примерно 700 мг, примерно 710 мг, примерно 720 мг, примерно 730 мг, примерно 740 мг, примерно 750 мг, примерно 760 мг, примерно 770 мг, примерно 780 мг, примерно 790 мг, примерно 800 мг, примерно 810 мг, примерно 820 мг, примерно 830 мг, примерно 840 мг, примерно 850 мг, примерно 860 мг, примерно 870 мг, примерно 880 мг, примерно 890 мг, примерно 900 мг, примерно 910 мг, примерно 920 мг, примерно 930 мг, примерно 940 мг, примерно 950 мг, примерно 960 мг, примерно 970 мг, примерно 980 мг, примерно 990 мг, примерно 1 г, примерно 1,1 г, примерно 1,2 г, примерно 1,3 г, примерно 1,4 г, 1,5 г, примерно 1,6 г, примерно 1,7 г, примерно 1,8 г, примерно 1,9 г, примерно 2 г, примерно 2,1 г, примерно 2,2 г, примерно 2,3

г, примерно 2,4 г, примерно 2,5 г, примерно 2,6 г, примерно 2,7 г, примерно 2,8 г, примерно 2,9 г, примерно 3 г, примерно 3,1 г, примерно 3,2 г, примерно 3,3 г, примерно 3,4 г, примерно 3,5 г, примерно 3,6 г, примерно 3,7 г, примерно 3,8 г, примерно 3,9 г, примерно 4 г, примерно 4,1 г, примерно 4,2 г, примерно 4,3 г, примерно 4,4 г, примерно 4,5 г, примерно 4,6 г, примерно 4,7 г, примерно 4,8 г, примерно 4,9 г, примерно 5 г, примерно 5,1 г, примерно 5,2 г, примерно 5,3 г, примерно 5,4 г, примерно 5,5 г, примерно 5,6 г, примерно 5,7 г, примерно 5,8 г, примерно 5,9 г, примерно 6 г, примерно 6,1 г, примерно 6,2 г, примерно 6,3 г, примерно 6,4 г, примерно 6,5 г, примерно 6,6 г, примерно 6,7 г, примерно 6,8 г, примерно 6,9 г, примерно 7 г, примерно 7,1 г, примерно 7,2 г, примерно 7,3 г, примерно 7,4 г, примерно 7,5 г, примерно 7,6 г, примерно 7,7 г, примерно 7,8 г, примерно 7,9 г, примерно 8 г, примерно 8,1 г, примерно 8,2 г, примерно 8,3 г, примерно 8,4 г, примерно 8,5 г, примерно 8,6 г, примерно 8,7 г, примерно 8,8 г, примерно 8,9 г, примерно 9 г, примерно 9,1 г, примерно 9,2 г, примерно 9,3 г, примерно 9,4 г, примерно 9,5 г, примерно 9,6 г, примерно 9,7 г, примерно 9,8 г, примерно 9,9 г, примерно 10 г, примерно 11 г, примерно 12 г, примерно 13 г, примерно 14 г, примерно 15 г, примерно 16 г, примерно 17 г, примерно 18 г, примерно 19 г или примерно 20 г соответствующего антитела. В некоторых случаях терапевтически эффективное количество составляет от 0,1 г до 3,5 г. В некоторых случаях терапевтически эффективное количество составляет от 0,5 г до 2 г. В некоторых случаях терапевтически эффективное количество составляет от 0,8 г до 1,6 г. В некоторых случаях терапевтически эффективное количество составляет от 1,0 г до 1,4 г. В некоторых случаях терапевтически эффективное количество составляет от 1 г до 7 г. В некоторых случаях терапевтически эффективное количество составляет от 3 г до 5 г. В некоторых случаях терапевтически эффективное количество составляет от 3,5 г до 4,5 г. В некоторых из этих вариантов осуществления, описанных выше, доза может представлять собой дозу одного антитела или в альтернативном варианте осуществления общую дозу комбинации антител. Например, два разных антитела к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 можно вводить одновременно так, чтобы доза каждого антитела составляла половину от общей вводимой дозы.

[0231] В некоторых вариантах осуществления комбинацию mAb10933 и mAb10987 вводят одновременно внутривенно или подкожно при общей дозе от 300 мг до 2400 мг. В некоторых вариантах осуществления общая доза составляет от 100 мг до 5000 мг. В некоторых вариантах осуществления общая доза составляет от 200 мг до 400 мг, от 500 мг до 700 мг, от 1000 мг до 1400 мг или от 2000 мг до 2800 мг. В некоторых вариантах осуществления общая доза составляет от 250 мг до 350 мг, от 550 мг до 650 мг, от 1150 мг до 1250 мг или от 2300 мг до 2500 мг. В некоторых случаях общая доза составляет 300 мг, 600 мг, 1200 мг или 2400 мг. В некоторых случаях общая доза составляет 100 мг, 150 мг, 200 мг, 250 мг, 300 мг, 350 мг, 400 мг, 450 мг, 500 мг, 550 мг, 600 мг, 650 мг, 700 мг, 750 мг, 800 мг, 850 мг, 900 мг, 1000 мг, 1050 мг, 1100 мг, 1150 мг, 1200 мг 1250 мг, 1300 мг, 1350 мг, 1400 мг, 1450 мг, 1500 мг, 1550 мг, 1600 мг, 1650 мг, 1700 мг, 1750 мг, 1800 мг, 1850 мг, 1900 мг, 1950 мг, 2000 мг, 2050 мг, 2100 мг, 2150 мг, 2200 мг, 2250 мг, 2300 мг, 2350 мг,

2400 мг, 2450 мг, 2500 мг, 2550 мг, 2600 мг, 2650 мг, 2700 мг, 2750 мг, 2800 мг, 2850 мг, 2900 мг, 2950 мг или 3000 мг. В некоторых вариантах осуществления общая доза составляет 2400 мг, и каждое из антител mAb10933 и mAb10987 вводят внутривенно в дозе 1200 мг. В некоторых вариантах осуществления общая доза составляет 1200 мг, и каждое из антител mAb10933 и mAb10987 вводят внутривенно в дозе 600 мг. В некоторых вариантах осуществления общая доза составляет 600 мг, и каждое из антител mAb10933 и mAb10987 вводят внутривенно в дозе 300 мг. В некоторых вариантах осуществления общая доза составляет 300 мг, и каждое из антител mAb10933 и mAb10987 вводят внутривенно в дозе 150 мг. В некоторых вариантах осуществления общая доза составляет 1200 мг, и каждое из антител mAb10933 и mAb10987 вводят подкожно в дозе 600 мг. В некоторых вариантах осуществления общая доза составляет 600 мг, и каждое из антител mAb10933 и mAb10987 вводят подкожно в дозе 300 мг. В некоторых вариантах осуществления каждое отдельное антитело вводят в дозе от 100 мг до 200 мг, от 200 мг до 400 мг, от 500 мг до 700 мг или от 2300 мг до 2500 мг. В некоторых случаях каждое отдельное антитело вводят в дозе от 124 мг до 175 мг, от 250 мг до 350 мг, от 550 мг до 650 мг или от 1150 мг до 1250 мг.

[0232] Количество антитела к шиповидному белку SARS-CoV-2 или другого терапевтического агента, содержащегося в отдельных дозах, может быть выражено в миллиграммах антитела на килограмм массы тела пациента (т. е. мг/кг). Например, антитела к шиповидному белку SARS-CoV-2 можно вводить пациенту в дозе от примерно 0,0001 до примерно 200 мг/кг массы тела пациента (например, 0,1 мг/кг, 0,5 мг/кг, 1,0 мг/кг, 1,5 мг/кг, 2,0 мг/кг, 2,5 мг/кг, 3,0 мг/кг, 3,5 мг/кг, 4,0 мг/кг, 4,5 мг/кг, 5,0 мг/кг, 5,5 мг/кг, 6,0 мг/кг, 6,5 мг/кг, 7,0 мг/кг, 7,5 мг/кг, 8,0 мг/кг, 8,5 мг/кг, 9,0 мг/кг, 9,5 мг/кг, 10,0 мг/кг, 10,5 мг/кг, 11,0 мг/кг, 11,5 мг/кг, 12,0 мг/кг, 12,5 мг/кг, 13,0 мг/кг, 13,5 мг/кг, 14,0 мг/кг, 14,5 мг/кг, 15,0 мг/кг, 15,5 мг/кг, 16,0 мг/кг, 16,5 мг/кг, 17,0 мг/кг, 17,5 мг/кг, 18,0 мг/кг, 18,5 мг/кг, 19,0 мг/кг, 19,5 мг/кг, 20,0 мг/кг, 20,5 мг/кг, 21,0 мг/кг, 21,5 мг/кг, 22,0 мг/кг, 22,5 мг/кг, 23,0 мг/кг, 23,5 мг/кг, 24,0 мг/кг, 24,5 мг/кг, 25,0 мг/кг, 25,5 мг/кг, 26,0 мг/кг, 26,5 мг/кг, 27,0 мг/кг, 27,5 мг/кг, 28,0 мг/кг, 28,5 мг/кг, 29,0 мг/кг, 29,5 мг/кг, 30,0 мг/кг, 30,5 мг/кг, 31,0 мг/кг, 31,5 мг/кг, 32,0 мг/кг, 32,5 мг/кг, 33,0 мг/кг, 33,5 мг/кг, 34,0 мг/кг, 34,5 мг/кг, 35,0 мг/кг, 35,5 мг/кг, 36,0 мг/кг, 36,5 мг/кг, 37,0 мг/кг, 37,5 мг/кг, 38,0 мг/кг, 38,5 мг/кг, 39,0 мг/кг, 39,5 мг/кг, 40,0 мг/кг, 40,5 мг/кг, 41,0 мг/кг, 41,5 мг/кг, 42,0 мг/кг, 42,5 мг/кг, 43,0 мг/кг, 43,5 мг/кг, 44,0 мг/кг, 44,5 мг/кг, 45,0 мг/кг, 45,5 мг/кг, 46,0 мг/кг, 46,5 мг/кг, 47,0 мг/кг, 47,5 мг/кг, 48,0 мг/кг, 48,5 мг/кг, 49,0 мг/кг, 49,5 мг/кг, 50,0 мг/кг, 50,5 мг/кг, 51,0 мг/кг, 51,5 мг/кг, 52,0 мг/кг, 52,5 мг/кг, 53,0 мг/кг, 53,5 мг/кг, 54,0 мг/кг, 54,5 мг/кг, 55,0 мг/кг, 55,5 мг/кг, 56,0 мг/кг, 56,5 мг/кг, 57,0 мг/кг, 57,5 мг/кг, 58,0 мг/кг, 58,5 мг/кг, 59,0 мг/кг, 59,5 мг/кг, 60,0 мг/кг, 60,5 мг/кг, 61,0 мг/кг, 61,5 мг/кг, 62,0 мг/кг, 62,5 мг/кг, 63,0 мг/кг, 63,5 мг/кг, 64,0 мг/кг, 64,5 мг/кг, 65,0 мг/кг, 65,5 мг/кг, 66,0 мг/кг, 66,5 мг/кг, 67,0 мг/кг, 67,5 мг/кг, 68,0 мг/кг, 68,5 мг/кг, 69,0 мг/кг, 69,5 мг/кг, 70,0 мг/кг, 70,5 мг/кг, 71,0 мг/кг, 71,5 мг/кг, 72,0 мг/кг, 72,5 мг/кг, 73,0 мг/кг, 73,5 мг/кг, 74,0 мг/кг, 74,5 мг/кг, 75,0 мг/кг, 75,5 мг/кг, 76,0 мг/кг, 76,5 мг/кг, 77,0 мг/кг, 77,5 мг/кг, 78,0 мг/кг, 78,5 мг/кг, 79,0 мг/кг, 79,5 мг/кг, 80,0 мг/кг, 80,5 мг/кг, 81,0 мг/кг, 81,5 мг/кг, 82,0 мг/кг, 82,5 мг/кг, 83,0

мг/кг, 83,5 мг/кг, 84,0 мг/кг, 84,5 мг/кг, 85,0 мг/кг, 85,5 мг/кг, 86,0 мг/кг, 86,5 мг/кг, 87,0 мг/кг, 87,5 мг/кг, 88,0 мг/кг, 88,5 мг/кг, 89,0 мг/кг, 89,5 мг/кг, 90,0 мг/кг, 90,5 мг/кг, 91,0 мг/кг, 91,5 мг/кг, 92,0 мг/кг, 92,5 мг/кг, 93,0 мг/кг, 93,5 мг/кг, 94,0 мг/кг, 94,5 мг/кг, 95,0 мг/кг, 95,5 мг/кг, 96,0 мг/кг, 96,5 мг/кг, 97,0 мг/кг, 97,5 мг/кг, 98,0 мг/кг, 98,5 мг/кг, 99,0 мг/кг, 99,5 мг/кг, 100,0 мг/кг, 100,5 мг/кг, 101,0 мг/кг, 101,5 мг/кг, 102,0 мг/кг, 102,5 мг/кг, 103,0 мг/кг, 103,5 мг/кг, 104,0 мг/кг, 104,5 мг/кг, 105,0 мг/кг, 105,5 мг/кг, 106,0 мг/кг, 106,5 мг/кг, 107,0 мг/кг, 107,5 мг/кг, 108,0 мг/кг, 108,5 мг/кг, 109,0 мг/кг, 109,5 мг/кг, 110,0 мг/кг, 110,5 мг/кг, 111,0 мг/кг, 111,5 мг/кг, 112,0 мг/кг, 112,5 мг/кг, 113,0 мг/кг, 113,5 мг/кг, 114,0 мг/кг, 114,5 мг/кг, 115,0 мг/кг, 115,5 мг/кг, 116,0 мг/кг, 116,5 мг/кг, 117,0 мг/кг, 117,5 мг/кг, 118,0 мг/кг, 118,5 мг/кг, 119,0 мг/кг, 119,5 мг/кг, 120,0 мг/кг, 120,5 мг/кг, 121,0 мг/кг, 121,5 мг/кг, 122,0 мг/кг, 122,5 мг/кг, 123,0 мг/кг, 123,5 мг/кг, 124,0 мг/кг, 124,5 мг/кг, 125,0 мг/кг, 125,5 мг/кг, 126,0 мг/кг, 126,5 мг/кг, 127,0 мг/кг, 127,5 мг/кг, 128,0 мг/кг, 128,5 мг/кг, 129,0 мг/кг, 129,5 мг/кг, 130,0 мг/кг, 130,5 мг/кг, 131,0 мг/кг, 131,5 мг/кг, 132,0 мг/кг, 132,5 мг/кг, 133,0 мг/кг, 133,5 мг/кг, 134,0 мг/кг, 134,5 мг/кг, 135,0 мг/кг, 135,5 мг/кг, 136,0 мг/кг, 136,5 мг/кг, 137,0 мг/кг, 137,5 мг/кг, 138,0 мг/кг, 138,5 мг/кг, 139,0 мг/кг, 139,5 мг/кг, 140,0 мг/кг, 140,5 мг/кг, 141,0 мг/кг, 141,5 мг/кг, 142,0 мг/кг, 142,5 мг/кг, 143,0 мг/кг, 143,5 мг/кг, 144,0 мг/кг, 144,5 мг/кг, 145,0 мг/кг, 145,5 мг/кг, 146,0 мг/кг, 146,5 мг/кг, 147,0 мг/кг, 147,5 мг/кг, 148,0 мг/кг, 148,5 мг/кг, 149,0 мг/кг, 149,5 мг/кг, 150,0 мг/кг, 150,5 мг/кг, 151,0 мг/кг, 151,5 мг/кг, 152,0 мг/кг, 152,5 мг/кг, 153,0 мг/кг, 153,5 мг/кг, 154,0 мг/кг, 154,5 мг/кг, 155,0 мг/кг, 155,5 мг/кг, 156,0 мг/кг, 156,5 мг/кг, 157,0 мг/кг, 157,5 мг/кг, 158,0 мг/кг, 158,5 мг/кг, 159,0 мг/кг, 159,5 мг/кг, 160,0 мг/кг, 160,5 мг/кг, 161,0 мг/кг, 161,5 мг/кг, 162,0 мг/кг, 162,5 мг/кг, 163,0 мг/кг, 163,5 мг/кг, 164,0 мг/кг, 164,5 мг/кг, 165,0 мг/кг, 165,5 мг/кг, 166,0 мг/кг, 166,5 мг/кг, 167,0 мг/кг, 167,5 мг/кг, 168,0 мг/кг, 168,5 мг/кг, 169,0 мг/кг, 169,5 мг/кг, 170,0 мг/кг, 170,5 мг/кг, 171,0 мг/кг, 171,5 мг/кг, 172,0 мг/кг, 172,5 мг/кг, 173,0 мг/кг, 173,5 мг/кг, 174,0 мг/кг, 174,5 мг/кг, 175,0 мг/кг, 175,5 мг/кг, 176,0 мг/кг, 176,5 мг/кг, 177,0 мг/кг, 177,5 мг/кг, 178,0 мг/кг, 178,5 мг/кг, 179,0 мг/кг, 179,5 мг/кг, 180,0 мг/кг, 180,5 мг/кг, 181,0 мг/кг, 181,5 мг/кг, 182,0 мг/кг, 182,5 мг/кг, 183,0 мг/кг, 183,5 мг/кг, 184,0 мг/кг, 184,5 мг/кг, 185,0 мг/кг, 185,5 мг/кг, 186,0 мг/кг, 186,5 мг/кг, 187,0 мг/кг, 187,5 мг/кг, 188,0 мг/кг, 188,5 мг/кг, 189,0 мг/кг, 189,5 мг/кг, 190,0 мг/кг, 190,5 мг/кг, 191,0 мг/кг, 191,5 мг/кг, 192,0 мг/кг, 192,5 мг/кг, 193,0 мг/кг, 193,5 мг/кг, 194,0 мг/кг, 194,5 мг/кг, 195,0 мг/кг, 195,5 мг/кг, 196,0 мг/кг, 196,5 мг/кг, 197,0 мг/кг, 197,5 мг/кг, 198,0 мг/кг, 198,5 мг/кг, 199,0 мг/кг, 199,5 мг/кг или 200,0 мг/кг).

Схемы введения

[0233] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления настоящего изобретения множество доз активного ингредиента (например, антитело к шиповидному белку SARS-CoV-2) можно вводить субъекту в течение определенного периода времени. Способы согласно этому аспекту изобретения включают последовательное введение субъекту множества доз активного ингредиента изобретения. В настоящем документе «последовательное введение» подразумевает, что каждую дозу активного ингредиента субъекту вводят в различные моменты времени, например в разные дни, разделенные

заранее определенным интервалом (например, часы, дни, недели или месяцы). Настоящее изобретение включает способы, включающие последовательное введение пациенту разовой начальной дозы активного ингредиента с последующим введением одной или более вторичных доз указанного активного ингредиента и необязательно с последующим введением одной или более третичных доз указанного активного ингредиента.

[0234] Термины «начальная доза, вторичные дозы» и «третичные дозы» относятся к временной последовательности введения активного ингредиента, например антитела к шиповидному белку SARS-CoV-2 изобретения, или комбинированной терапии изобретения, например двух различных антител к шиповидному белку SARS-CoV-2. Таким образом, «начальная доза» представляет собой дозу, которую вводят в начале схемы лечения (ее также называют «исходной дозой»); «вторичные дозы» представляют собой дозы, которые вводят после начальной дозы; и «третичные дозы» представляют собой дозы, которые вводят после вторичных доз. Начальная, вторичные и третичные дозы могут содержать одинаковое количество активного ингредиента, например антитела к шиповидному белку SARS-CoV-2, но, как правило, могут отличаться друг от друга частотой введения. В некоторых вариантах осуществления изобретения, однако, количество активного ингредиента, например антитела к шиповидному белку SARS-CoV-2, содержащееся в начальной, вторичных и/или третичных дозах, отличается друг от друга (например, изменяется в сторону увеличения или уменьшения по мере необходимости) в течение курса лечения. Согласно определенным вариантам реализации две или более (например, 2, 3, 4 или 5) доз вводятся в начале схемы лечения в виде «нагрузочных доз», за которыми следуют последующие дозы, которые вводятся реже (например, «поддерживающие дозы»).

[0235] В конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения каждую вторичную и/или третичную дозу вводят через 1-26 (например, через 1, 1½, 2, 2½, 3, 3½, 4, 4½, 5, 5½, 6, 6½, 7, 7½, 8, 8½, 9, 9½, 10, 10½, 11, 11½, 12, 12½, 13, 13½, 14, 14½, 15, 15½, 16, 16½, 17, 17½, 18, 18½, 19, 19½, 20, 20½, 21, 21½, 22, 22½, 23, 23½, 24, 24½, 25, 25½, 26, 26½ или более) недель после непосредственно предшествующей дозы. Фраза «непосредственно предшествующая доза», используемая в настоящем документе, означает в последовательности множественных введений дозу активного ингредиента, например антитела к шиповидному белку SARS-CoV-2, которую вводили пациенту перед введением следующей дозы в последовательности без промежуточных доз.

[0236] Способы согласно данному аспекту изобретения могут включать введение пациенту любого количества вторичных и/или третичных доз активного ингредиента изобретения, например антитела к шиповидному белку SARS-CoV-2. Например, в определенных вариантах реализации пациенту вводят только одну вторичную дозу. Согласно другим вариантам реализации пациенту вводят две или более (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или более) вторичных доз. Аналогичным образом, в определенных вариантах реализации, пациенту вводят только одну третичную дозу. Согласно другим вариантам реализации пациенту вводят две или более (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или более) третичных

доз.

[0237] В вариантах реализации, включающих введение многократных вторичных доз, каждую вторичную дозу можно вводить с той же частотой, что и другие вторичные дозы. Например, каждая вторичная доза может вводиться пациенту через 1-2 недели или через 1-2 месяца после непосредственно предшествующей дозы. Аналогичным образом, в вариантах реализации, включающих введение нескольких третичных доз, каждую третичную дозу можно вводить с той же частотой, что и другие третичные дозы. Например, каждая третичная доза может вводиться пациенту через 2-12 недель после непосредственно предшествующей дозы. В определенных вариантах осуществления данного изобретения частота, с которой вторичные и/или третичные дозы вводятся пациенту, может варьироваться в течение курса лечения. Частота введения также может корректироваться лечащим врачом в течение курса лечения в зависимости от потребностей конкретного пациента после клинического обследования.

[0238] Настоящее изобретение включает режимы введения, в которых пациенту вводят от 2 до 6 нагрузочных доз с первой частотой (например, один раз в неделю, один раз в две недели, один раз в три недели, один раз в месяц, один раз в два месяца и т. п.) с последующим введением пациенту двух или более поддерживающих доз на менее частой основе. Например, в соответствии с этим аспектом изобретения, если нагрузочные дозы вводят с частотой один раз в месяц, то поддерживающие дозы можно вводить пациенту один раз в шесть недель, один раз в два месяца, один раз в три месяца и т. п.). В некоторых вариантах осуществления субъекту вводят одну дозу как часть профилактического или терапевтического схемы лечения. В некоторых вариантах осуществления дозу или дозы вводят для лечения взрослого пациента из группы высокого риска или пациента детского возраста с диагностированным коронавирусным заболеванием (COVID-19) с легкой или средней степенью тяжести.

[0239] В некоторых вариантах осуществления дозировка у взрослых пациентов и у пациентов детского возраста (12 лет и старше с массой тела по меньшей мере 40 кг) равна:

○ 600 мг mAb10933 (касиривимаб) и 600 мг mAb10987 (имдевимаб), вводимых одновременно в форме однократной внутривенной инфузии посредством насоса или капельницы (см. таблицу 4A), или в форме однократной подкожной инъекции, или в форме двух подкожных инъекций; или

○ 1200 мг касиривимаба и 1200 мг имдевимаба, вводимых одновременно в форме однократной внутривенной инфузии посредством насоса или капельницы (см. таблицу 4B). Ниже приведены типовые инструкции по приготовлению для mAb10933+mAb10987 (касиривимаб и имдевимаб соответственно).

1. Извлечь виалы с касиривимабом и имдевимабом из охлаждаемого хранилища и оставить перед приготовлением для выравнивания их температуры с комнатной температурой приблизительно на 20 минут. Запрещается подвергать прямому нагреву. Запрещается встряхивать виалы.

2. Перед введением осмотреть виалы с касиривимабом и имдевимабом на наличие

твердых частиц и обесцвечивания. При обнаружении твердых частиц или обесцвечивания следует выбросить этот раствор и приготовить свежий раствор. Раствор в каждой виале должен быть от прозрачного до слегка опалесцирующего и от бесцветного до бледно-желтого.

3. Взять предварительно заполненный пакет для в/в инфузии, содержащий 50 мл, 100 мл, 150 мл или 250 мл 0,9%-й инъекции хлорида натрия.

4. При введении дозы 600 мг/600 мг:

○ набрать 5 мл касиривимаба и 5 мл имдевимаба из каждой соответствующей виалы с использованием двух отдельных шприцев (см. таблицу 4A) и ввести все 10 мл в предварительно заполненный пакет для инфузии, содержащий 0,9%-й инъекции хлорида натрия (см. таблицу 4A). Выбросить все продукты, оставшиеся в виале.

ИЛИ

При введении альтернативной дозы 1200 мг/1200 мг:

○ набрать 10 мл касиривимаба и 10 мл имдевимаба из каждой соответствующей виалы с использованием двух отдельных шприцев (см. таблицу 4B) и ввести все 20 мл в предварительно заполненный пакет для инфузии, содержащий 0,9%-й инъекции хлорида натрия (см. таблицу 4B). Выбросить все продукты, оставшиеся в виале.

5. Аккуратно перевернуть руками пакет для инфузии приблизительно 10 раз. Не встряхивать.

6. Этот продукт не содержит консервантов, и, следовательно, разбавленный раствор для инфузии следует вводить немедленно.

• Если немедленное введение невозможно, разбавленный раствор для инфузии, содержащий касиривимаб и имдевимаб, следует хранить в холодильнике при температуре от 2 °C до 8 °C (от 36 °F до 46 °F) в течение не более 36 часов или при комнатной температуре до 25 °C (77 °F) в течение не более 4 часов. Если раствор для вливания охлажден, перед введением его следует оставить для выравнивания его температуры с комнатной температурой приблизительно на 30 минут.

[0240] Типовые инструкции по введению приведены ниже:

1. Собрать рекомендуемые материалы для инфузии:

a. инфузионный набор из поливинилхлорида (ПВХ), с полиэтиленовым (ПЭ) покрытием, из ПВХ или полиуретана (ПУ);

b. встроенный или навесной фильтр из 0,2-мкм полиэфирсульфона (ПЭС).

2. Подключить инфузионный набор к пакету для внутривенного вливания.

3. Заполнить инфузионный набор.

4. Вводить в форме в/в инфузии посредством насоса или капельницы в течение по меньшей мере 60 минут через внутривенную линию, содержащую стерильный встроенный или навесной фильтр из 0,2-мкм полиэфирсульфона (ПЭС) (см. таблицу 4A или таблицу 4B).

5. Полученный инфузионный раствор не следует вводить одновременно с любым другим лекарственным средством. Данные о совместимости mAb10933 и mAb10987 с

растворами для внутривенной инфузии и лекарственными средствами, отличными от 0,9%-й инъекции хлорида натрия, отсутствуют.

6. После завершения инфузии промыть 0,9%-й инъекцией хлорида натрия.

7. Выбросить неиспользованный продукт.

8. Во время введения клинически отслеживать пациентов и наблюдать пациентов в течение по меньшей мере 1 часа после завершения инфузии.

[0241] Таблица 4A. Рекомендуемая дозировка, инструкции по разведению и введению для 600 мг касиривимаба с 600 мг имдевимаба для в/в инфузии

Касиривимаб с имдевимабом, доза[a] 1200 мг. Добавить: **● 5 мл касиривимаба (использовать 1 виалу 11,1 мл ИЛИ 2 виалы по 2,5 мл) и** **● 5 мл имдевимаба (использовать 1 виалу 11,1 мл ИЛИ 2 виалы по 2,5 мл) и поместить общий объем 10 мл в пакет для инфузии, предварительно заполненный 0,9%-м раствором хлорида натрия и ввести в соответствии с приведенными ниже инструкциями.[b]**		
Размер пакета для инфузии, предварительно заполненного 0,9%-м раствором хлорида натрия	**Максимальная скорость инфузии**	**Минимальное время инфузии**
50 мл[c]	180 мл/ч	20 минут
100 мл	310 мл/ч	21 минута
150 мл	310 мл/ч	31 минута
250 мл	310 мл/ч	50 минута

[a] Добавить 600 мг касиривимаба и 600 мг имдевимаба в один пакет для инфузии и ввести одновременно в форме однократной внутривенной инфузии.

[b] После завершения инфузии промыть 0,9%-й инъекцией хлорида натрия.

[c] Для обеспечения требований безопасности минимальное время инфузии для пациентов, которым вводили одновременно касиривимаб с имдевимабом с применением 50-мл пакета для инфузии, предварительно заполненного 0,9%-й инъекцией хлорида натрия, должно составлять по меньшей мере 20 минут.

[0242] Таблица 4B. Рекомендуемая дозировка, инструкции по разведению и введению для 1200 мг касиривимаба с 1200 мг имдевимаба для в/в инфузии

Касиривимаб с имдевимабом, доза[a] 2400 мг. Добавить: • 10 мл касиривимаба (использовать 1 виалу 11,1 мл ИЛИ 4 виалы по 2,5 мл) и • 10 мл имдевимаба (использовать 1 виалу 11,1 мл ИЛИ 4 виалы по 2,5 мл), т. е. всего 20 мл, в пакет для инфузии, предварительно заполненный 0,9%-й инъекцией хлорида натрия, и ввести, как указано ниже[b].

Размер пакета для инфузии, предварительно заполненного 0,9%-м раствором хлорида натрия	**Максимальная скорость инфузии**	**Минимальное время инфузии**
50 мл[c]	**210 мл/ч**	**20 минут**
100 мл	**310 мл/ч**	**23 минуты**
150 мл	**310 мл/ч**	**33 минуты**
250 мл	**310 мл/ч**	**52 минуты**

[a] Добавить 1200 мг касиривимаба и 1200 мг имдевимаба в один пакет для инфузии и ввести одновременно в форме однократной внутривенной инфузии.

[b] После завершения инфузии промыть 0,9%-й инъекцией хлорида натрия.

[c] Для обеспечения требований безопасности минимальное время инфузии для пациентов, которым вводили одновременно касиривимаб с имдевимабом с применением 50-мл пакета для инфузии, предварительно заполненного 0,9%-й инъекцией хлорида натрия, должно составлять по меньшей мере 20 минут.

Наборы

[0243] В настоящем изобретении дополнительно предложено изделие для изготовления или набор, содержащий упаковочный материал, контейнер и фармацевтический агент, содержащийся в контейнере, причем фармацевтический агент содержит по меньшей мере одно антитело к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2, и при этом упаковочный материал содержит этикетку или листок-вкладыш, содержащий указания и инструкции по применению. В одном варианте осуществления набор может включать два антитела к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 и эти два антитела могут содержаться в отдельных контейнерах.

ПРИМЕРЫ

[0244] Следующие примеры приведены для того, чтобы предоставить специалистам в данной области полное раскрытие и описание того, как получать и применять способы и композиции изобретения, и не предназначены для ограничения объема того, что авторы данного изобретения считают созданным ими изобретением. Были предприняты усилия для обеспечения точности в отношении используемых чисел (например, количеств, температуры и т. д.), но следует учитывать некоторые экспериментальные ошибки и отклонения. Если не указано иное, части представляют собой массовые части, молекулярная масса представляет собой среднюю молекулярную массу, температура указана в градусах Цельсия, и давление находится на уровне или около атмосферного.

ПРИМЕР 1. Клиническая оценка антител к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 у взрослых пациентов, госпитализированных с COVID-19

[0245] Описанное ниже клиническое исследование представляет собой адаптивный, включающий фазы 1/2/3, рандомизированный, двойной слепой, с контролем по плацебо

рамочный протокол для оценки эффективности, безопасности и переносимости mAb10933+mAb10987 у взрослых пациентов, госпитализированных с COVID-19. Безопасность, переносимость и эффективность mAb10989 также будут оценены в части фазы 1 исследования, чтобы обеспечить дополнительное исследование других клинических условиях.

[0246] Цели исследования: основные и вторичные цели каждой фазы исследования изложены ниже.

[0247] Основные цели

Фаза 1

Часть A

• Оценить безопасность и переносимость mAb10933+mAb10987 по сравнению с плацебо.

• Оценить вирусологическую эффективность mAb10933+mAb10987 по сравнению с плацебо в отношении

снижения выделения вирусов SARS-CoV-2.

Часть B

• Оценить безопасность и переносимость mAb10989 по сравнению с плацебо.

• Оценить вирусологическую эффективность mAb10989 по сравнению с плацебо в отношении снижения

выделения вирусов SARS-CoV-2.

Фаза 2

• Оценить вирусологическую эффективность mAb10933+mAb10987 по сравнению с плацебо в отношении

снижения выделения вирусов SARS-CoV-2.

• Оценить клиническую эффективность mAb10933+mAb10987 по сравнению с плацебо в отношении

улучшения клинического состояния.

Фаза 3

Основная цель фазы 3 заключается в оценке и подтверждении клинической эффективности

mAb10933+mAb10987 по сравнению с плацебо в отношении улучшения клинического статуса.

[0248] Вторичные цели

Фаза 1

Часть A

• Оценить дополнительные индикаторы вирусологической эффективности mAb10933+mAb10987

по сравнению с плацебо.

• Оценить клиническую эффективность mAb10933+mAb10987 по сравнению с плацебо в отношении

улучшения клинических исходов.

• Охарактеризовать фармакокинетические (ФК) профили mAb10933 и mAb10987 в сыворотке.

• Оценить иммуногенность mAb10933 и mAb10987.

Часть B

• Оценить дополнительные индикаторы вирусологической эффективности mAb10989 по сравнению с плацебо.

• Оценить клиническую эффективность mAb10989 по сравнению с плацебо в отношении улучшения клинических

исходов.

• Сравнить количественные результаты для полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (RT-qPCR), полученные с различными типами образцов (мазков из носоглотки, мазки из носа и образцы слюны).

• Охарактеризовать ФК-профиль mAb10989 в сыворотке.

• Оценить иммуногенность mAb10989.

Фаза 2

• Оценить дополнительные индикаторы вирусологической эффективности mAb10933+mAb10987 по сравнению с плацебо.

• Оценить дополнительные индикаторы клинической эффективности mAb10933+mAb10987 по сравнению

с плацебо.

• Оценить безопасность и переносимость mAb10933+mAb10987 по сравнению с плацебо.

• Охарактеризовать концентрации mAb10933 и mAb10987 в сыворотке с течением времени.

• Оценить иммуногенность mAb10933 и mAb10987.

Фаза 3

• Оценить клиническую эффективность mAb10933+mAb10987 по сравнению с плацебо.

• Оценить безопасность и переносимость mAb10933+mAb10987 по сравнению с плацебо.

• Охарактеризовать концентрации mAb10933 и mAb10987 в сыворотке с течением времени.

• Оценить иммуногенность mAb10933 и mAb10987.

[0249] План исследования: данное исследование представляет собой адаптивный, включающий фазы 1/2/3, рандомизированный, двойной слепой, с контролем по плацебо рамочный протокол для оценки эффективности, безопасности и переносимости mAb10933+mAb10987 у взрослых пациентов, госпитализированных с COVID-19. Безопасность, переносимость и эффективность mAb10989 оценивались в части фазы 1 исследования, чтобы обеспечить дополнительное исследование других клинических

условиях. Пациентов, имеющих право на включение в исследование, госпитализированных на ≤ 72 часа по результатам скринингового анализа, включали в 1 из 4 когорт на основе степени тяжести заболевания при рандомизации. Фаза 2 была инициирована после одобрения независимым Комитетом по мониторингу данных (IDMC) сигнальной группы для оценки безопасности фазы 1, и после ее инициирования пациентов в эту фазу включали одновременно с их включением в фазу 1. После начала фазы 2 включение пациентов в фазу 1 продолжалось вплоть до завершения, при этом включение в фазу 2 не требовало завершения включения в фазу 1.

[0250] **Продолжительность исследования**: исследование в части фазы 1 продолжалось до 170 дней. Исследование в части фазы 2 продолжалось до 58 дней. Исследование в части фазы 3 продолжалось до 58 дней.

[0251] **Популяция исследования**: для оценки потенциальных эффектов дифференциального лечения через

чтобы оценить потенциальные дифференциальные показатели результата лечения для спектра госпитализированных пациентов с COVID-19, исследование и анализ проводили в четырех когортах взрослых госпитализированных пациентов с COVID-19: **когорта 1A** (пациенты с симптомами COVID-19, не требующие кислородной поддержки); **когорта 1** (пациенты с кислородной поддержкой с низким расходом); **когорта 2** (пациенты, нуждающиеся в высокоинтенсивной кислородной терапии, но не находящиеся на искусственной вентиляции легких); и **когорта 3** (пациенты, нуждающиеся в искусственной вентиляции легких).

[0252] Когорты - пациенты, имеющие право на включение в исследование, были включены в 1 из 4 когорт на основании степени тяжести заболевания при рандомизации: **когорта 1A** (пациенты с симптомами COVID-19, не требующие кислородной поддержки); **когорта 1** (насыщение O2 > 93% при кислородной поддержке с низким расходом через назальную канюлю, простую лицевую маску или другое аналогичное устройство); **когорта 2** (на высокоинтенсивной кислородной терапии*, но не на искусственной вентиляции легких - * высокоинтенсивная кислородная терапия определяется как использование нереверсивной кислородной маски при расходе кислорода не менее 10 л/мин; использование высокопоточного устройства с по меньшей мере 50% FiO2 или применение неинвазивной вентиляции легких для лечения гипоксемии); и **когорта 3** (на искусственной вентиляции легких).

[0253] Размер выборки: в исследование в части фазы 1 было включено до 100 пациентов только из когорты 1: **часть A для mAb10933+mAb10987:** приблизительно 20 пациентов в группе, т. е. в общей сумме 60 пациентов в 3 группах лечения; и **часть B для mAb10989**: приблизительно 20 пациентов в группе, т. е. в общей сумме 40 пациентов в 2 группах лечения. В исследование в части фазы 2 было включено примерно 1560 пациентов: **когорта 1A:** приблизительно 130 пациентов в группе, т. е. в общей сумме 390 пациентов в 3 группах лечения; **когорта 1**: приблизительно 130 пациентов в группе, т. е. в общей сумме 390 пациентов в 3 группах лечения; **Когорта 2:** приблизительно 130 пациентов в группе, т.

e. в общей сумме 390 пациентов в 3 группах лечения; и **когорта 3**: приблизительно 130 пациентов в группе, т. е. в общей сумме 390 пациентов в 3 группах лечения. Размер выборки для фазы 3 оценивали приблизительно в 1350 человек (150 пациентов в каждой из 3 групп лечения в каждой из 3 когорт). Окончательный размера выборки и популяции пациентов для фазы 3 может изменяться и будет определен после полного анализа данных фазы 2.

[0254] Критерии включения: пациент должен соответствовать следующим критериям, чтобы иметь право на включение в исследование:

1. наличие информированного согласия, (подписанного пациентом или его законным представителем);

2. взрослые мужчины или женщины в возрасте ≥ 18 лет (или достигшие совершеннолетия в соответствии с законодательством страны) при рандомизации;

3. наличие положительного молекулярного диагностического теста на SARS-CoV-2 (валидированного RT-PCR на SARS-CoV-2 или другого молекулярного диагностического анализа с использованием соответствующей пробы, такой как NP, мазки из носа, мазки из ротоглотки [OP] или образцы слюны) за ≤ 72 часа до рандомизации и отсутствие альтернативного объяснения текущего клинического состояния. Наличие в анамнезе записи о положительных результатах теста, проведенного за ≤ 72 часа до рандомизации, является приемлемым критерием;

4. наличие симптомов, соответствующих COVID-19, наступивших за ≤ 10 дней до рандомизации; и

5. госпитализированные в связи с заболеванием COVID-19 на время менее 72 часов при наличии по меньшей мере 1 из следующих критериев при рандомизации (пациенты, отвечающие более чем одному критерию, будут отнесены к категории с наиболее высокой степенью тяжести):

a. **когорта 1A**: с симптомами COVID-19, но не требующие кислородной поддержки;

b. **когорта 1**: сохраняется насыщение O2 > 93% при кислородной поддержке с низким расходом через назальную канюлю, простую лицевую маску или другое аналогичное устройство;

c. **когорта 2**: высокоинтенсивная кислородная терапия без искусственной вентиляции легких, где высокая интенсивность определяется как получение кислородной поддержки посредством 1 из следующих устройств:

- нереверсивная кислородная маска (с SpO2 ≤ 96% при получении кислорода с расходом

по меньшей мере 10 л/мин);

- высокопоточное устройство (например, AIRVO™ или Optiflow™) с по меньшей мере 50% FiO2;

- неинвазивная вентиляция легких, включая режим поддержки постоянно положительного давления в дыхательных путях (CPAP), для лечения гипоксемии (за исключением изолированного применения в случае нарушения дыхания во сне);

d. **когорта 3**: на искусственной вентиляции легких.

[0255] Критерии исключения: пациент, который удовлетворял любому из следующих критериев, был исключен из исследования:

1. только фаза 1: пациенты, сохраняющие насыщение O2 > 94% при дыхании атмосферным воздухом;

2. пациенты, выживание которых в течение > 48 часов после скринингового анализа, по мнению исследователя, маловероятно;

3. пациенты, получающие экстракорпоральную мембранную оксигенацию (ECMO);

4. пациенты с впервые наступившим инсультом или припадочным расстройством во время госпитализации;

5. пациенты, помещенные на заместительную почечную терапию из-за COVID-19;

6. пациенты, испытавшие циркуляторный шок, требующий применения вазопрессоров, при рандомизации (*пациенты, которым требуются вазопрессоры из-за гипотензии, связанной с седацией, или по другим причинам, кроме циркуляторного шока, могут быть включены в это исследование)*;

7. пациенты, которые получали реконвалесцентную плазму или IVIG в течение последних 5 месяцев или планируют ее получать в течение периода исследования по любому показанию;

8. участие в клиническом исследовании, включая любое двойное слепое исследование по оценке исследуемого продукта в течение 30 дней и менее 5 периодов полужизни исследуемого продукта до скринингового визита (*применение ремдесивира, гидроксихлорохина или других видов лечения (за исключением*

реконвалесцентной плазмы для лечения COVID-19 или IVIG), которые используются для лечения COVID-19 в контексте местного стандарта лечения, или открытого исследования, или протокола применения из гуманных соображений, разрешено);

9. любые результаты физического осмотра, история болезни и/или одновременное применение лекарственных средств, которые, по мнению исследователя, могут исказить результаты исследования или создать дополнительный риск для пациента в связи с его участием в данном исследовании;

10. известная аллергия или гиперчувствительность к компонентам исследуемого лекарственного средства;

11. беременность или грудное вскармливание у женщин; или

12. продолжение сексуальной активности у женщин детородного возраста (WOCBP)* или сексуально активные мужчины, которые не желают применять высокоэффективную контрацепцию до применения начальной дозы/начала первого лечения во время исследования и в течение по меньшей 6 месяцев после применения последней дозы.

Высокоэффективные меры контрацепции у женщин включают:

• стабильное применение комбинированной (содержащей эстроген и прогестоген) гормональной контрацепции (оральной, интравагинальной, трансдермальной) или только прогестогенной гормональной контрацепции (оральной, инъекционной, имплантируемой),

связанной с ингибированием овуляции, инициированной за 2 или более менструальных цикла до скрининга;

• внутриматочную спираль (ВМС);

• внутриматочную гормон-высвобождающую-систему (ВМГВС);

• двустороннее лигирование маточных труб;

• вазэктомия партнера, † и/или

• воздержание от половой жизни ‡, §.

Участники исследования мужского пола с партнерами WOCBP должны были использовать презервативы, если только они не подвергались вазэктомии†, или практиковать половое воздержание‡,§.

* WOCBP определяется как женщины, которые фертильны после менархе до наступления постменопаузы, если только они не являются бесплодными. Постменопаузальное состояние определяется как отсутствие менструаций в течение 12 месяцев без альтернативной медицинской причины. Высокий уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в постменопаузальном периоде может использоваться для подтверждения постменопаузального состояния у женщин, не использующих гормональные контрацептивы или гормональную заместительную терапию. Однако при отсутствии аменореи в течение 12 месяцев однократного измерения ФСГ для определения наличия постменопаузального состояния недостаточно. Вышеуказанные определения приведены в соответствии с рекомендациями Группы координации клинических исследований (CTFG). Тестирование на беременность и контрацепция не требуются женщинам с подтвержденной гистероэктомией или перевязкой маточных труб. Способы необратимой стерилизации включают гистерэктомию, двустороннюю сальпингэктомию и двустороннюю овариэктомию.

† Партнер, подвергшийся вазэктомии, или участник исследования, подвергшийся вазэктомии, должны получить медицинскую оценку успешности хирургического вмешательства.

‡ Половое воздержание считается высокоэффективным методом, только если оно определяется как воздержание от гетеросексуальных контактов в течение всего периода риска, связанного с исследуемым лекарственным средством. Надежность полового воздержания необходимо оценивать в зависимости от продолжительности клинического исследования и предпочтительного и обычного образа жизни пациента.

§ Периодическое воздержание (календарный, симптотемпературный, постовуляционный способы), прерывание полового акта (прерываемый коитус), применение только спермицидов и метод лактационной аменореи (LAM) не являются приемлемыми способами контрацепции. Женский презерватив и мужской презерватив не должны использоваться вместе.

[0256] **Исследуемое лечение**: в фазе 1, части А пациентам вводили одновременно в однократной дозе комбинированную терапию mAb10933+mAb10987 2,4 г (1,2 г mAb10933 и 1,2 г mAb10987) внутривенно (в/в), вводили одновременно в однократной дозе

комбинированную терапию mAb10933+mAb10987 8,0 г (4,0 г mAb10933 плюс 4,0 г mAb10987) внутривенно или вводили внутривенно плацебо в однократной дозе. В фазе I, части B пациенты получали монотерапию mAb10989 в однократной дозе 1,2 г внутривенно или плацебо в однократной дозе внутривенно. В фазе 2 пациентам вводили одновременно в однократной дозе комбинированную терапию mAb10933+mAb10987 2,4 г (1,2 г mAb10933 и 1,2 г mAb10987) внутривенно (в/в), вводили одновременно в однократной дозе комбинированную терапию mAb10933+mAb10987 8,0 г (4,0 г mAb10933 плюс 4,0 г mAb10987) внутривенно или вводили внутривенно плацебо в однократной дозе. Группы лечения для фазы 3 определяли после анализа данных фазы 2.

[0257] **Конечные показатели**: основные, вторичные и поисковые конечные показатели указаны для каждой фазы, как определено ниже.

[0258] **Основные конечные показатели**

Фаза 1 (только когорта 1)

Основные конечные показатели для фазы 1 (часть A и часть B) представляли собой:

- доля пациентов со связанными с лечением нежелательными явлениями (СНЯ) на день 169;
- доля пациентов с инфузионными реакциями (степень ≥ 2), на день 4;
- доля пациентов с реакциями гиперчувствительности (степень ≥ 2) на день 29;
- средневзвешенное по времени изменение относительно исходного показателя выделения вирусов (log_{10} копий/мл) с 1 по 22 день, измеренное посредством количественной полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (RT-qPCR) в образцах-мазках из носоглотки (NP) (средневзвешенное по времени изменение относительно исходного выделения вирусов с 1 по 22 день рассчитывается для каждого пациента с использованием правила трапеции как площадь под кривой изменения относительно исходного показателя в каждый момент времени, деленная на временной интервал периода наблюдения).

Фаза 2

Основные конечные показатели для фазы 2 в каждой когорте представляли собой:

Когорта 1A и когорта 1

- средневзвешенное по времени изменение относительно исходного показателя выделения вирусов (log10 копий/мл) с 1 по 22 день, измеренное посредством RT-qPCR в образцах-мазках из носоглотки (NP);
- доля пациентов с улучшением клинического состояния в период с дня 1 (время рандомизации) по день 8 на по меньшей мере 1 пункт по 7-балльной порядковой шкале.

Когорта 2 и когорта 3

- средневзвешенное по времени изменение относительно исходного показателя выделения вирусов (log10 копий/мл) с 1 по 22 день, измеренное посредством RT-qPCR в пробах мазков NP;
- Доля пациентов с улучшением клинического состояния в период с дня 1 (время рандомизации) по день 22 на по меньшей мере 1 пункт по 7-балльной порядковой шкале.

Фаза 3

Основной конечный показатель для фазы 3 в каждой когорте представлял собой:

Когорта 1A и когорта 1

● доля пациентов с улучшением клинического состояния в период с дня 1 (время рандомизации) по день 8 на по меньшей мере 1 пункт по 7-балльной порядковой шкале.

Когорта 2 и когорта 3

● Доля пациентов с улучшением клинического состояния в период с дня 1 (время рандомизации) по день 22 на по меньшей мере 1 пункт по 7-балльной порядковой шкале.

Популяция пациентов (когорта 1A, когорта 1, когорта 2 и/или когорта 3) и основной (-ые) конечный (-ые) показатель (-и) клинической эффективности для фазы 3 будет (будут) окончательно установлен (-ы) после анализа данных фазы 2.

[0259] Вторичные конечные показатели

Фаза 1 (только когорта 1)

Вторичные конечные показатели для фазы 1 представляли собой:

● средневзвешенное по времени изменение относительно исходного показателя выделения вирусов (log_{10} копий/мл) с 1 по 22 день, измеренное посредством RT-qPCR в пробах слюны;

● средневзвешенное по времени изменение относительно исходного показателя выделения вирусов (log_{10} копий/мл) с 1 по 22 день, измеренное посредством RT-qPCR в назальных пробах;

● время до отрицательного результата RT-qPCR во всех исследованных пробах без последующего положительного результата RT-qPCR в любых исследованных пробах (мазки из NP, образцы слюны или мазки из носа);

● изменение по сравнению с исходным показателем выделения вирусов SARS-CoV-2 при каждом посещении на день 29, измеренное с помощью RT-qPCR в мазках NP;

● изменение по сравнению с исходным показателем выделения вирусов SARS-CoV-2 при каждом посещении на день 29, измеренное с помощью RT-qPCR в пробах слюны;

● изменение по сравнению с исходным показателем выделения вирусов SARS-CoV-2 при каждом посещении на день 29, измеренное с помощью RT-qPCR в назальных пробах;

● корреляция и согласованность результатов RT-qPCR с течением времени между различными типами проб (мазки из NP, мазки из носа и образцы слюны);

● средневзвешенное по времени изменение относительно исходного показателя выделения вирусов (log10 копий/мл) с дня 1 по дни проведения исследования после исходного дня (например, по день 5, 7, 15 и 29), доля пациентов с улучшением клинического состояния в период с дня 1 (время рандомизации) по день 8 на по меньшей мере 1 пункт по 7-балльной порядковой шкале;

● доля пациентов с улучшением клинического состояния в период с дня 1 (время рандомизации) по день 8 на по меньшей мере 2 пункта по 7-балльной порядковой шкале;

● доля пациентов с улучшением клинического состояния в период с дня 1 (время рандомизации) по день 29 или день выписки на по меньшей мере 1 пункт по 7-балльной

порядковой шкале;

● доля пациентов с улучшением клинического состояния в период с дня 1 (время рандомизации) по день 29 или день выписки на по меньшей мере 2 пункта по 7-балльной порядковой шкале;

● время до момента, когда больше не требуется кислородная поддержка, до дня 29;

● количество дней, в которые применялась кислородная поддержка, до дня 29;

● доля пациентов, которым была инициирована высокоинтенсивная кислородная терапия, до дня 29 или до выписки;

● количество дней, в которые применялась высокоинтенсивная кислородная терапия, до дня 29;

● доля пациентов, которым была инициирована искусственная вентиляция легких, до дня 29 или до выписки;

● количество дней, в которые применялась искусственная вентиляция легких, до дня 29;

● количество дней, в которые не применялась искусственная вентиляция легких, до дня 29;

● дни госпитализации, до дня 29;

● доля пациентов, повторно поступивших после выписки, до конца исследования;

● доля пациентов, поступивших в блок интенсивной терапии (ICU), до дня 29;

● количество дней, в которые пациент оставался в ICU, до дня 29;

● смертность от всех причин до дня 29;

● смертность от всех причин до окончания исследования;

● общая выживаемость;

● доля пациентов со связанными с лечением СНЯ на день 29;

● концентрации mAb10987, mAb10933 и mAb10989 в сыворотке и соответствующие ФК параметры;

● иммуногенность, измеренная посредством антител к лекарственным средствам (ADA): к mAb10933, mAb10987 и mAb10989.

Фаза 2

Вторичные конечные показатели для фазы 2 представляли собой:

Только Когорта 1A и Когорта 1

● Доля пациентов с улучшением клинического состояния в период с дня 1 (время рандомизации) по день 8 на по меньшей мере 2 пункта по 7-балльной порядковой шкале.

Только Когорта 2 и Когорта 3

● Доля пациентов с улучшением клинического состояния в период с дня 1 (время рандомизации) по день 22 на по меньшей мере 2 пункта по 7-балльной порядковой шкале.

Когорта 1A, Когорта 1, Когорта 2 и Когорта 3

● время до отрицательного результата RT-qPCR в мазках из носоглотки (NP) без последующего положительного результата RT-qPCR;

● изменение по сравнению с исходным показателем выделения вирусов при каждом

посещении на день 29, измеренное посредством RT-qPCR в мазках NP;

● средневзвешенное по времени изменение относительно исходного показателя выделения вирусов (log_{10} копий/мл) с дня 1 по дни проведения исследования после исходного дня (например, по день 5, 7, 15 и 29).

● доля пациентов с улучшением клинического состояния в период с дня 1 (время рандомизации) по день 29 или день выписки на по меньшей мере 1 пункт по 7-балльной порядковой шкале;

● доля пациентов с улучшением клинического состояния в период с дня 1 (время рандомизации) по день 29 или день выписки на по меньшей мере 2 пункта по 7-балльной порядковой шкале;

● время до момента, когда больше не требуется кислородная поддержка, до дня 29 (только когорта 1, когорта 2 и когорта 3);

● количество дней, в которые применялась кислородная поддержка, до дня 29;

● доля пациентов, которым была инициирована высокоинтенсивная кислородная терапия, до дня 29;

● количество дней, в которые применялась высокоинтенсивная кислородная терапия, до дня 29;

● доля пациентов, которым была инициирована искусственная вентиляция легких, до дня 29 или до выписки;

● количество дней, в которые применялась искусственная вентиляция легких, до дня 29;

● количество дней, в которые не применялась искусственная вентиляция легких, до дня 29;

● дни госпитализации, до дня 29;

● доля пациентов, повторно поступивших после выписки, до конца исследования;

● доля пациентов, поступивших в ICU, до дня 29;

● количество дней, в которые пациент оставался в ICU, до дня 29;

● смертность от всех причин до дня 29;

● смертность от всех причин до окончания исследования;

● общая выживаемость;

● доля пациентов со связанными с лечением СНЯ на день 29;

● доля пациентов со связанными с лечением СНЯ на день 57;

● доля пациентов с инфузионными реакциями (степень ≥ 2), на день 4;

● доля пациентов с реакциями гиперчувствительности (степень ≥ 2) на день 29;

● концентрации mAb10933 и mAb10987 в сыворотке с течением времени;

● иммуногенность, измеренная посредством антител ADA к mAb10933 и mAb10987.

Фаза 3

Популяция пациентов (когорта 1A, когорта 1, когорта 2 и/или когорта 3) и вторичный (-ые) конечный (-ые) показатель (-и) клинической эффективности для фазы 3 будет (будут) окончательно установлен (-ы) после анализа данных фазы 2.

Другие возможные вторичные конечные показатели для фазы 3 включали в себя:

- доля пациентов со связанными с лечением СНЯ на день 57;
- доля пациентов с инфузионными реакциями (степень ≥ 2), на день 4;
- доля пациентов с реакциями гиперчувствительности (степень ≥ 2) на день 29;
- концентрации mAb10933 и mAb10987 в сыворотке с течением времени;
- иммуногенность, измеренная посредством антител ADA к mAb10933 и mAb10987.

[0260] Поисковые конечные показатели

Поисковые конечные показатели включают:

- доля пациентов с неэффективностью лечения, имеющих мутации в гене, кодирующем S-белок SARS-CoV-2, до дня 29;
- абсолютное и относительное (в процентах) изменение отношения нейтрофилов к лимфоцитам (NLR) при каждом посещении до дня 29;
- абсолютное и относительное (в процентах) изменение содержания D-димера при каждом посещении до дня 29;
- абсолютное и относительное (в процентах) изменение содержания ферритина при каждом посещении до дня 29;
- абсолютное и относительное (в процентах) изменение содержания С-реактивного белка (CRP) при каждом посещении до дня 29;
- абсолютное и относительное (в процентах) изменение содержания лактатдегидрогеназы (LDH) при каждом посещении до дня 29.

[0261] **Процедуры и оценки**: **эффективность** - мазки из носоглотки (все фазы), образцы слюны (только фаза 1) и/или мазки из носа (только фаза 1) на RT-PCR SARS-CoV-2, а также клинический и кислородный статус; **безопасность** - зарегистрированные серьезные нежелательные явления и нежелательные явления, представляющие особый интерес. Мазки из носа, образцы слюны и (в фазе 1) пробы мазков из носоглотки использовали для сбора выделений желез у пациентов для определения наличия или отсутствия вируса SARS-CoV-2 и для измерения выделения вирусов. Пробы использовали для анализа RT-qPCR. Пробы могут быть дополнительно использованы для исследования секвенирования вирусной РНК (мазки из носоглотки, мазки из носа, образцы слюны) и/или вирусной культуры (пробы мазков из носоглотки, назальные пробы).

Статистический план

[0262] Фаза 1: размер выборки составляет в общей сумме 60 пациентов для фазы 1 части A и 40 для части B. Размер выборки позволяет предварительно оценить количество случаев SAE, aESI и СЛНЯ категории 3 или 4 в группах лечения по сравнению с группами плацебо.

[0263] Основной конечный показатель эффективности в фазе 1 представлял собой средневзвешенное по времени изменение относительно исходного показателя выделения вирусов (log_{10} копии/мл) в образцах-мазках из носоглотки (NP) с 1 по 22 день. Предполагая, что стандартное отклонение равно 2,1 log_{10} копий/мл, размер выборки 20 пациентов на группу в фазе 1 должен обеспечивать по меньшей мере 80%-ю статистическую мощность

выявления разницы в 1,91 log_{10} копий/мл между группой лечения и группой плацебо с использованием t-теста для двух выборок с 2-сторонней значимостью α=0,05.

[0264] Фаза 2: размер выборки для фазы 2 был основан на средневзвешенном по времени изменении выделения вирусов (log_{10} копии/мл) от исходного показателя в образцах-мазках из носоглотки (NP) с 1 по 22 день. Если предположить, что частота исключения составляет ~ 23% (включая недостающие данные на исходном уровне) и стандартное отклонение равно 2,1 log_{10} копий/мл, размер выборки в 130 пациентов на группу (например, 100 пациентов на группу с доступными данными) в 3 группах лечения в каждой из 3 когорт должен обеспечивать по меньшей мере 80%-ю статистическую мощность выявления разницы в 0,84 log10 копий/мл между группой лечения и группой плацебо в когорте с использованием t-теста для двух выборок с 2-сторонней значимостью α=0,05. Если стандартное отклонение составляет 3,8 log10 копий/мл, предполагается, что обнаруживаемая разница при 80%-й статистической мощности составит 1,51 log10 копий/мл

[0265] Если в качестве клинического конечного показателя взять долю пациентов с улучшением клинического состояния на по меньшей мере один пункт от исходного показателя до 22 дня, минимальная обнаруживаемая разница (MDD) между группой лечения и группой плацебо (на основании критерия хи-квадрат для равных пропорций) для размера выборки 100 на группу (130 на группу с учетом частоты исключения ~ 23%) будет следующей:

- в когортах 1A и 1 MDD составит 13,7%, исходя из предположения, что доля ответов в группе плацебо составляет 51% (например, 64,7% для антитела mAb к белку SARS-CoV-2 S по сравнению с 51% в группе плацебо). Предполагаемая доля ответов в группе плацебо аналогична показателю, наблюдаемому для ремдесивира.

В когортах 2 и 3 MDD составит 13,3%, исходя из предположения, что доля ответов в группе плацебо составляет 57,1% (например, 70,4% для антитела mAb к белку SARS-CoV-2 S по сравнению с 57,1% в группе плацебо). Предполагаемая доля ответов в группе плацебо аналогична показателю, наблюдаемому для сарилумаба в исследовании фазы 2/3 в отношении COVID-19 (6R88-COV-2040) с расширенной популяцией, аналогичной когортам 2 и 3 в этом исследовании.

[0266] Фаза 3: исследование будет продолжено, в исследование в части фазы 3 будут непрерывно включать дополнительных пациентов, пока не будут получены адаптационные решения по основному конечному показателю и конечному размеру выборки для фазы 3 на основании полного анализа данных фазы 2. По оценкам, для исследования в части фазы 3 исходный размер выборки в общей сумме составит 1350 пациентов (150 на группу в 3 группах лечения в 3 когортах). Например, для когорты 3 размер выборки в 450 пациентов (150 пациентов на группу) обеспечит 90%-ю статистическую мощность в использовании критерия хи-квадрат для обнаружения 15,9% разницы в группе лечения в доле выживших и отключенных от искусственной вентиляции легких пациентов на день 22 при условии, если в группе плацебо этот показатель составит 68,2%.

[0267] **Результаты**: анализ фазы 1/2/3 клинического исследования (**см. ФИГ. 19**) коктейля антител, касиривимаба и имдевимаба (mAb10933 и mAb10987 соответственно), у госпитализированных пациентов с COVID-19, нуждающихся в кислородной поддержке с низким расходом, был проспективно выполнен с возможностью сосредоточить усилия на пациентах, у которых еще не сформировался собственный иммунный ответ на SARS-CoV-2 (т. е. у которых не было антител на исходном уровне: серонегативные пациенты), поскольку данные (см. пример 2) позволяют предположить, что эти пациенты подвергались большему риску. Кроме того, среди субъектов, получавших плацебо, пациенты, у которых на исходном уровне сформировался собственный иммунный ответ (серопозитивные пациенты), имели гораздо более низкие исходные показатели вируса по сравнению с пациентами, у которых на исходном уровне не сформировался иммунный ответ (серонегативные пациенты) и которые раньше достигли вирусной нагрузки ниже нижнего уровня количественного определения («LLQ») даже без лечения. **См. ФИГ. 16**. Кроме того, среди госпитализированных пациентов с COVID-19, находящихся на кислородной поддержке с низким расходом, серопозитивные пациенты имели более низкую кумулятивную частоту летальных исходов или подключения к искусственной вентиляции легких по сравнению с серонегативными пациентами. **См. ФИГ. 17**. Клинические исходы в когорте 1 были хуже у тех пациентов, которые на исходном уровне были серонегативными или имели на исходном уровне высокую вирусную нагрузку. **См. ФИГ. 18**. Основной клинической целью данного исходного анализа было определение того, была ли обеспечена достаточная эффективность для этих пациентов, чтобы гарантировать продолжение исследования (т. е. анализ отсутствия целесообразности). Результаты прошли анализ отсутствия целесообразности ($p < 0,3$ односторонний), поскольку серонегативные пациенты, получавшие коктейль антител, имели более низкий риск смерти или подключения к искусственной вентиляции легких (отношение рисков (HR): 0,78 ДИ 80%: 0,51-1,2). Как показал ретроспективный анализ, положительный эффект был подтвержден результатами, проявившимися через одну неделю после начала лечения, когда риск смерти или подключения к искусственной вентиляции легких был снижен примерно наполовину при лечении коктейлем антител.

[0268] Когорта 1 была проанализирована на распространенность серонегативности как в группе полного анализа (FAS; рандомизированные и получавшие лечение пациенты), так и в модифицированной группе полного анализа (mFAS; пациенты с положительным качественным тестом на SARS-CoV-2 в образцах-мазках из носоглотки на исходном уровне), и распространенность серонегативности в группах FAS и mFAS была схожей. **См. ФИГ. 20.** Серонегативные пациенты (n=217) имели гораздо более высокие вирусные нагрузки, чем пациенты, у которых уже выработались собственные антитела (серопозитивные) к SARS-CoV-2 ко времени рандомизации. **См. ФИГ. 16.** Как и предполагалось, противовирусный эффект коктейля антител был более сильным по сравнению с плацебо у пациентов, у которых не выработался собственный иммунный ответ (серонегативные на исходном уровне), у пациентов, получавших коктейль антител,

наблюдалось более быстрое снижение вирусной нагрузки по сравнению с плацебо, и коктейль снижал вирусную нагрузку быстрее по сравнению с плацебо при всех исходных пороговых значениях вирусной нагрузки. **См. ФИГ. 21-24.** У серонегативных пациентов коктейль антител снижал средневзвешенную по времени суточную вирусную нагрузку к дню 7 на -0,54 log10 копий/мл и к дню 11 на -0,63 log10 копий/мл (номинальное значение p=0,002 для комбинированных доз). На день 5 относительное снижение по сравнению с плацебо составляло -1,1 log10 копий (номинальное значение p=0,002 для комбинированных доз). У серопозитивных пациентов (n=270) клинические и вирусологические преимущества коктейля антител были ограничены (клинический конечный показатель HR: 0,98; снижение средневзвешенной по времени вирусной нагрузки на день 7 составляло -0,20 log10 копий/мл для комбинированных доз). Лечение коктейлем приводило к одинаковому снижению вирусной нагрузки у госпитализированных и амбулаторных пациентов, причем наиболее выраженная разница между пациентами, получавшими коктейль, и пациентами, получавшими плацебо, наблюдалась у серонегативных пациентов, что согласуется с данными примера 2 (**ФИГ. 25-28**).

[0269] Клинический и вирусологический анализы включают данные о госпитализированных пациентах, находившихся на кислородной поддержке с низким расходом (определяемой как поддержание насыщения кислородом > 93% через назальную канюлю, простую лицевую маску или другое аналогичное устройство), включая 217 пациентов, которые на момент включения в исследование были серонегативными и 270, которые были серопозитивными; хотя серонегативные пациенты составляли менее половины популяции исследования, исходя из показателей плацебо, на них приходится примерно двух третей смертей при отсутствии лечения коктейлем антител. Пациенты были рандомизированы для получения коктейля антител (высокую дозу 8000 мг или низкую дозу 2400 мг) или плацебо в дополнение к стандартной терапии, при этом 67% пациентов получали ремдесивир и 74% получали системные кортикостероиды. Аналогичная клиническая и вирусологическая эффективность наблюдалась для высоких и низких доз коктейля антител.

[0270] Обе дозы коктейля антител хорошо переносились. В целом в популяции исследования частота возникновения серьезных нежелательных явлений составляла 21% для высокой дозы, 20% для низкой дозы и 24% для плацебо. Реакции на инфузию чаще встречались при получении высоких доз коктейля антител (высокая доза - 2,7%, низкая доза - 0,9%, плацебо - 1,4%), также было два случая прекращения лечения из-за инфузионных реакций, оба из которых произошли в группе с высокой дозой.

Пример 2. Клиническая оценка антител к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 у взрослых амбулаторных пациентов с COVID-19.

[0271] Описанное ниже клиническое исследование представляет собой адаптивный, включающий фазы 1/2/3, рандомизированный, двойной слепой, с контролем по плацебо рамочный протокол для оценки эффективности, безопасности и переносимости комбинированной терапии mAb10933+mAb10987 (которые вместе могут называться

REGN-COV2 или REGEN-COV), или, альтернативно, монотерапии mAb10989 у взрослых амбулаторных пациентов (т. е. приходящих пациентов) с COVID-19 или бессимптомной инфекцией SARS-CoV-2.

[0272] **Цели исследования:** основные и вторичные цели каждой фазы исследования изложены ниже.

[0273] **Пример использования:** пример использования, который может быть разрешен на основании результатов (включая промежуточные результаты) из этого примера, является следующим:

[0274] этот пример использования относится к внутривенной инфузии REGEN-COV, в которой mAb10933 и mAb10987 вводят одновременно. REGEN-CoV следует вводить как можно быстрее после получения положительного теста на вирус SARS-CoV-2 и в течение 7 дней после появления симптомов у взрослых и пациентов детского возраста от 12 лет и старше с массой тела по меньшей мере 40 кг, которые подвержены высокому риску развития тяжелых форм COVID-19 и/или госпитализации. Формы заболевания, обусловленные COVID-19, могут варьироваться от очень легких (в том числе без выраженных симптомов) до тяжелых, в том числе со смертельным исходом. Хотя имеющаяся на данный момент информация свидетельствует о том, что в большинстве случаев заболевание COVID-19 протекает в легкой форме, может развиться серьезная форма заболевания, которое может привести к ухудшению некоторых других медицинских состояний. Люди всех возрастов с тяжелыми, длительным (хроническими) медицинскими состояниями, такими как, например, болезни сердца, болезни легких и диабет, а также другие состояния, включая ожирение, по-видимому, подвержены более высокому риску госпитализации в связи с COVID-19. Пожилой возраст, вне зависимости от наличия или отсутствия других состояний, также подвергает людей более высокому риску госпитализации в связи с COVID-19.

[0275] Это типовое разрешение предназначено для использования REGEN-COV для лечения коронавирусной инфекции 2019 (COVID-19) легкой и средней степени тяжести у взрослых и пациентов детского возраста в возрасте 12 лет и старше и массой тела не менее 40 кг с положительными результатами прямого тестирования на вирус SARS-CoV-2 и подверженных высокому риску развития тяжелой формы COVID-19 и/или госпитализации.

[0276] В следующих медицинских состояниях или под воздействием других факторов взрослые и

пациенты детского возраста (в возрасте 12-17 лет и с массой тела по меньшей мере 40 кг) могут быть подвержены более высокому

риску развития тяжелых форм COVID-19:

пожилой возраст (например, возраста ≥ 65 лет);

ожирение или избыточный вес (например, взрослые с ИМТ > 25 кг/м^2 или пациенты в возрасте 12-17 лет с ИМТ ≥ 85го процентиля для своего возраста и пола на основании диаграмм роста CDC, https://www.cdc.gov/growthchars/clinical_charts.htm);

беременность;

хроническое заболевание почек;

диабет;

иммуносупрессивное заболевание или иммуносупрессивная терапия;

сердечно-сосудистое заболевание (включая врожденный порок сердца) или гипертензия;

хронические заболевания легких (например, хроническое обструктивное заболевание легких, астма [средняя и тяжелая формы], интерстициальное легочное заболевание, муковисцидоз и легочная гипертензия);

серповидноклеточная анемия;

нарушения развития центральной нервной системы (например, церебральный паралич) или другие состояния, которые повышают тяжесть медицинского состояния (например, генетические или метаболические синдромы и тяжелые врожденные аномалии);

наличие технологической зависимости от медицинских устройств (например, трахеостомия, гастростомия или вентиляция легких при положительном давлении (не связанная с COVID-19)).

[0277] Другие медицинские состояния или факторы (например, раса или этническая принадлежность) также могут стать причиной отнесения отдельных пациентов в группу с высоким риском развития тяжелых форм COVID-19, при этом разрешение на применение REGEN-COV в чрезвычайных ситуациях (EUA) не ограничивается перечисленными выше условиями. Дополнительную информацию о медицинских состояниях и факторах, связанных с повышенным риском развития тяжелых форм COVID-19, см. на веб-сайте CDR: www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html. Поставщики медицинских услуг должны учитывать соотношение риск/польза для конкретного

пациента.

[0278] Ограничения разрешенного использования.

• В данном примере использования REGEN-COV запрещается применять пациентам:

- которые госпитализированы в связи с COVID-19, ИЛИ

- которым требуется кислородная терапия в связи с COVID-19, ИЛИ

- которым требуется увеличить исходный расход кислорода в связи с COVID-19 в тех случаях, когда они изначально находились на хронической кислородной терапии из-за сопутствующего основного заболевания, не связанного с COVID-19.

Однако альтернативные разрешенные варианты применения предусматривают применение REGEN-COV пациентами, которые могут быть госпитализированы в связи с COVID-19, и/или которым требуется кислородная терапия в связи с COVID-19, и/или которым требуется увеличить исходный расход кислорода в связи с COVID-19, который они получали в рамках хронической кислородной терапии из-за сопутствующего основного заболевания, не связанного с COVID-19.

[0279] Основные цели

Фаза 1

Часть A

• Оценить безопасность и переносимость mAb10933+mAb10987 по сравнению с плацебо.

• Оценить вирусологическую эффективность mAb10933+mAb10987 по сравнению с плацебо в отношении снижения выделения вирусов SARS-CoV-2.

Часть B

• Оценить безопасность и переносимость mAb10989 по сравнению с плацебо.

• Оценить вирусологическую эффективность mAb10989 по сравнению с плацебо в отношении снижения выделения вирусов SARS-CoV-2.

Фаза 2

Оценить вирусологическую эффективность mAb10933+mAb10987 и mAb10989 по сравнению с плацебо в отношении снижения выделения вирусов SARS-CoV-2.

Фаза 3

Оценить клиническую эффективность mAb10933+mAb10987 и mAb10989 по сравнению с плацебо.

[0280] Вторичные цели

Фаза 1

Часть A

• Оценить дополнительные индикаторы вирусологической эффективности mAb10933+mAb10987 по сравнению с плацебо.

• Оценить клиническую эффективность mAb10933+mAb10987 по сравнению с плацебо.

• Сравнить количественные результаты для полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (RT-qPCR), полученные с различными типами образцов (мазков из носоглотки [NP], мазки из носа и образцы слюны).

• Охарактеризовать фармакокинетические (ФК) профили mAb10933 и mAb10987 в сыворотке.

• Оценить иммуногенность mAb10933 и mAb10987.

Часть B

• Оценить дополнительные индикаторы вирусологической эффективности mAb10933+mAb10987 по сравнению с плацебо.

• Оценить клиническую эффективность mAb10989 по сравнению с плацебо.

• Сравнить результаты для RT-qPCR, полученные с различными типами проб (мазки из NP, мазки из носа и образцы слюны).

• Охарактеризовать ФК-профиль mAb10989 в сыворотке.

• Оценить иммуногенность mAb10989.

Фаза 2

• Оценить дополнительные индикаторы вирусологической эффективности mAb10933+mAb10987 по сравнению с плацебо.

• Оценить клиническую эффективность mAb10933+mAb10987 и mAb10989 по сравнению с плацебо.

• Оценить безопасность и переносимость mAb10933+mAb10987 и mAb10989 по сравнению с плацебо.

• Охарактеризовать концентрации mAb10933, mAb10987 и mAb10989 в сыворотке.

• Оценить иммуногенность mAb10933, mAb10987 и mAb10989.

Фаза 3

• Оценить вирусологическую эффективность mAb10933+mAb10987 и mAb10989 по сравнению с плацебо в отношении снижения выделения вирусов SARS-CoV-2.

• Оценить безопасность и переносимость mAb10933+mAb10987 и mAb10989 по сравнению с плацебо.

• Охарактеризовать концентрации mAb10933, mAb10987 и mAb10989 в сыворотке.

• Оценить иммуногенность mAb10933, mAb10987 и mAb10989.

[0281] **План исследования:** это адаптивный, включающий фазы 1/2/3, рандомизированный, двойной слепой, с контролем по плацебо рамочный протокол для оценки эффективности, безопасности и переносимости комбинированной терапии mAb10933+mAb10987 или монотерапии mAb10989 у взрослых амбулаторных пациентов (т. е. приходящих пациентов) с COVID-19 или бессимптомной инфекцией SARS-CoV-2. Чтобы получить право на включение, взрослые пациенты должны иметь лабораторно подтвержденный SARS-CoV-2 и симптомы COVID-19, но не должны быть ранее или в настоящий момент госпитализированы. В фазе 1 включали только пациентов с COVID-19. В фазе 2 симптоматических пациентов и бессимптомных пациентов включали в отдельные когорты.

Фаза 1

[0282] В части A фазы 1 рандомизация была ограничена низкой дозой mAb10933+mAb10987, высокой дозой mAb10933+mAb10987 и плацебо. В части B рандомизация была ограничена mAb10989 и плацебо. В день 1 пациентов, имеющих право на включение в часть A, рандомизировали на однократное внутривенное (в/в) введение mAb10933+mAb10987 (низкая доза), mAb10933+mAb10987 (высокая доза), mAb10989 или плацебо.

[0283] Затем пациентов изолировали на первые 48 часов после введения дозы, в течение этого времени они находились под пристальным наблюдением на предмет выявления серьезных нежелательных явлений (СНЯ) и нежелательных явлений, представляющих особый интерес (НЯОИ). В день 3 пациенты могли вернуться домой, если это было целесообразно с медицинской точки зрения, после завершения дневных оценок. После завершения оценок в день 7 всех пациентов отправили домой, если это было целесообразно с медицинской точки зрения. В ходе исследования собирали информацию по безопасности (СНЯ и НЯОИ), а также информацию о непосредственных обращениях за медицинской помощью в связи с COVID-19. Для оценки выделения вирусов собирали мазки из носоглотки (NP), мазки из носа и образцы слюны. Исследование завершилось на

день 29, когда пациенты прошли окончательные оценки, проведенные в их личном присутствии, включая сбор мазков из NP, мазков из носа и/или образцов слюны (если это было целесообразным), а также забор крови на ФК, антитела к лекарственным средствам (ADA) и исследовательские анализы.

Фаза 2

В 1 день пациентов, имеющих право на включение, рандомизировали в соотношении 1 : 1 : 1 : 1 для однократного введения mAb10933+mAb10987 (низкая доза), mAb10933+mAb10987 (высокая доза), mAb10989 или плацебо. После инфузии исследуемого препарата пациенты находились под наблюдением в течение 2 часов и, если у них не наблюдалось СНЯ или НЯОИ, их отпускали домой. Мазки из носоглотки отбирали через день в течение первых 2 недель, а затем два раза в неделю. Периодически отбирали пробы крови. Информация о связанных с лечением СНЯ, НЯОИ и непосредственных обращениях за медицинской помощью в связи с COVID-19 регистрировалась на протяжении всего исследования. На день 29 пациентам проводили последние оценки, в том числе брали мазки из носоглотки и пробы крови на ФК, ADA и исследовательские анализы.

[0284] **Продолжительность исследования**: продолжительность исследования для каждого пациента составляла 30 дней.

[0285] **Популяция исследования**: в это исследование включали взрослых негоспитализированных пациентов, которые имели положительный диагностический тест на SARS-CoV-2.

[0286] Размер выборки: включение в фазу 1 осуществлялось, пока не было рандомизировано до 100 пациентов. Включение в фазу 2 осуществлялось, пока не было рандомизировано приблизительно 1300 пациентов. Было подсчитано, что для фазы 3 потребуется 704 пациента (по 176 пациентов на группу).

[0287] Критерии включения: пациент должен соответствовать следующим критериям, чтобы иметь право на включение в исследование:

1. мужчины или женщины в возрасте ≥ 18 лет (или достигшие совершеннолетия в соответствии с законодательством страны) при рандомизации;

2. наличие положительного молекулярного диагностического теста на SARS-CoV-2 (валидированного RT-PCR на SARS-CoV-2 или другого молекулярного диагностического анализа с использованием соответствующей пробы, такой как мазок из NP, мазок из носа, мазок из ротоглотки [OP] или образцы слюны) за ≤ 72 часа до рандомизации; наличие в анамнезе записи о положительных результатах теста, проведенного за ≤ 72 часа до рандомизации, является приемлемым критерием;

3. соответствие одному из следующих двух критериев:

a. **симптоматическая когорта (все фазы):** наличие симптомов, соответствующих COVID-19, как определено исследователем, наступивших за ≤ 7 дней до рандомизации

Или

b. **бессимптомная когорта (фаза 2):** соответствие всем следующим критериям:

- отсутствие симптомов, соответствующих COVID-19 (как определено

исследователем), наступивших в любое время за ≤ 2 месяца до рандомизации;

● отсутствие положительного результата тестирования на SARS-CoV-2 из пробы, взятой более чем за 7 дней до рандомизации;

● отсутствие известных контактов (любой продолжительности) с человеком, у которого был подтвержденный COVID-19 или подтвержденный положительный результат теста на SARS-COV-2 более чем за 14 дней до рандомизации;

4. сохраняется насыщение O2 > 93% при дыхании атмосферным воздухом;

5. выражение желания и предоставление информированного согласия, подписанного пациентом или законным представителем; и

6. выражение желания и готовность соблюдать процедуры исследования, включая предоставление проб для тестирования на выделение вирусов после выписки.

[0288] Критерии исключения: пациент, который удовлетворял любому из следующих критериев, был исключен из исследования:

1. госпитализация до рандомизации или во время рандомизации (стационарный пациент) в связи с COVID-19;

2. участие в прошлом или настоящем в клиническом исследовании по оценке реконвалесцентной плазмы для лечения COVID-19, моноклональных антител к SARS-CoV-2 или внутривенного иммуноглобулина (IVIG) в течение 3 месяцев или менее 5 периодов полужизни исследуемого продукта (более длинный период) до скринингового визита;

3. ранее имевшее место, текущее или планируемое в будущем использование реконвалесцентной плазмы для лечения COVID-19, моноклональных антител к SARS CoV 2, внутривенного иммуноглобулина (IVIG) (по любым показаниям), системных кортикостероидов (по любым показаниям) или любой терапии, разрешенной к применению в чрезвычайных ситуациях (EUA), в последние 30 дней или менее 5 периодов полужизни исследуемого продукта (более длинный период) до скринингового визита;

4. наличие известной аллергии или гиперчувствительности к компонентам исследуемого лекарственного средства;

5. выписка или планирование к выписке в карантинный центр;

6. беременность или грудное вскармливание у женщин; или

7. продолжение сексуальной активности у женщин детородного возраста (WOCBP)* или сексуально активные мужчины, которые не желают применять высокоэффективную контрацепцию до применения начальной дозы/начала первого лечения во время исследования и в течение по меньшей 6 месяцев после применения последней дозы.

Признаки и симптомы гиперчувствительности, включая реакции, связанные с инфузией, могут включать: лихорадку, озноб, тошноту, головную боль, бронхоспазм, артериальную гипотензию, ангионевротический отек, раздражение горла, сыпь, включая крапивницу, зуд, миалгию и головокружение.

Высокоэффективные меры контрацепции у женщин включают:

● стабильное применение комбинированной (содержащей эстроген и прогестоген) гормональной контрацепции (оральной, интравагинальной, трансдермальной) или только

прогестогенной гормональной контрацепции (оральной, инъекционной, имплантируемой), связанной с ингибированием овуляции, инициированной за 2 или более менструальных цикла до скрининга,

- внутриматочную спираль (ВМС),
- внутриматочную гормон-высвобождающую-систему (ВМГВС),
- двустороннее лигирование маточных труб,
- вазэктомия партнера,† и/или
- половое воздержание.‡,§

Участники исследования мужского пола с партнерами WOCBP должны были использовать презервативы, если только они не подвергались вазэктомии†, или практиковать половое воздержание.‡,§

* WOCBP определяется как женщины, которые фертильны после менархе до наступления постменопаузы, если только они не являются бесплодными. Постменопаузальное состояние определяется как отсутствие менструаций в течение 12 месяцев без альтернативной медицинской причины. Высокий уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в постменопаузальном периоде может использоваться для подтверждения постменопаузального состояния у женщин, не использующих гормональные контрацептивы или гормональную заместительную терапию. Однако при отсутствии аменореи в течение 12 месяцев однократного измерения ФСГ для определения наличия постменопаузального состояния недостаточно. Вышеуказанные определения приведены в соответствии с рекомендациями Группы координации клинических исследований (CTFG). Тестирование на беременность и контрацепция не требуются женщинам с подтвержденной гистероэктомией или перевязкой маточных труб.

Способы необратимой стерилизации включают гистерэктомию, двустороннюю сальпингэктомию и двустороннюю овариэктомию.

† Партнер, подвергшийся вазэктомии, или участник исследования, подвергшийся вазэктомии, должны получить медицинскую оценку успешности хирургического вмешательства.

‡ Половое воздержание считается высокоэффективным методом, только если оно определяется как воздержание от гетеросексуальных контактов в течение всего периода риска, связанного с исследуемым лекарственным средством. Надежность полового воздержания необходимо оценивать в зависимости от продолжительности клинического исследования и предпочтительного и обычного образа жизни пациента.

[0289] **Исследуемое лечение**: одновременное введение внутривенно в однократной дозе комбинированной терапии mAb10933+mAb10987, 2,4 г (по 1,2 г каждого из mAb10933 и mAb10987), одновременное введение внутривенно в однократной дозе комбинированной терапии mAb10933+mAb10987, 8,0 г (по 4,0 г каждого из mAb10933 и mAb10987), монотерапия mAb10989 внутривенно в однократной дозе 1,2 г или плацебо внутривенно в однократной дозе.

[0290] **Конечные показатели**: основные, вторичные и поисковые конечные

показатели были указаны для каждой фазы, как определено ниже.

[0291] Основные конечные показатели

Фаза 1

Первичные конечные показатели для фазы 1 представляли собой:

Часть A и B

● доля пациентов со связанными с лечением нежелательными явлениями (СНЯ) на день 29;

● доля пациентов с инфузионными реакциями (степень ≥ 2), на день 4;

● доля пациентов с реакциями гиперчувствительности (степень ≥ 2) на день 29;

● средневзвешенное по времени изменение относительно исходного показателя выделения вирусов (log_{10} копий/мл) с 1 по 22 день, измеренное посредством количественной полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (RT-qPCR) в образцах-мазках из носоглотки (NP).

Фаза 2

Основной конечный показатель для фазы 2 представлял собой средневзвешенное по времени изменение относительно исходного показателя выделения вирусов (log_{10} копий/мл) с 1 по 22 день, измеренное посредством RT-qPCR в пробах мазков NP.

Фаза 3

Основной конечный показатель для фазы 3 представлял собой долю пациентов с ≥ 1 непосредственным обращением за медицинской помощью в связи с COVID-19 на день 29.

[0292] Вторичные конечные показатели

Фаза 1

Вирусологические показатели

● средневзвешенное по времени изменение относительно исходного показателя выделения вирусов (log_{10} копий/мл) с 1 по 22 день, измеренное посредством RT-qPCR в пробах слюны;

● средневзвешенное по времени изменение относительно исходного показателя выделения вирусов (log_{10} копий/мл) с 1 по 22 день, измеренное посредством RT-qPCR в назальных пробах-мазках;

● время до отрицательного результата RT-qPCR во всех исследованных пробах без последующего положительного результата RT-qPCR в любых исследованных пробах (мазки из NP, образцы слюны или мазки из носа);

● изменение по сравнению с исходным показателем выделения вирусов SARS-CoV-2 при каждом посещении на день 29, измеренное с помощью RT-qPCR в мазках NP;

● изменение по сравнению с исходным показателем выделения вирусов SARS-CoV-2 при каждом посещении на день 29, измеренное с помощью RT-qPCR в пробах слюны;

● изменение по сравнению с исходным показателем выделения вирусов SARS-CoV-2 при каждом посещении на день 29, измеренное с помощью RT-qPCR в назальных пробах;

● корреляция и согласованность результатов RT-qPCR между различными типами проб (NP, мазки из носа и образцы слюны);

● средневзвешенное по времени изменение относительно исходного показателя выделения вирусов (log_{10} копий/мл) с дня 1 по дни проведения исследования после исходного дня (например, по день 5, 7, 15 и 29).

Клинические показатели

● доля пациентов с ≥ 1 непосредственным обращением за медицинской помощью в связи с COVID-19 на день 29. непосредственное обращение за медицинской помощью в связи с COVID-19 будет определено как: госпитализация с основным поводом госпитализации COVID-19 или амбулаторное посещение (включая посещение отделения неотложной помощи (ER), отделения скорой помощи, кабинета врача или сеанс телемедицины), когда основной причиной посещения является COVID-19;

● доля пациентов с ≥ 2 непосредственными обращениями за медицинской помощью в связи с COVID-19 на день 29;

● общее количество непосредственных обращений за медицинской помощью в связи с COVID-19 на день 29;

● доля пациентов, поступивших в больницу в связи с COVID-19, на день 29;

● доля пациентов с ≥ 1 амбулаторным посещением или сеансом телемедицины в связи с COVID-19 на день 29;

ФК/ADA

● концентрации mAb10933, mAb10987 и mAb10989 в сыворотке и соответствующие ФК параметры;

● иммуногенность, измеренная посредством антител к лекарственным средствам (ADA): mAb10933, mAb10987 и mAb10989.

Фаза 2

Вторичные конечные показатели для фазы 2 представляли собой:

Вирусологические показатели

● время до отрицательного результата RT-qPCR в мазках из носоглотки (NP) без последующего положительного результата RT-qPCR;

● изменение относительно исходного показателя выделения вирусов при каждом визите на день 29, измеренное посредством RT-qPCR в пробах мазков NP;

● средневзвешенное по времени изменение относительно исходного показателя выделения вирусов (log_{10} копий/мл) с дня 1 по дни проведения исследования после исходного дня (например, по день 5, 7, 15 и 29).

Клинические показатели

● доля пациентов с ≥ 1 непосредственным обращением за медицинской помощью в связи COVID-19 на день 29;

● доля пациентов с ≥ 2 непосредственными обращениями за медицинской помощью в связи с COVID-19 на день 29;

● общее количество непосредственных обращений за медицинской помощью в связи с COVID-19 на день 29;

● доля пациентов, поступивших в больницу в связи с COVID-19, на день 29;

● доля пациентов, поступивших в ICU в связи с COVID-19, на день 29;

● доля пациентов с ≥ 1 амбулаторным посещением или сеансом телемедицины в связи с COVID-19 на день 29;

● доля пациентов, которым потребовалась искусственная вентиляция легких в связи с COVID-19, на день 29;

● дни госпитализации в связи с COVID-19;

● доля пациентов, умерших от всех причин, на день 29;

● доля пациентов со связанными с лечением СНЯ на день 29;

● доля пациентов с инфузионными реакциями (степень ≥ 2), на день 4;

● доля пациентов с реакциями гиперчувствительности (степень ≥ 2) на день 29;

● время до первого проявления любого симптома COVID-19;

● продолжительность симптомов, соответствующих COVID-19.

ФК/ADA

● концентрации mAb10933, mAb10987 и mAb10989 в сыворотке;

● иммуногенность, измеренная посредством антител к лекарственным средствам (ADA): mAb10933, mAb10987 и mAb10989.

Фаза 3

Вторичные конечные показатели для фазы 3 представляли собой:

Вирусологические показатели

● средневзвешенное по времени изменение относительно исходного показателя выделения вирусов $\log_{10}$ копий/мл) с 1 по 22 день, измеренное посредством RT-qPCR в пробах мазков NP;

● время до отрицательного результата RT-qPCR в мазках из носоглотки (NP) без последующего положительного результата RT-qPCR;

● изменение по сравнению с исходным показателем выделения вирусов SARS-CoV-2 при каждом посещении на день 29, измеренное с помощью RT-qPCR в мазках NP;

● средневзвешенное по времени изменение относительно исходного показателя выделения вирусов ($\log_{10}$ копий/мл) с дня 1 по дни проведения исследования после исходного дня (например, по день 5, 7, 15 и 29).

Клинические показатели

● доля пациентов с ≥ 2 непосредственными обращениями за медицинской помощью в связи с COVID-19 на день 29;

● общее количество непосредственных обращений за медицинской помощью в связи с COVID-19 на день 29;

● доля пациентов с ≥ 1 амбулаторным посещением или сеансом телемедицины в связи с COVID-19 на день 29;

● доля пациентов, поступивших в больницу в связи с COVID-19, на день 29;

● доля пациентов, поступивших в ICU в связи с COVID-19, на день 29;

● доля пациентов, которым потребовалась искусственная вентиляция легких в связи с COVID-19, на день 29;

ИЗМЕНЕННАЯ СТРАНИЦА

● дни госпитализации в связи с COVID-19;

● доля пациентов, умерших от всех причин, на день 29;

● доля пациентов со связанными с лечением СНЯ на день 29;

● доля пациентов с инфузионными реакциями (степень ≥ 2), на день 4;

● доля пациентов с реакциями гиперчувствительности (степень ≥ 2) на день 29;

ФК/ADA

● концентрации mAb10933, mAb10987 и mAb10989 в сыворотке;

● иммуногенность, измеренная посредством антител к лекарственным средствам: mAb10933, mAb10987 и mAb10989.

[0293] **Поисковые конечные показатели**

Поисковые конечные показатели для фазы 1 и фазы 2 представляли собой:

● доля пациентов с неэффективностью лечения, имеющих мутации в гене, кодирующем S-белок SARS-CoV-2, до дня 29;

● абсолютное и относительное (в процентах) изменение отношения нейтрофилов к лимфоцитам (NLR) при каждом посещении до дня 29;

● абсолютное и относительное (в процентах) изменение содержания D-димера при каждом посещении до дня 29;

● абсолютное и относительное (в процентах) изменение содержания ферритина при каждом посещении до дня 29;

● абсолютное и относительное (в процентах) изменение содержания С-реактивного белка (CRP) при каждом посещении до дня 29;

● абсолютное и относительное (в процентах) изменение содержания лактатдегидрогеназы (LDH) при каждом посещении до дня 29.

● изменение показателя по шкале SE-C19 с течением времени;

● изменение показателя по шкале PGIS с течением времени;

● показатель PGIC на день 29;

● доля пациентов, поступивших в ICU в связи с COVID-19, на день 29 (только на 1 фазе);

● доля пациентов, которым потребовалась искусственная вентиляция легких в связи с COVID-19, на день 29.

[0294] **Процедуры и оценки**: **эффективность** - мазки из носоглотки (все фазы), мазки из носа (только фаза 1) и образцы слюны (только фаза 1) на тест RT-qPCR на SARS-CoV-2, а также сведения о непосредственных обращениях за медицинской помощью в связи с COVID-19; **безопасность** - регистрация серьезных нежелательных явлений и нежелательных явлений, представляющих особый интерес, забор крови на лабораторный анализ безопасности и показатели жизненно важных функций. Мазки из носа и образцы слюны использовали для сбора выделений желез у пациентов для определения наличия или отсутствия вируса SARS-CoV-2 и для измерения выделения вирусов.

Статистический план

[0295] **Анализ основных показателей эффективности**: в качестве переменной для

анализа основных показателей эффективности для фазы 1 и фазы 2 использовали средневзвешенное по времени изменение относительно исходного показателя выделения вирусов с 1 по 22 день, измеренное посредством RT-qPCR в пробах мазков NP. Критерием оценки для первичной гипотезы была разница между средними значениями переменной для анализа основных показателей эффективности в группе FAS в каждом из видов лечения с применением mAb к S-белку SARS-CoV-2 и плацебо. Переменную для анализа основных показателей эффективности рассчитывали с использованием правила трапеций на основании наблюдаемых данных и анализировали путем применения модели анализа ковариации (ANCOVA) с использованием группы лечения и рандомизационных страт в качестве критерия постоянных эффектов и исходного показателя выделения вирусов в качестве ковариаты. В фазе 2 анализ проводили отдельно для каждой когорты (симптоматическая и бессимптомная) и для обеих когорт. Средние значения по методу наименьших квадратов, рассчитанные для средневзвешенного по времени изменения относительно исходного показателя выделения вирусов для каждой группы лечения, а также различия между каждой группой лечения антителами mAb к шиповидному белку и группой плацебо (в фазе 2, для каждой когорты отдельно и для обеих когорт вместе) были представлены с указанием соответствующего p-значения, стандартной ошибки и соответствующего 95%-го доверительного интервала. Переменная для анализа основных показателей эффективности в фазе 3 представляла собой долю пациентов, непосредственно обратившихся за медицинской помощью в связи с ухудшением симптомов и признаков COVID-19, на основании этой переменной проводили сравнение между группами с использованием теста Кокрана - Мантеля - Хензеля для анализа стратифицированных данных с двусторонним критерием с уровнем значимости 0,05. Ниже представлены P-значения и 95%-е доверительные интервалы для различий между лечениями.

[0296] **Анализ безопасности**: данные по безопасности, включая серьезные нежелательные явления и нежелательные явления, представляющие особый интерес, показатели жизненно важных функций и лабораторные тесты, приводятся с обобщением по группам лечения.

[0297] **Результаты**: исследование без перерывов между фазами 1/2/3 продемонстрировало значительное снижение вирусной нагрузки SARS-CoV-2 и уменьшение времени для облегчения симптомов у пациентов, не госпитализированных с COVID-19, при лечении комбинацией mAb10933 и mAb10987 (REGN-COV-2). Лечение REGEN-COV также приводило к значительному снижению непосредственных обращений за медицинской помощью в связи с COVID-19. В рандомизированном двойном слепом исследовании измеряли эффект от добавления REGEN-COV к обычному стандарту лечения по сравнению с добавлением плацебо к стандарту лечения.

[0298] Конечный анализ в части фазы 1/2 включал 799 пациентов: 275 (группа-1) и 524 (группа-2). Пациенты были рандомизированы (1 : 1 : 1) для получения плацебо, 2,4 г коктейля антител mAb10933+mAb10987 (также называемого REGEN-COV) или 8,0 г REGEN-COV, и на исходном уровне был охарактеризован эндогенный иммунный ответ на

SARS- CoV-2 (по исходному уровню антител в сыворотке - негативные/позитивные). Эффективность оценивали для пациентов с положительным исходным результатом теста RT-qPCR; безопасность оценивали для всех пациентов. В группе-2 были выполнены заранее заданные иерархические анализы вирусологических конечных показателей для подтверждения ранее опубликованных дескриптивных анализов из группы-1. В группе 1+2 оценивали долю пациентов с ≥ 1 непосредственным обращением за медицинской помощью (MAV) в связи с Covid-19 на день 29.

[0299] У пациентов с исходным показателем вирусной нагрузки > 10^7 копий/мл (предварительно заданный основной конечный показатель) средневзвешенная по времени суточная вирусная нагрузка (log10 копий/мл) на день 7 была значительно выше в группах лечения REGEN-COV (объединенные группы, получавшие дозы 2,4 г+8,0 г) по сравнению с группой плацебо: -0,68 (95%-й ДИ, от -0,94 до -0,41; p < 0,0001). При всех исходных показателях вирусной нагрузки это изменение составило -0,73 (P < 0,0001) для пациентов с отрицательным тестом на антитела в сыворотке и -0,36 (P=0,0003) для общей популяции. Доля пациентов с ≥ 1 MAV в связи с Covid-19 составила 2,8% (12/434) для группы, получавшей REGEN-COV, по сравнению с 6,5% (15/231) для группы плацебо (P=0,024; относительное снижение риска=57%), с более высоким относительным снижением риска у пациентов с ≥ 1 фактором риска госпитализации (72%) или у пациентов с отрицательным тестом на антитела в сыворотке (65%). Нежелательные явления были схожими между группами.

[0300] Обзор схемы исследования: пациентов случайным образом распределяли (1 : 1 : 1) между группами, получавшими плацебо, 2,4 г REGEN-COV (по 1,2 г касиривимаба и имдевимаба) или 8,0 г REGEN-COV (по 4,0 г касиривимаба и имдевимаба) (**Фиг. 5**). 29-дневное исследование в части фазы 2 включало период скрининга/исходный период (дни с -1 по 1), период последующего наблюдения (дни 2-25) и посещение в конце исследования (день 29). Исследование в части фазы 1 и фазы 2 проводилось идентично, за исключением дополнительных фармакокинетических анализов в фазе 1.

[0301] Пациенты: право на включение имели пациенты в возрасте ≥ 18 лет и не госпитализированные, с подтвержденным положительным результатом ПЦР-теста на SARS-CoV-2 в образцах-мазках из носоглотки (NP), полученным в период ≤ 72 часов, и с наступлением симптомов за ≤ 7 дней до рандомизации. Рандомизация была стратифицирована по странам и по наличию или отсутствию ≥ 1 фактора риска развития тяжелых форм Covid-19: возраст > 50 лет, ожирение (ИМТ > 30), иммуносупрессия и хронические сердечно-сосудистые, метаболические заболевания, заболевания печени, почек или легких. У всех пациентов оценивали наличие или отсутствие антител к SARS-CoV-2: IgA к шиповидному белку [S1], IgG к шиповидному белку [S1] и IgG к нуклеокапсидному белку. Поскольку эти результаты не были доступны при рандомизации, пациенты были рандомизированы независимо от их исходного статуса антител в сыворотке, а затем были впоследствии разбиты на группы для анализов как пациенты с отрицательным тестом на антитела в сыворотке (если все доступные тесты были отрицательными),

пациенты с положительным тестом на антитела в сыворотке (если хотя бы один из тестов был положительным) или пациенты с неизвестным статусом (результаты отсутствовали или были неоднозначными). Демографические и основные медицинские показатели пациентов представлены ниже в таблице 5А.

[0302] Таблица 5А. Демографические и основные медицинские показатели* (N=799; группа полного анализа)

Характеристика	Всего (N=799)	Плацебо (N=266)	REGEN-COV 2,4 г (N=266)	REGEN-COV 8,0 г (N=267)	REGEN-COV, объедин. (N=533)
Демографические характеристики					
Медианный возраст (IQR) - лет	42,0 (31,0-52,0)	42,0 (32,0-53,0)	42,0 (31,0-52,0)	42,0 (30,0-52,0)	42,0 (30,0-52,0)
Мужчины - кол-во (%)	376 (47,1)	134 (50,4)	122 (45,9)	120 (44,9)	242 (45,4)
Этническая группа: испанцы или латиноамериканцы - кол-во (%)†	403 (50,4)	137 (51,5)	132 (49,6)	134 (50,2)	266 (49,9)
Раса - кол-во (%)†					
Европеоиды	681 (85,2)	227 (85,3)	224 (84,2)	230 (86,1)	454 (85,2)
Темнокожие или афроамериканцы	74 (9,3)	24 (9,0)	27 (10,2)	23 (8,6)	50 (9,4)
Азиаты	14 (1,8)	4 (1,5)	6 (2,3)	4 (1,5)	10 (1,9)
Американские индейцы или аборигены Аляски	5 (0,6)	3 (1,1)	1 (0,4)	1 (0,4)	2 (0,4)
Неизвестно	7 (0,9)	3 (1,1)	1 (0,4)	3 (1,1)	4 (0,8)
Не сообщено	18 (2,3)	5 (1,9)	7 (2,6)	6 (22)	13 (2,4)
Медианная масса тела (IQR) - кг	81,60 (69,90-95,30)	81,80 (70,80-94,30)	81,60 (69,90-94,50)	81,20 (68,00-97,10)	81,60 (69,30-95,30)
Индекс массы тела‡	29,67 ± 8,228	29,96 ± 10,460	29,51 ± 6,413	29,57 ± 7,355	29,54 ± 6,890
Ожирение - кол-во (%)§	298 (37,3)	93 (35,0)	101 (38,0)	104 (39,0)	205 (38,5)
Исходный показатель вирусной нагрузки в мазках из носоглотки					
Исходные значения					

Кол-во пациентов	752	259	243	250	493
Средняя вирусная нагрузка - копий/мл	18719108,2 ± 28449769,31	20949819,7 ± 30172071,11	17403960,8 ± 27210806,40	17686414,3 ± 27755446,26	17547192,8 ± 27460771,64
Медианная вирусная нагрузка (диапазон) - копий/мл	304500,0 (1-71000000)	437000,0 (1-71000000)	295000,0 (1-71000000)	262500,0 (1-71000000)	270000,0 (1-71000000)
Исходный показатель вирусной нагрузки в мазках из носоглотки (по шкале log_{10})					
Кол-во пациентов	752	259	243	250	493
Средняя вирусная нагрузка - log_{10} копий/мл	5,16 ± 2,500	5,21 ± 2,511	5,23 ± 2,449	5,05 ± 2,544	5,14 ± 2,497
Медианная вирусная нагрузка (диапазон) - log10 копий/мл	5,48 (0,0-7,9)	5,64 (0,0-7,9)	5,47 (0,0-7,9)	5,42 (0,0-7,9)	5,43 (0,0-7,9)
Исходный показатель вирусной нагрузки в мазках из носоглотки - кол-во (%)					
> 10^4	523 (65,5)	176 (66,2)	180 (67,7)	167 (62,5)	347 (65,1)
> 10^5	439 (54,9)	149 (56,0)	148 (55,6)	142 (53,2)	290 (54,4)
> 10^6	332 (41,6)	114 (42,9)	110 (41,4)	108 (40,4)	218 (40,9)
> 10^7	256 (32,0)	93 (35,0)	82 (30,8)	81 (30,3)	163 (30,6)
Положительный исходный качественный тест RT-PCR - кол-во (%)	665 (83,2)	231 (86,8)	215 (80,8)	219 (82,0)	434 (81,4)
Исходный уровень С-реактивного белка в сыворотке					
Кол-во пациентов	600	203	200	197	397
Средний уровень - мг/литр	13.930i28.8461	19,449 ± 37,5595	10,991 ± 24,1638	11,227+21,1793	11,108 ± 22,7035
Средний уровень (диапазон) - мг/литр	3,750 (0,10-239,67)	4,860 (0,10-232,04)	3,240 (0,12-239,67)	3,420 (0,14-157,96)	3,320 (0,12-239,67)
Исходный статус антител в сыворотке - кол-во (%)					
Отрицательная	408 (51,1)	134 (50,4)	140 (52,6)	134 (50,2)	274 (51,4)
Положительная	304 (38,0)	106 (39,8)	96 (36,1)	102 (38,2)	198 (37,1)

Неизвестно	87 (10,9)	26 (9,8)	30 (11,3)	31 (11,6)	61 (11,4)
Время от наступления симптома до рандомизации					
Кол-во пациентов	698	240	222	236	458
Среднее время от наступления симптома до рандомизации (IQR) - дни	3,0 (2-5)	3,0 (2-5)	3,0 (2-5)	3,0 (2-5)	3,0 (2-5)
По меньшей мере один фактор риска госпитализации - кол-во (%)	483 (60,5)	158 (59,4)	165 (62,0)	160 (59,9)	325 (61,0)

CO - стандартное отклонение

*Значения плюс минус средние значения ± стандартное отклонение (CO). Процентные доли могут в сумме не составлять 100 из-за округления. IQR обозначает межквартильный диапазон, а RT-PCR - полимеразную цепную реакцию с обратной транскриптазой.

† У пациентов указывались раса и этническая группа.

‡ Индекс массы тела - это масса в килограммах, деленная на рост (в метрах) в квадрате.

§ Ожирение определяется как индекс массы тела, превышающий 30.

¶ Примеры факторов риска госпитализации включают: возраст более 50 лет, ожирение, сердечно-сосудистое заболевание (включая гипертензию), хроническое заболевание легких (включая астму), хроническое метаболическое заболевание (включая диабет), хроническое заболевание почек (включая получение диализа), хроническое заболевание печени и иммунная недостаточность (иммуносупрессия или прием иммуносупрессантов).

[0303] Процедура. на исходном уровне (день 1) mAb10933 (касиривимаб) и mAb10987 (имдевимаб) (разведенный в 250 мл обычного физиологического раствора для совместного введения) или физиологический раствор в качестве плацебо вводили внутривенно в течение 1 часа.

Конечные показатели

[0304] Основной вирусологический конечный показатель и два ключевых вторичных клинических конечных показателя были предварительно определены в этом анализе для фазы 1+фазы 2 (вместе называемые фазой 1/2) и были протестированы в соответствии с их иерархией, как описано в таблице 5B. Основной вирусологический конечный показатель был определен как средневзвешенное по времени изменение вирусной нагрузки (log10 копий/миллилитр) относительно исходного показателя (в день 1) до дня 7. Ключевые вторичные клинические конечные показатели представляли собой

долю пациентов с по меньшей мере одним непосредственным обращением за медицинской помощью (MAV) в связи с Covid-19 на день 29 и долю пациентов с по меньшей мере одним MAV в связи с Covid-19, включающим только госпитализацию, посещение ER или посещение отделения скорой помощи. MAV был определен как госпитализация, посещение ER или посещение кабинета врача/сеанса телемедицины, которое исследователь подтвердил,

как связанное с Covid-19.

[0305] Таблица 5B. Первичный анализ вирусологических и клинических конечных показателей для фазы 2

Номер конечного показателя	**Описание**
1	Средневзвешенное по времени изменение суточной вирусной нагрузки (log10 копий/мл) относительно исходного показателя с дня 1 по день 7 у пациентов из mFAS с исходным показателем вирусной нагрузки > 10^7 копий/мл для объединенной группы, получавшей REGEN-COV 2,4 и 8,0 г, по сравнению с группой плацебо (пациенты 276-799).
2	Средневзвешенное по времени изменение суточной вирусной нагрузки (log10 копий/мл) относительно исходного показателя с дня 1 по день 7 у пациентов из mFAS с исходным показателем вирусной нагрузки > 10^6 копий/мл для объединенной группы, получавшей REGEN-COV 2,4 и 8,0 г, по сравнению с группой плацебо (пациенты 276-799).
3	Средневзвешенное по времени изменение суточной вирусной нагрузки (log10 копий/мл) относительно исходного показателя с дня 1 по день 7 у пациентов из mFAS с отрицательным тестом на антитела в сыворотке (серонегативных пациентов) для объединенной группы, получавшей REGEN-COV 2,4 и 8,0 г, по сравнению с группой плацебо (пациенты 276-799).
4	Средневзвешенное по времени изменение суточной вирусной нагрузки (log10 копий/мл) относительно исходного показателя с дня 1 по день 7 в объединенной группе mFAS, получавшей REGEN-COV 2,4 и 8,0 г, по сравнению с группой плацебо (пациенты 276-799).
5	Средневзвешенное по времени изменение суточной вирусной нагрузки (log10 копий/мл) относительно исходного показателя с дня 1 по день 7 у пациентов в mFAS с исходным показателем вирусной нагрузки > 10^7 копий/мл для группы, получавшей REGEN-COV 8,0 г, по сравнению с группой плацебо (пациенты 276-799).
6	Средневзвешенное по времени изменение суточной вирусной нагрузки (log10 копий/мл) относительно исходного показателя с дня 1 по день 7 у пациентов в mFAS с исходным показателем вирусной нагрузки > 10^7 копий/мл для группы, получавшей REGEN-COV 2,4 г, по сравнению с группой плацебо (пациенты 276-799).

7	Средневзвешенное по времени изменение суточной вирусной нагрузки (log10 копий/мл) относительно исходного показателя с дня 1 по день 7 у пациентов в mFAS с исходным показателем вирусной нагрузки > 10^6 копий/мл для группы, получавшей REGEN-COV 8,0 г, по сравнению с группой плацебо (пациенты 276-799).
8	Средневзвешенное по времени изменение суточной вирусной нагрузки (log10 копий/мл) относительно исходного показателя с дня 1 по день 7 у пациентов из группы mFAS с исходным показателем вирусной нагрузки > 10^6 копий/мл для группы, получавшей REGEN-COV 2,4 г, по сравнению с группой плацебо (пациенты 276-799).
9	Доля пациентов с обращениями MAV на день 29 из группы mFAS в объединенной группе, получавшей REGEN-COV 2,4 и 8,0 г, по сравнению с группой плацебо (пациенты
10	Доля пациентов с подгруппой обращений MAV, включающей только госпитализацию, посещение отделения неотложной помощи или посещение отделения скорой помощи в день 29, из объединенной группы mFAS, получавшей REGEN-COV 2,4 г и 8,0 г, по сравнению с плацебо

mFAS - модифицированная группа полного анализа; MAV - непосредственное обращение за медицинской помощью.

[0306] Конечные показатели безопасности в части фазы 1/2 исследования включали нежелательные явления, которые

были выявлены или ухудшалась в течение периода наблюдения (только в фазе 1; только степень 3 и 4),

серьезные нежелательные явления (СНЯ) и нежелательные явления, представляющие особый интерес (НЯОИ):

гиперчувствительность ≥ 2 степени или инфузионные реакции.

Статистический анализ

План статистического анализа для представленного анализа был завершен до блокировки базы данных

[0307] и раскрытия дополнительного набора данных фазы 2, состоящего из 524 пациентов. В группу полного анализа (FAS) вошли пациенты с симптомами Covid-19, прошедшие рандомизацию. Пациенты с положительным ПЦР-тестом мазка из носоглотки (NP) на SARS-CoV-2, полученным в течение ≤ 72 часов после рандомизации (исходный уровень), но с отрицательным результатом качественного ПЦР-анализа, выполненного в центральной лаборатории на исходном уровне (предел обнаружения, 714 копий на миллилитр), были исключены из анализа вирусологических и клинических конечных показателей в модифицированной группе полного анализа (mFAS). Анализы подгрупп по серологическому статусу и исходному показателю вирусной нагрузки были предварительно определены в плане статистического анализа. У пациентов в FAS, которые получали исследуемое лекарственное средство (активное или плацебо) оценивали безопасность.

[0308] Для подтверждения вирусологической эффективности, наблюдаемой в

группе 1 анализа (пациенты 1-275), был проведен анализ вирусологических конечных показателей с использованием данных пациентов 276-799 включительно (524 пациента; группа 2 анализа). Однако, в анализах клинических конечных показателей и безопасности использовались данные всех доступных пациентов, включая первые 275 пациентов (пациенты 1-799; группа 1+2 анализа).

[0309] Конечный показатель вирусологической эффективности рассчитывали, как описано ниже. Ключевые вторичные клинические конечные показатели анализировали с использованием точного критерия Фишера. Анализы вирусологических и клинических конечных показателей проводили с двусторонним критерием с уровнем значимости α=0,05 с использованием стратегии иерархического анализа для контроля ошибки типа I. Статистический анализ проводили с помощью приложения SAS, версии 9.4 или более новой (Institute SAS).

Исходные характеристики

[0310] 799 пациентов были рандомизированы в части фазы 1/2 исследования. В объединенной группе из 799 пациентов 266, 267 и 266 пациентов были распределены в группы, получавшие низкую дозу REGEN-COV, высокую дозу REGEN-COV или плацебо соответственно (**Фиг. 6**). Из этих 799 пациентов (группа 1+2 анализа), 87 (10,9%) получили отрицательный результат выполненного в центральной лаборатории на исходном уровне RT-qPCR-анализа мазков из NP на SARS-CoV-2, а 47 (5,9%) на исходном уровне не имели данных вирусной нагрузки из центральной лаборатории; следовательно, модифицированная группа полного анализа (mFAS) содержала 665 пациентов. Аналогичным образом, из 524 пациентов в группе 2 анализа (анализ основных показателей вирусологической эффективности) mFAS содержала 437 пациентов.

[0311] В группе из 799 рандомизированных пациентов средний возраст составлял 42,0 года, 47% были мужчинами, 9% были идентифицированы как темнокожие или афроамериканцы, 50% были идентифицированы как испанцы или латиноамериканцы (таблица 5A). 483 (60,5%) пациентов имели $\geq$ 1 фактора риска госпитализации в связи с Covid-19, включая ожирение (37,3%), возраст > 50 лет (29,3%), сердечно-сосудистые заболевания (20,5%) или хронические метаболические заболевания (13,1%). Исходные показатели в группе 1 анализа с 275 пациентами и группе 2 анализа с 524 пациентами были схожими между собой (таблица 5C).

[0312] Таблица 5C. Демографические и исходные медицинские показатели фазы 1/2 (N=524; группа полного анализа)

Характеристика	Всего (N=524)	Плацебо (N=173)	REGEN-COV 2,4 г (N=174)	REGEN-COV 8,0 г (N=177)	REGEN-COV, объедин. (N=351)
Медианный возраст (IQR) - лет	41,0 (28,0-52,0)	40,0 (28,0-53,0)	42,0 (29,0-53,0)	39,0 (28,0-51,0)	41,0 (28,0-52,0)
Мужчины - кол-	242 (46,2)	84 (48,6)	76 (43,7)	82 (46,3)	158 (45,0)

во (%)					
Этническая группа: испанцы или латиноамериканцы - кол-во (%)†	250 (47,7)	91 (52,6)	80 (46,0)	79 (44,6)	159 (45,3)
Раса - кол-во (%)†					
Европеоиды	457 (87,2)	155 (89,6)	150 (86,2)	152 (85,9)	302 (86,0)
Темнокожие или афроамериканцы	39 (7,4)	10 (5,8)	12 (6,9)	17 (9,6)	29 (8,3)
Азиаты	11 (2,1)	2 (1,2)	6 (3,4)	3 (1,7)	9 (2,6)
Американские индейцы или аборигены Аляски	3 (0,6)	1 (0,6)	1 (0,6)	1 (0,6)	2 (0,6)
Неизвестно	4 (0,8)	1 (0,6)	1 (0,6)	2 (1,1)	3 (0,9)
Не сообщено	10 (1,9)	4 (2,3)	4 (2,3)	2 (1,1)	6 (1,7)
Медианная масса тела (IQR) - кг	79,80 (68,00-93,00)	81,00 (69,40-91,00)	79,30 (68,35-91,40)	79,40 (67,60-95,70)	79,40 (68,00-94,00)
Индекс массы тела‡	29,38 ± 8,800	30,07+11,828	29,03 ± 6,291	29,04 ± 7,386	29,04 ± 6,855
Ожирение - кол-во (%)§	183 (34,9)	59 (34,1)	62 (35,6)	62 (35,0)	124 (35,3)
Исходный показатель вирусной нагрузки в мазках из носоглотки					
Исходные значения					
Кол-во пациентов	494	168	159	167	326
Средняя вирусная нагрузка - копий/мл	20 153 955,3 ± 28 853 829,01	25 281 106,2 ± 31 606 803,98	18 101 836,4 ± 26 953 942,48	16 949 916,6 ± 27 112 316,53	17 511 742,5 ± 26 999 735,08
Медианная вирусная нагрузка (диапазон) - копий/мл	630 500,0 (1-71 000 000)	1 660 000,0 (1-71 000 000)	301 000,0 (1-71 000 000)	369 000,0 (1-71 000 000)	342 500,0 (1-71 000 000)
Исходный показатель вирусной нагрузки в мазках из носоглотки (по шкале $\log_{10}$)					

Кол-во пациентов	494	168	159	167	326
Средняя вирусная нагрузка - log_{10} копий/мл	5,30 ± 2,514	5,50 ± 2,546	5,34 ± 2,426	5,08 ± 2,560	5,20 ± 2,495
Медианная вирусная нагрузка (диапазон) - log_{10} копий/мл	5,80 (0,0-7,9)	6,22 (0,0-7,9)	5,48 (0,0-7,9)	5,57 (0,0-7,9)	5,53 (0,0-7,9)
Исходный показатель вирусной нагрузки в мазках из носоглотки - кол-во (%)					
> 10^4	353 (67,4)	120 (69,4)	120 (69,0)	113 (63,8)	233 (66,4)
> 10^5	301 (57,4)	108 (62,4)	96 (55,2)	97 (54,8)	193 (55,0)
> 10^6	237 (45,2)	87 (50,3)	76 (43,7)	74 (41,8)	150 (42,7)
> 10^7	185 (35,3)	71 (41,0)	61 (35,1)	53 (29,9)	114 (32,5)
Положительный исходный качественный тест RT-PCR - кол-во (%)	437 (83,4)	150 (86,7)	142 (81,6)	145 (81,9)	287 (81,8)
Исходный уровень С-реактивного белка в сыворотке					
Кол-во пациентов	333	111	112	110	222
Средний уровень - мг/литр	13,066 (25,5848)	17,722 (31,9234)	10,931 (20,8046)	10,540 (22,1667)	10,738 (21,4425)
Средний уровень (диапазон) - мг/литр	3,570 (0,10-157,96)	5,020 (0,10-153,80)	3,640 (0,12-135,36)	2,475 (0,18-157,96)	3,145 (0,12-157,96)
Исходный статус антител в сыворотке - кол-во (%)					
Отрицательная	292 (55,7)	101 (58,4)	96 (55,2)	95 (53,7)	191 (54,4)
Положительная	176 (33,6)	56 (32,4)	58 (33,3)	62 (35,0)	120 (34,2)
Неизвестно	56 (10,7)	16 (9,2)	20 (11,5)	20 (11,3)	40 (11,4)
Среднее время от наступления симптома до рандомизации (IQR) - дни	3,0 (2-5)	3,0 (2-5)	3,0 (2-5)	3,0 (2-5)	3,0 (2-5)

По меньшей мере один фактор риска госпитализации - кол-во (%)	307 (58-6)	100 (57,8)	108 (62,1)	99 (55,9)	207 (59,0)

CO - стандартное отклонение.

*Значения плюс минус средние значения ± стандартное отклонение (CO). Процентные доли могут в сумме не составлять 100 из-за округления. IQR обозначает межквартильный диапазон, а RT-PCR - полимеразную цепную реакцию с обратной транскриптазой.

† У пациентов указывались раса и этническая группа.

‡ Индекс массы тела - это масса в килограммах, деленная на рост (в метрах) в квадрате.

§ Ожирение определяется как индекс массы тела, превышающий 30.

¶ Примеры факторов риска госпитализации включают: возраст более 50 лет, ожирение, сердечно-сосудистое заболевание (включая гипертензию), хроническое заболевание легких (включая астму), хроническое метаболическое заболевание (включая диабет), хроническое заболевание почек (включая получение диализа), хроническое заболевание печени и иммунная недостаточность (иммуносупрессия или прием иммуносупрессантов).

[0313] При рандомизации 408 (51,1%) пациентов имели отрицательные тесты на антитела в сыворотке, 304 (38,0%) имели положительные тесты на антитела в сыворотке и для 87 (10,9%) данные по антителам в сыворотке не были известны. Медианный исходный показатель вирусной нагрузки составлял 5,48 log10 копий/мл (у 47 пациентов из 799 отсутствовали исходные данные); У 256 (32,0%) пациентов исходный показатель вирусной нагрузки составлял > 107 копий/мл. Среднее время от наступления симптома до рандомизации составило 3,4 дня в общей популяции исследования: 3,2 дня у пациентов с отрицательными тестами на антитела в сыворотке; 3,6 дня у пациентов с положительными тестами на антитела в сыворотке; 2,9 дня у пациентов с вирусной нагрузкой > 107 копий/мл; и 3,8 дня у пациентов с вирусной нагрузкой ≤ 107 копий/мл. Из 408 пациентов с ≥ 1 фактором риска госпитализации 336 (82,3%) имели отрицательные тесты на антитела в сыворотке или имели вирусную нагрузку > 10^4 копий/мл.

Естественное развитие

[0314] Естественное развитие Covid-19 у пациентов, получающих плацебо в данном анализе, подтвердило, что присутствие эндогенных антител к SARS-CoV-2 на исходном уровне является важным показателем вирусных и клинических исходов. Пациенты в группе плацебо с отрицательными тестами на антитела в сыворотке на исходном уровне имели более высокие медианные вирусные нагрузки на исходном уровне по сравнению с пациентами с положительными тестами на антитела в сыворотке (7,73 log10 копий/мл по сравнению с 3,88 log10 копий/мл), и требовалось существенно больше времени для

доведения их вирусных уровней до LLQ или до неопределяемого уровня (Фиг. 7 и 8). Аналогично в отношении клинических исходов получавшие плацебо пациенты с отрицательными тестами на антитела в сыворотке на исходном уровне имели существенно более высокие показатели в отношении MAV в связи с Covid-19 (9,7%; 12/124), чем получавшие плацебо пациенты с положительными тестами на антитела в сыворотке на исходном уровне (2,4%; 2/83). Поскольку эндогенный иммунный ответ был связан с исходными титрами вируса, была ожидаема связь риска MAV в связи с Covid-19 с исходным показателем вирусной нагрузки, а также с наличием факторов риска: случаи MAV отмечались у 0% (0/55) пациентов с исходным показателем вирусной нагрузки $\leq 10^4$ копий/мл по сравнению с 8,5% (15/176) пациентов с исходным показателем вирусной нагрузки $> 10^4$ копий/мл, также случаи MAV отмечались у 2,2% (2/89) пациентов без факторов риска по сравнению с 9,2% (13/142) пациентов с ≥ 1 фактором риска (Фиг. 9).

[0315] Вирусологическая эффективность

[0316] Предварительно определенные сравнения для конечного показателя вирусологической эффективности оценивались иерархически в группе 2 анализа из 524 пациентов с подтвержденным положительным результатом RT-qPCR на SARS-CoV-2 в пробах мазков из NP на исходном уровне (mFAS; n=437) (таблицы 5B и 5D). Лечение REGEN-COV привело к значительному снижению вирусной нагрузки на день 7 по сравнению с плацебо во всех предварительно определенных сравнениях вирусологической эффективности (таблица 5D; **ФИГ. 10A, ФИГ. 10B, и ФИГ. 11**). В первом сравнении среди пациентов с исходным показателем вирусной нагрузки > 107 копий/мл средняя разность, рассчитанная по методу наименьших квадратов, между лечением REGEN-COV (объединенные дозы 2,4 г и 8,0 г) и плацебо в средневзвешенном по времени (TWA) изменении суточной вирусной нагрузки на день 7 составила -0,68 log10 копий/мл (95%-й ДИ, от -0,94 до -0,41; $P < 0,0001$) (таблица 5D). Аналогичным образом, средняя разность, рассчитанная по методу наименьших квадратов, между лечением REGEN-COV и плацебо в TWA суточного изменения относительно исходного показателя составила -0,73 log10 копий/мл (95%-й ДИ, от -0,97 до -0,48; $P < 0,0001$) у пациентов с отрицательными тестами на антитела в сыворотке на исходном уровне (n=256) и -0,36 log10 копий/мл (95%-й ДИ, от -0,56 до -0,16; P=0,0003) в общей модифицированной группе полного анализа (n=437). Эти данные указывают на то, что снижение вирусной нагрузки, наблюдаемой при лечении коктейлем антител, в первую очередь оказывало влияние на пациентов с отрицательными тестами на антитела в сыворотке, как отмечалось ранее (таблица 5D; **ФИГ. 10A, ФИГ. 10B, и ФИГ. 11**). Эффекты лечения были схожими с эффектами лечения коктейлем антител в низкой дозе и высокой дозе по всем взятым для сравнения конечным показателям вирусологической эффективности (таблица 5D). Результаты для дополнительных основных конечных показателей вирусологической эффективности представлены в таблице 5E, на **ФИГ. 12 и ФИГ. 13**.

[0317] Таблица 5D. Основные конечные показатели вирусологической и клинической эффективности

Конечный показатель	**Плацебо**	**REGEN-COV 2,4 г**	**REGEN-COV 8,0 г**	**REGEN-COV, объединен.**
Средневзвешенное по времени изменение относительно исходного показателя вирусной нагрузки (log_{10} копий/мл) с дня 1 по день 7 (группа 2 анализа)				
Исходная вирусная нагрузка > 10^7 копий/мл (mFAS)				
Кол-во пациентов	70	58	52	110
Среднее изменение, рассчитанное по методу наименьших квадратов (SE), - log_{10} копий/мл	-1,46 (0,15)	-2,14 (0,16)	-2,13 (0,16)	-2,13 (0,13)
95%-й ДИ	-1,75, -1,16	-2,44, -1,83	-2,44. -1,82	-2,39, -1,87
Разность по сравнению с плацебо на день 7 - log10 копий/мл				
Среднее значение, рассчитанное по методу наименьших квадратов (SE)		-0,68 (0,16)	-0,68 (0,16)	-0,68 (0,14)
95%-й ДИ† (P-значение)		-0,99, -0,37 (< 0,0001)	-0,99, -0,36 (< 0,0001)	-0,94, -0,41 (< 0,0001)
Исходная вирусная нагрузка > 10^8 копий/мл (mFAS)				
Кол-во пациентов	86	72	73	145
Среднее изменение, рассчитанное по методу наименьших квадратов (SE), - log_{10} копий/мл	-1,40 (0,13)	-2,13 (0,13)	-1,98 (0,13)	-2,06 (0,11)
95%-й ДИ	-1,65, -1,14	-2,38, -1,88	-2,24, -1,72	-2,27, -1,85
Разность по сравнению с плацебо на день 7 - log10 копий/мл				
Среднее значение, рассчитанное по методу наименьших		-0,73 (0,14)	-0,58 (0,14)	-0,65 (0,12)

квадратов (SE)				
95%-й ДИ† (P-значение)		-1,01, -0,45 (< 0,0001)	-0,86, -0,30 (< 0,0001)	-0,89, -0,41 (< 0,0001)
Исходный статус антител в сыворотке: отрицательный (mFAS)				
Кол-во пациентов	93	80	77	157
Среднее изменение, рассчитанное по методу наименьших квадратов (SE), - log_{10} копий/мл	-1,18 (0,10)	-1,92 (0,11)	-1,90 (0,11)	-1,91 (0,08)
95%-й ДИ	-1,38, -0,99	-2,13, -1,71	-2,11, -1,69	-2,06, -1,76
Разность по сравнению с плацебо на день 7 - log10 копий/мл				
Среднее значение, рассчитанное по методу наименьших квадратов (SE)		-0,74 (0,14)	-0,71 (0,14)	-0,73 (0,12)
95%-й ДИ† (P-значение)		-1,02, -0,45 (< 0,0001)	-1,00, -0,43 (< 0,0001)	-0,97, -0,48 (< 0,0001)
mFAS				
Кол-во пациентов	146	137	141	278
Среднее изменение, рассчитанное по методу наименьших квадратов (SE), - log_{10} копий/мл	-1,30 (0,09)	-1,69 (0,09)	-1,64 (0,09)	-1,66 (0,07)
95%-й ДИ	-1,49, -1,12	-1,87, -1,50	-1,82, -1,46	-1,81, -1,52
Разность по сравнению с плацебо на день 7 - log10 копий/мл				
Среднее значение, рассчитанное по методу наименьших квадратов (SE)		-0,38 (0,12)	-0,34 (0,12)	-0,36 (0,10)

95%-й ДИ† (P-значение)		-0,61, -0,15 (0,0011)	-0,57, -0,11 (0,0035)	-0,56, -0,16 (0,0003)
Доля пациентов с MAV в связи с Covid-19 на день 29 (группа 1+2 анализа)				
mFAS				
Кол-во пациентов	231	215	219	434
Пациенты с ≥ 1 посещением на день 29 - кол-во (%)	15 (6,5)	6 (2,8)	6 (2,7)	12 (2,8)
Разность по сравнению с плацебо - процентные пункты		-3,7	-3,8	-3,7
95%-й ДИ† (P-значение)		-12,9, 5,6 (0,0754)	-13,0, 5,5 (0,0737)	-11,7, 4,3 (0,0240)
Доля пациентов с MAV в связи с Covid-19, включающими только госпитализацию, посещение отделения ER или посещение отделения скорой помощи, на день 29 (группа 1+2 анализа)				
mFAS				
Кол-во пациентов	231	215	219	434
Пациенты с ≥ 1 визитом в течение 29 дней - кол-во (%)	10 (4,3)	5 (2-3)	5 (2,3)	10 (2,3)
Разность по сравнению с плацебо - процентные пункты		-2,0	-2,0	-2,0
95%-й ДИ† (P-значение)		-112, 7,3 (0,2983)	-11,3, 7,2 (0,2962)	-10,0, 6,0 (0,1575)

* Средневзвешенное по времени изменение вирусной нагрузки было основано на применении модели анализа ковариации с использованием группы лечения, фактора риска и исходного статуса антител в качестве критерия постоянных эффектов и исходного показателя вирусной нагрузки и группы лечения, определенной по исходному показателю вирусной нагрузки, в качестве ковариатов. Доверительные интервалы не были скорректированы для множественных сравнений.

† Доверительные интервалы для разности (REGEN-COV минус плацебо) были основаны на точном способе и не были скорректированы для множественных сравнений.

[0318] Таблица 5E. Изменение относительно исходного показателя вирусной нагрузки (log_{10} копии/мл) при каждом посещении у пациентов с отсутствием или ≥ 1

фактором риска госпитализации

95%-й ДИ (P-значение)*		-0,63, 0,27 (0,4310)	-0,98, -0,05 (0,0302)	-0,73, 0,06 (0,0951)

P-значения основаны на модели MMRM с членами, соответствующими таким факторам, как исходный серологический статус, страна, лечение, посещения, посещения по группе лечения, исходные показатели по

группе лечения и посещения по исходным показателям в качестве критерия постоянных эффектов и субъекта в качестве критерия случайных эффектов ДИ - доверительный интервал; МНК - метод наименьших квадратов; SE - стандартная ошибка.

Конечный показатель	Плацебо	REGEN-COV 2,4 г	REGEN-COV 8,0 г	REGEN-COV, объединен.
Изменение относительно исходного показателя	вирусной нагрузки (log_{10} копий/мл) на день 7 (группа 2 анализа)			
Факторы риска госпитализации в связи с Covid-19 отсутствуют (mFAS)				
Кол-во пациентов	55	48	58	106
Среднее изменение, рассчитанное по методу наименьших квадратов (SE) - log_{10} копий/мл†	-2,50 (0,21)	-2,90 (0,23)	-3,02 (0,21)	-2,97 (0,16)
95%-й ДИ	-2,92, -2,08	-3,34, -2,45	-3,44, -2,60	-3,28, -2,65
Разность по сравнению с плацебо на день 7 - log10 копий/мл				
Среднее значение, рассчитанное по методу наименьших квадратов (SE)		-0,39 (0,30)	-0,51 (0,29)	-0,47 (0,25)
95%-й ДИ (P-значение)*		-0,99, 0,20 (0,1933)	-1,08, 0,05 (0,0757)	-0,97, 0,03 (0,0677)
≥ 1 фактора риска госпитализации в связи с COVID-19 (mFAS)				
Кол-во пациентов	84	83	74	157
Среднее изменение, рассчитанное по методу наименьших	-2,56 (0,17)	-2,74 (0,17)	-3,08 (0,17)	-2,90 (0,13)

квадратов (SE) - log_{10} копий/мл†				
95%-й ДИ	-2,90, -2,23	-3,08, -2,41	-3,42, -2,73	-3,14, -2,65
Разность по сравнению с плацебо на день 7 - log10 копий/мл				
Среднее значение, рассчитанное по методу наименьших квадратов (SE)		-0,18 (0,23)	-0,51 (0,24)	-0,34 (0,20)

[0319] Конечный показатель вирусологической эффективности, т. е. средневзвешенное по времени (TWA) изменение суточной вирусной нагрузки относительно исходного показателя (день 1) на день 7 рассчитывали для каждого пациента в виде площади под кривой концентрация - время с использованием линейного правила трапеций (площадь под кривой изменения относительно исходного уровня, деленная на временной интервал периода наблюдения) и анализировали с применением модели анализа ковариации с использованием группы лечения, страны и фактора риска (отсутствие факторов риска по сравнению с по меньшей мере одним фактором риска) в качестве критерия постоянных эффектов и исходного показателя вирусной нагрузки и группы лечения, определенной по исходному показателю, в качестве ковариатов.

Клиническая эффективность

[0320] Всего было два клинических конечных показателя эффективности, заранее заданные для иерархического анализа: с по меньшей мере одним непосредственным обращением за медицинской помощью (MAV) и доля пациентов с по меньшей мере одним MAV в связи с Covid-19, включающим только госпитализацию, посещение ER или посещение отделения скорой помощи в связи с Covid-19 (таблицы 5B и 5D). Оба конечных показателя оценивали в день 29 в объединенной группе с 799 пациентами (группа 1+2 анализа) с подтвержденным положительным результатом RT-qPCR на SARS-CoV-2 в пробах мазков из NP на исходном уровне (mFAS; n=665). В целом 67% MAV в связи с Covid-19 составили госпитализации или посещения отделения неотложной помощи (ER) (30% и 37%, соответственно), 26% - посещения кабинета врача/сеансы телемедицины и 7% - посещения отделения скорой помощи. Описания MAV в связи с Covid-19 включены в таблицу 5F.

[0321] Таблица 5F. Описание MAV*, связанных с Covid-19

	Pt	Возраст	Пол	Этническая принадлежность	Раса	Фактор (-ы) риска (Д/Н)	Продолжительность проявления симптомов до рандомизации	Исходный показатель вирусной нагрузки (log10 копий/мл)	Группа лечения	Тип MAV	День исследования	Вирусная нагрузка в момент времени, точно или примерно соответствующий проявлению MAV (log10 копий/мл) (день)	Причина MAV	Сведения
1	23	42	М	Не испанцы или латиноамериканцы	Европеоиды	ДА	7 дней	7,08	Плацебо	Госпитализация	2	7,80 (1)	Пневмония	Госпитализация на 6 дней, не требующая кислородной поддержки, помещения в ICU или искусственной вентиляции легких
2	13	77	Ж	Испанцы или латиноамериканцы	Не сообщалось	ДА	6 дней	4,04	Плацебо	Госпитализация	3	4,64 (3)	Гипоксемия	Госпитализация на 5 дней с кислородной поддержкой. Не требовалось

													помещение в ICU или искусственная вентиляция легких
3	12	40	М	Испанцы или латиноамериканцы	Европеоиды	ДА	2 дня	7,85	Плацебо	Госпитализация	9	5,97 (9)	Дыхательная недостаточность	Госпитализация на 6 дней, лечение альбутеролом и кислородная поддержка. Не требовалось помещение в ICU или искусственная вентиляция легких
4	28	89	Ж	Испанцы или латиноамериканцы	Европеоиды	ДА	3 дня	7,85	Плацебо	Госпитализация	10	5,51 (7)	Ухудшение состояния в связи с COVID-19. Острая дыхательная недостаточность	Госпитализация на 15 дней, лечение стероидами и антибиотиками, кислородная поддержка. Не требовалось помещение в ICU или искусственная вентиляция легких

5	30	50	Ж	Испанцы или латиноамериканцы	Европеоиды	ДА	1 день	7,85	Плацебо	Госпитализация	10	5,22 (5)	Пневмония	на данный момент дополнительная информация отсутствует
6	10	48	Ж	Не испанцы или латиноамериканцы	Европеоиды	ДА	4 дня	7,09	Плацебо	Посещение отделения неотложной помощи	5	5,42 (3)	Рвота/боль в животе	на данный момент дополнительная информация отсутствует
7	19	62	Ж	Не испанцы или латиноамериканцы	Европеоиды	ДА	в ожидании	7,85	Плацебо	Посещение отделения неотложной помощи	10	5,02 (9)	Лихорадка/одышка	на данный момент дополнительная информация отсутствует
8	9	27	Ж	Не испанцы или латиноамериканцы	Американец азиатского происхождения	ДА	5 дней	4,41	Плацебо	Посещение отделения неотложной помощи	13	324 (13)	Тахикардия	Назначен ибупрофен, в/в вводился нормальный физиологический раствор
9	21	37	Ж	Не испанцы или латиноамериканцы	Европеоиды	ДА	6 дней	6,23	Плацебо	Посещение отделения неотложной помощи	15	0 (15)	Одышка	Предварительно отсортированные флутиказон и альбутерол
10	4	31	Ж	Не испанцы или латиноамериканцы	Европеоиды	Н	1 день	6,59	Плацебо	Посещение отделения неотложной	21	0 (18)	Длительная симптоматика COVID-	Назначены доксициклин и альбутерол

										помощи			19/лихорадка /прерывистая грудная боль	
11	26	66	М	Не испанцы или латиноамериканцы	Европеоиды	ДА	2 дня	7,03	Плацебо	Кабинет врача/сеанс телемедицины	4	5,23 (3)	Кашель	Назначены бензонатат и ибупрофен
12	31	26	М	Не испанцы или латиноамериканцы	Европеоиды	Н	6 дней	5,88	Плацебо	Кабинет врача/сеанс телемедицины	5	3,36 (5)	Стойкий кашель	Назначены азитромицин и ацетаминофен
13	5	43	М	Испанцы или латиноамериканцы	Европеоиды	ДА	4 дня	6,55	Плацебо	Кабинет врача/сеанс телемедицины	7	3,49 (7)	Ухудшение кашля	Назначены цефтриаксон, азитромицин и амброксол
14	6	53	Ж	Испанцы или латиноамериканцы	Европеоиды	ДА	3 дня	4,7	Плацебо	Кабинет врача/сеанс телемедицины	7	3,53 (7)	Ухудшение кашля	Назначены цефтриаксон, азитромицин и амброксол
15	29	63	Ж	Испанцы или латиноамериканцы	Европеоиды	ДА	в ожидании	7,85	Плацебо	Кабинет врача/сеанс телемедицины	10	0 (9)	Ухудшение состояния в связи с COVID-19	Назначен прометазин
16	16	28	Ж	Не испанцы или	Европеоиды	ДА	7 дней	3,99	Низкая	Госпитализация	2	3,99 (1)	Одышка/ пневмония	Госпитализация на 2 дня. Лечение

				латиноамериканцы					доза				антибиотиками, ремдесивиром, тоцилизумабом и стероидами. Не требовалась кислородная поддержка, помещение в ICU или искусственная вентиляция легких
17	25	82	Ж	Испанцы или латиноамериканцы	Европеоиды	ДА	2 дня	6,73	Низкая доза	Госпитализация	3	6,73 (1)	Пневмония	Госпитализация на 7 дней с кислородной поддержкой. Не требовалось помещение в ICU или искусственная вентиляция легких
18	7	25	М	Не испанцы или латиноамериканцы	Европеоиды	Н	7 дней	6,29	Низкая доза	Посещение отделения неотложной помощи	5	4,14 (5)	Пневмония	на данный момент дополнительная информация отсутствует
19	20	19	Ж	Не испанцы	Европеоиды	Н	2 дня	7,85	Низкая доза	Посещение отделения неотложной помощи	5	3,83 (5)	Одышка	на данный момент дополнительная информация отсутствует
				или латиноамер										

				иканцы									
20	27	53	Ж	Испанцы или латиноамер иканцы	Европеоиды	ДА	6 дней	4,57	Низкая доза	Кабинет врача/сеанс телемедицины	4	3,61 (3)	Кашель/ одышка	Назначены будесонид, сальбутамол, прометазин
21	22	44	М	Не испанцы или латиноамер иканцы	Вьетнамцы	Н	5 дней	4,97	Низкая доза	Пункт скорой медицинской помощи	5	4,70 (5)	Одышка/ падающее насыщение кислородом	Назначены цефдинир, азитромицин и комбивент
22	24	20	Ж	Не испанцы или латиноамер иканцы	Европеоиды	Н	4 дня	7,24	Высокая доза†	Посещение отделения неотложной помощи	3	4,95 (3)	Одышка	на данный момент дополнительная информация отсутствует
23	14	20	М	Испанцы или латиноамер иканцы	Европеоиды	ДА	в ожидани и	5,71	Высокая доза	Госпитализ ация	1	5,71 (1)	Одышка/уху дшение состояния в связи с инфицирован ием COVID-19	Госпитализация на 7 дней, требующая кислородной поддержки и помещения в ICU. Искусственная вентиляция легких не требовалась
24	2	37	Ж	Не испанцы или	Европеоиды, американские индейцы или коренные	ДА	2 дня	5,45	Высокая доза	Посещение отделения	2	5,45 (1)	Одышка	Назначены кеторолак, дексаметазон, ондансетрон

				латиноамериканцы	жители Аляски					неотложной помощи				
25	8	49	М	Не испанцы или латиноамериканцы	Европеоиды	ДА	3 дня	7,85	Высокая доза	Посещение отделения неотложной помощи	2	7,00 (1)	Боль в области груди	на данный момент дополнительная информация отсутствует
28	17	36	Ж	Не испанцы или латиноамериканцы	Европеоиды	Н	День 1	7,85	Высокая доза	Кабинет врача/сеанс телемедицины	S	4,11 (7)	Плеврит	Назначен преднизон
27	15	55	Ж	Не испанцы или латиноамериканцы	Европеоиды	ДА	6 дней	4,84	Высокая доза	Пункт скорой медицинской помощи	10	0 (9)	Симптомы COVID-19	Назначены азитромицин и преднизон

* Группа 1+2 анализа; модифицированная группа полного анализа.

† Получали только 12,7 мл, инфузия была остановлена из-за возможной инфузионной реакции, потребовавшей посещения отделения неотложной помощи; ICU - блок интенсивной терапии; MAV - непосредственное обращение за медицинской помощью.

ИЗМЕНЕННАЯ СТРАНИЦА

[0322] Доля пациентов в группе лечения REGEN-COV (объединенные дозы 2,4 г и 8,0 г) с ≥ 1 MAV, связанным с Covid-19, составляла 2,8% (12 из 434) по сравнению с 6,5% (15 из 231) в группе плацебо, что соответствует относительному снижению на 57% (абсолютная разность по сравнению с плацебо, -3,7 процентных пунктов; 95%-й ДИ, от -7,9% до -0,3%; P=0,024) (таблица 5D). Эффекты лечения, наблюдаемые при лечении REGEN-COV, были более выраженными у пациентов с отрицательным тестом на антитела в сыворотке (3,4% по сравнению с 9,7% у плацебо; относительное снижение 65%) (таблица 5G). Для последнего по иерархии конечного показателя доля пациентов с госпитализацией, посещениями ER или посещениями отделения скорой помощи в связи с Covid-19 была численно ниже в группе REGEN-COV (по сравнению с плацебо), но эта разность не достигла статистической значимости (таблица 5D). Ретроспективные анализы показали снижение доли пациентов, получавших лечение коктейлем антител (объединенная дозовая группа), которые были госпитализированы или умерли (0,7% [3 из 434] по сравнению с 2,2% [5 из 231]; относительное снижение 68%) и тех, кто был госпитализирован или посещал ER (1,8% [8 из 434] по сравнению с 4,3% [10 из 231]; относительное снижение 58%) (таблица 5H).

[0323] Таблица 5G. Доля пациентов с ≥ 1 MAV, связанным с Covid-19, в зависимости от исходного статуса антител в сыворотке

Конечный показатель	**Плацебо**	**REGEN-COV 2,4 г**	**REGEN-COV 8,0 г**	**REGEN-COV, объединен.**
Доля пациентов с MAV* на день 29 (группа 1+2 анализа)				
Исходный статус антител в сыворотке: отрицательный (mFAS)				
Кол-во пациентов	124	121	115	236
Пациенты с ≥ 1 посещением на день 29 - кол-во (%)	12 (9,7)	4 (3,3)	4 (3,5)	8 (3,4)
Разность по сравнению с плацебо - процентные пункты		-6,4	-6,2	-6,3
95%-й ДИ (P-значение)†		-18,9/6,0 (0,0677)	-18,7, 6,6 (0,0704)	-17,1/4,6 (0,0264)
Исходный статус антител в сыворотке: положительный (mFAS)				
Кол-во пациентов	83	73	80	153
Пациенты с ≥ 1 посещением на день 29 - кол-во (%)	2 (2,4)	2 (2,7)	1 (1,3)	3 (2,0)
Разность по сравнению с плацебо - процентные		0,3	-1,2	-0,4

пункты				
95%-й ДИ (P-значение)†		-15,3, 16,0 (1,0000)	-16,5, 14,1 (1,0000)	-13,7, 12,9 (1,0000)
Исходный статус антител в сыворотке: неизвестный (mFAS)				
Кол-во пациентов	24	21	24	45
Пациенты с ≥ 1 посещением на день 29 - кол-во (%)	1 (4,2)	0	1 (4,2)	1 (2,2)
Разность по сравнению с плацебо - процентные пункты		-4,2	0	-1,9
95%-й ДИ (P-значение)†		-32,9, 24,8 (1,0000)	-29,5, 29,5 (1,0000)	-26,7, 22,8 (1,0000)

* MAV, связанные с COVID-19, включали госпитализации, посещения ER, посещения отделений скорой помощи, посещения кабинета врача/сеансы телемедицины.

† 95%-й ДИ и p-значение были основаны на точном способе.

ДИ - доверительный интервал; ER - отделение неотложной помощи; MAV - непосредственное обращение за медицинской помощью.

[0324] Таблица 5H. Доля пациентов, которые были госпитализированы, посещали ER и/или умерли

Конечный показатель	**Плацебо**	**REGEN-COV 2,4 г**	**REGEN-COV 8,0 г**	**REGEN-COV, объединен.**
Доля пациентов, которые были госпитализированы, посещали ER на день 29 (группа 1+2 анализа)				
mFAS				
Кол-во пациентов	231	215	219	434
Пациенты с явлением в течение 29 дней - кол-во (%)	10 (4,3)	4 (1,9)	4 (1,8)	8 (1,8)
Разность по сравнению с плацебо - процентные пункты		-2,5	-2,5	-2,5
95%-й ДИ (P-значение)*		-11,7/6,8 (0,1766)	-11,7/6,8 (0,1749)	-10,4, 5,5 (0,0778)
Доля пациентов, которые были госпитализированы или умерли на день 29 (группа 1+2 анализа)				

mFAS				
Кол-во пациентов	231	215	219	434
Пациенты с явлением в течение 29 дней - кол-во (%)	3 (2,2)	2 (0,9)	1 (0,5)	3 (0,7)
Разность по сравнению с плацебо - процентные пункты		-1,2	-1,7	-1,5
95%-й ДИ (P-значение)*		-10,5/8,0 (0,4516)	-10,9/7,6 (0,2166)	-9,4, 6,5 (0,1339)
Доля пациентов, которые были госпитализированы на день 29 (группа 1+2 анализа)				
mFAS				
Кол-во пациентов	231	215	219	434
Пациенты с явлением в течение 29 дней - кол-во (%)	5 (2,2)	2 (0,9)	1 (0,5)	3 (0,7)
Разность по сравнению с плацебо - процентные пункты		-1,2	-1,7	-1,5
95%-й ДИ (P-значение)*		-10,5/8,0 (0,4516)	-10,9, 7,6 (0,2166)	-9,4, 6,5 (0,1339)

* 95%-й ДИ и p-значение были основаны на точном способе.

ДИ - доверительный интервал.

[0325] В дополнительных ретроспективных анализах было исследовано влияние лечения коктейлем антител на MAV в различных подгруппах высокого риска. Доля пациентов с ≥ 1 фактором риска госпитализации (n=408), с MAV, связанными с Covid-19, в группе REGEN-COV (объединенная доза) по сравнению с группой плацебо составила: 2,6% по сравнению с 9,2% (абсолютная разность по сравнению с плацебо, -6,5% процентных пунктов; 95%-й ДИ, от -17 до 4; относительное снижение 72%) (**ФИГ. 14A, ФИГ. 14B** и **ФИГ. 14C**; таблица 5I). Доля пациентов с ≥ 1 фактором риска, которые имели отрицательные тесты на антитела в сыворотке на исходном уровне и вирусную нагрузку > 10^4 копий/мл (n=217), которые имели MAV, связанные с Covid-19, в группе REGEN-COV (объединенные дозы) по сравнению с группой плацебо составила: 2,1% по сравнению с 13,2% (абсолютная разность по сравнению с плацебо, -11,0% процентных пунктов; 95%-й ДИ, от -21 до -3; относительное снижение 84%) (таблица 5J). Большинство (59%) пациентов с MAV, имели вирусную нагрузку ≥ 4 log10 копий/мл во время непосредственного обращения за медицинской помощью (таблица 5F; **ФИГ. 15A, ФИГ. 15B и ФИГ. 15C**). Как и в случае с вирусологическими конечными показателями, значимых различий в

клинических исходах между лечением низкими и высокими дозами не наблюдалось.

[0326] Таблица 5I. Доля пациентов с ≥ 1 MAV, связанным с Covid-19, у пациентов с отсутствием или ≥ 1 факторов риска госпитализации

Конечный показатель	**Плацебо**	**REGEN-COV 2,4 г**	**REGEN-COV 8,0 г**	**REGEN-COV, объединен.**
Доля пациентов с MAV*, связанным с Covid-19, на день 29 (группа 1+2 анализа)				
Факторы риска госпитализации в связи с Covid-19 отсутствуют (mFAS)				
Кол-во пациентов	89	81	87	168
Пациенты с ≥ 1 посещением на день 29 - кол-во (%)	2 (2,2)	3 (3,7)	2 (2,3)	5 (3,0)
Разность по сравнению с плацебо - процентные пункты		1,5	0,1	0,7
95%-й ДИ (P-значение)†		-13,5, 16,4 (0,6700)	-14,8, 15,1 (1,0000)	-12,1, 13,5 (1,0000)
≥ 1 фактора риска госпитализации в связи с Covid-19 (mFAS)				
Кол-во пациентов	142	134	132	266
Пациенты с ≥ 1 посещением на день 29 - кол-во (%)	13 (9,2)	3 (2,2)	4 (3,0)	7 (2,6)
Разность по сравнению с плацебо - процентные пункты		-6,9	-6,1	-6,5
95%-й ДИ (P-значение)†		-18,6/5,0 (0,0185)	-17,9, 5,8 (0,0447)	-16,6, 3,7 (0,0065)

* Связанный с COVID-19-MAV включал госпитализации, посещения ER, посещения отделений скорой помощи, посещения кабинета врача/сеансы телемедицины.

† 95%-й ДИ и p-значение были основаны на точном способе.

ДИ - доверительный интервал; ER - отделение неотложной помощи; MAV - непосредственное обращение за медицинской помощью.

[0327] Таблица 5J. Доля пациентов с ≥ 1 MAV, связанным с Covid-19, которые имели

отрицательные тесты на антитела в сыворотке, находились в группе высокого риска и имели вирусную нагрузку > 10^4

Конечный показатель	**Плацебо**	**REGEN-COV 2,4 г**	**REGEN-COV 8,0 г**	**REGEN-COV, объединен.**
Доля пациентов с MAV*, связанным с Covid-19, на день 29 (группа 1+2 анализа)				
Серонегативные с вирусной нагрузкой > 10^4 копий/мл и из группы высокого риска				
Кол-во пациентов	76	79	62	141
Пациенты с ≥ 1 посещением на день 29 - кол-во (%)	10 (13,2)	1 (1,3)	2 (3,2)	3 (2,1)
Разность по сравнению с плацебо - процентные пункты		-11,9%	-9,9%	-11,0%
95%-й ДИ (Р-значение)		-22,0, -4,0 (0,0042)	-20,0, -0,1 (0,0651)	-20,8, -2,9 (0,0019)

* MAV, связанные с COVID-19, включали госпитализацию, посещения ER, посещения отделений скорой помощи, посещения кабинета врача/сеансы телемедицины.

† 95%-й ДИ и р-значение были основаны на точном способе.

ДИ - доверительный интервал; ER - отделение неотложной помощи; MAV - непосредственное обращение за медицинской помощью.

[0328] Долю пациентов, непосредственно обратившихся за медицинской помощью в связи с ухудшения симптомов COVID-19, сравнивали между объединенной дозовой группой, получавшей REGEN-COV, и группой плацебо, а также между каждой группой лечения REGEN-COV и группой плацебо с использованием точного критерия Фишера двусторонним критерием с уровнем значимости альфа 0,05. Аналогичный анализ был проведен для доли пациентов с госпитализациями или посещениями отделения неотложной помощи, посещениями отделения скорой помощи в связи с Covid-19, а также доли пациентов с каждым типом непосредственного обращения за медицинской помощью.

Безопасность

[0329] Серьезные нежелательные явления (СНЯ) испытывали 4 из 258 пациентов (1,6%) в группе REGEN-COV 2,4 г, 2 из 260 пациентов (0,8%) в группе REGEN-COV 8,0 г, и более высокое число пациентов (т. е. 6 из 262 пациентов [2,3%]) в группе плацебо (таблицы 5K и 5L). Считается, что все серьезные нежелательные явления обусловлены прогрессирующим или запущенным заболеванием Covid-19 и/или связанными с ним

сопутствующими клиническими условиями и не оцениваются как связанные с лечением исследуемым лекарственным средством.

[0330] Нежелательные явления, представляющие особый интерес (НЯОИ) - инфузионные реакции ≥ 2 степени и реакции гиперчувствительности, - которые выявлены или ухудшились в течение периода наблюдения за безопасностью, не были отмечены ни у одного пациента в группе 2,4 г, были отмечены у 4 (1,5%) пациентов в группе 8,0 г группе и отмечены у 2 (0,8%) пациентов в группе плацебо (таблицы 5K и 5L).

[0331] Таблица 5K. Обзор серьезных нежелательных явлений и нежелательных явлений, представляющих особый интерес, в популяции для оценки безопасности

Явление	**Плацебо (N=262)**	**REGEN-COV 2,4 г в/в (N=258)**	**REGEN-COV 8,0 г в/в (N=260)**	**REGEN-COV, объедин. (N=518)**
кол-во пациентов (проценты)				
Любое серьезное нежелательное явление	6 (2,3)	4 (1,6)	2 (0,8)	6 (1,2)
Любое нежелательное явление, представляющее особый интерес*	2 (0,8)	0	4 (1,5)	4 (0,8)
Любое серьезное нежелательное явление, представляющее особый интерес*	0	0	0	0
Инфузионная реакция ≥ 2 степени в течение 4 дней	1 (0,4)	0	4 (1,5)	4 (0,8)
Реакция гиперчувствительности ≥ 2 степени в течение 29 дней	2 (0,8)	0	0	0
Пациенты с нежелательными явлениями, которые выявлены или ухудшились в течение периода наблюдения†				
Пациенты с явлением 3 или 4 степени	4 (1,5)	3 (1,2)	2 (0,8)	5 (1,0)
Пациенты с нежелательным явлением, которое привело к смерти	0	0	0	0
Пациенты с нежелательным явлением, которое привело к	0	0	1 (0,4)	1 (0,2)

досрочному исключению из исследования				
Пациенты с нежелательным явлением, которое привело к прерыванию инфузии*	1 (0,4)	0	1 (0,4)	1 (0,2)

* Явления представляли собой реакции гиперчувствительности или инфузионные реакции степени 2 или более высокой.

† Явления, перечисленные в настоящем документе, отсутствовали на исходном уровне или представляли собой обострение ранее существовавшего состояния, которое происходило в течение периода наблюдения, который определяется как время от введения REGEN-COV или плацебо до конечного посещения для последующего наблюдения.

[0332] Таблица 5L. Нежелательные явления, связанные с лечением, и нежелательные явления, представляющие особый интерес, отмечены у субъектов, получавших REGEN-COV

Класс систем и органов Предпочтительный термин	Группа плацебо (N=262)	REGEN-COV 2,4 г в/в (N=258)	REGEN-COV 8,0 г в/в (N=260)	REGEN-COV, объедин. (N=518)
кол-во пациентов (проценты)				
Серьезные нежелательные явления*				
Заболевания желудочно-кишечного тракта				
Рвота	0	1 (0,4)	0	1 (0,2)
Непроходимость кишечника	0	0	1 (0,4)	1 (0,2)
Тошнота	0	1 (0,4)	0	1 (0,2)
Заболевания кровеносных сосудов				
Гипертензия	1 (0,4)	0	0	0
Расстройства со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения				
Гипоксия	2 (0,8)	0	0	0
Одышка	0	0	1 (0,4)	1 (0,2)
Расстройства со стороны обмена веществ и питания				
Гипергликемия	o	1 (04)	0	1 (0,2)
Инфекции и инвазии				
Пневмония	2 (0,8)	1 (0,4)	0	1 (02)

Covid-19	1 (0,4)	0	0	0
Пневмония, вызванная COVID-19	0	1 (0,4)	0	1 (02)
Нежелательные явления, представляющие особый интерес*				
Заболевания желудочно-кишечного тракта				
Боль в области живота	0	0	1 (0,4)	1 (02)
Рвота	1 (0,4)	0	0	0
Тошнота	1 (04)	0	0	0
Заболевания кожи и подкожной ткани				
Зуд	0	0	1 (0,4)	1 (0,2)
Крапивница	0	0	1 (0,4)	1 (0,2)
Сыпь	1 (0,4)	0	0	0
Общие заболевания и реакции в месте введения				
Озноб	0	0	1 (0,4)	1 (0,2)
Гипертермия	0	0	1 (0,4)	1 (0,2)
Заболевания кровеносных сосудов				
Покраснение	0	0	1 (0,4)	1 (0,2)
Заболевания нервной системы				
Головокружение	1 (0,4)	0	0	0
Головная боль	1 (0,4)	0	0	0
Травмы, отравления и осложнения процедур				
Инфузионная реакция	0	0	1 (0,4)	1 (0,2)

* Собранная информация относится только к серьезным нежелательным явлениям и нежелательным явлениям, представляющим особый интерес (инфузионные реакции или реакции гиперчувствительности степени 2 или более высокой).

в/в - внутривенно.

[0333] Фармакокинетика: средние концентрации касиривимаба и имдевимаба увеличивались пропорционально дозе и соответствовали линейной фармакокинетике для однократного введения внутривенных доз (таблица 5M). Средние ±CO концентрации касиривимаба и имдевимаба в сыворотке на день 29 составляли 79,7 ± 34,6 мг на литр и 65,2 ± 28,1 мг/л, соответственно, для низких (1,2 г) доз и 250 ± 97,4 и 205 ± 82,7 мг/л, соответственно, для высоких (4,0 г) доз (таблица 5 M).

[0334] Таблица 5M. Средние концентрации REGN10933 и REGN10987 в сыворотке

Номинальное время отбора	REGN10933 (касиривимаб)*		REGN10987 (имдевимаб)*	
	12 мг	4,0 г	1,2 г	4,0 г

проб				
Предварительная доза	0,0578 (0,594) [202]	0,0421 (0,611) [210]	0,0640 (0,603) [186]	0 (0) [195]
Конец инфузии†	333 (86,8) [135]	1022 (341) [126]	336 (106) [136]	1037 (332) [125]
День 29§	79,7 (34,6) [210]	250 (97,4) [223]	65,2 (28,1) [212]	205 (82,7) [222]

*Среднее (CO) [N], где N представляет собой число наблюдений

† Продолжительность инфузии составляла 1 час

§ Наблюдаемая концентрация через 28 дней после введения дозы, т. е. на день 29

[0335] Сыворотку для анализа концентрации лекарственного средства забирали у всех пациентов до введения дозы (во время скринингового анализа или исходного визита), день 1 в конце инфузии и день 29. Дополнительные заборы сыворотки выполнялись в дни 3, 5, 7 и 15 только для пациентов в фазе 1. Концентрации REGN10933 (касиривимаб) и REGN10987 (имдевимаб) в сыворотке человека измеряли с помощью валидированных иммуноанализов, в которых применяли микропланшеты покрытые стрептавидином, от компании Meso Scale Discovery (MSD, Gaithersburg, штат Мэриленд, США). В способах использовали два антиидиотипических моноклональных антитела, каждое из которых специфично либо к mAb10933, либо к mAb10987, в качестве иммобилизованного антитела. Иммобилизованные mAb10933 и mAb10987 были обнаружены с использованием двух разных неконкурирующих антиидиотипических моноклональных антител, каждое из которых было также специфично либо к mAb10933, либо к mAb10987. Биоаналитическими методами специально количественно определяли уровни каждого mAb к шипу SARS-CoV-2 отдельно без вмешательства другого антитела. Анализ характеризовался нижним пределом количественного определения (LLOQ) 0,156 мкг/мл для каждого аналита в неразбавленном образце сыворотки.

[0336] Обсуждение

[0337] Результаты этого заключительного анализа фазы 1/2 коктейля антител REGEN-COV для лечения амбулаторных пациентов с Covid-19 подтвердили и расширили результаты, полученные у первых 275 пациентов. Чтобы лучше понять естественное развитие Covid-19 у амбулаторных пациентов, были описаны данные пациентов, получавших в этом исследовании плацебо. Эти данные подтверждают предыдущие выводы о том, что пациенты, у которых на исходном уровне еще не развился собственный иммунный ответ (т. е. которые имели отрицательные тесты на антитела в сыворотке на исходном уровне), медианные вирусные нагрузки на исходном уровне были почти на 3 log копий/мл выше по сравнению с пациентами, которые имели положительные тесты на антитела в сыворотке, и для достижения низких или неопределяемых уровней им требовалось больше времени. Подобно другим вирусным инфекциям, таким как ВИЧ, геморрагическая лихорадка Эбола и грипп, высокая вирусная нагрузка, по-видимому, является показателем прогрессирования заболевания при Covid-19, о чем свидетельствует тот факт, что связанных с Covid-19 MAV было больше у получавших плацебо пациентов с

исходным показателем вирусной нагрузки > 10^4 копий/мл. Данные также показывают, что факторы риска развития тяжелых форм заболевания, такие как пожилой возраст и ожирение, могут помочь выявлять амбулаторных пациентов с наибольшей вероятностью последующих MAV, связанных с Covid-19. Например, у пациентов с ≥ 1 фактором риска, получавших плацебо, число MAV составило 9,2% (13/142) по сравнению с 2,2% (2/89) пациентов без каких-либо факторов риска, также получавших плацебо. В этом исследовании > 80% пациентов с факторами риска имели отрицательные тесты на антитела в сыворотке или имели вирусную нагрузку > 10^4 копий/мл. В отсутствие быстрого серологического теста или анализа с помощью количественной ПЦР для выявления пациентов из группы риска выявление пациентов с факторами риска госпитализации может помочь выявить амбулаторных пациентов, которым с большой долей вероятности будет полезно раннее лечение коктейлем антител.

[0338] Заранее заданный иерархический анализ, описанный в настоящем документе, проспективно и с высокой статистической значимостью подтвердил вирусологическую эффективность REGEN-COV и выявил аналогичную вирусологическую эффективность для доз 2,4 г и 8,0 г коктейля антител. Снижение вирусной нагрузки было наибольшим в первые 5 дней после лечения у пациентов с отрицательным тестом на антитела в сыворотке или высокой вирусной нагрузкой на исходном уровне. Лечение не давало явных дополнительных вирусологических преимуществ пациентам, у которых уже развился эффективный ответ эндогенных антител на инфекцию (с положительным тестом на антитела в сыворотке). Снижение вирусной нагрузки после лечения любой дозой REGEN-COV сопровождалось значительным сокращением доли пациентов, нуждающихся в непосредственных обращениях за медицинской помощью в связи с Covid-19, большинство из которых (67%) представляли собой госпитализацию или посещение ER. Коктейль антител REGEN-COV привел к относительному снижению MAV на 57% (6,5% в группе плацебо против 2,8% в объединенной дозовой группе; P=0,0240). Интересно, что снижение доли пациентов с MAV, получавших REGEN-COV, по сравнению с плацебо происходит только после первой недели лечения. Одно из возможных объяснений этого результата состоит в том, что число посещений врача, которые происходят в первую неделю, не изменяется, несмотря на ускоренное выведение вируса. Например, среди пациентов, получавших коктейль антител, все три госпитализации произошли в первые три дня после лечения, когда вирусные нагрузки все еще составляли ≥ 4 log10 копий/мл, но после дня 7 госпитализаций не было (таблица 5F; **ФИГ. 15A, ФИГ. 15B и ФИГ. 15C**). И наоборот, у пациентов, получавших плацебо, 3 из 5 госпитализаций произошли после дня 7, когда вирусные нагрузки по-прежнему оставались высокими (≥ 4 log10 копий/мл). Эти данные позволяют выявлять заболевание на ранних стадиях и быстро излечивать амбулаторных пациентов с Covid-19, оптимизируя эффективность лечения REGEN-COV.

Наблюдалась низкая частота возникновения серьезных нежелательных явлений, инфузионных реакций

[0339] и реакций гиперчувствительности. Аналогично результатам, о которых

сообщалось ранее, концентрации каждого антитела в сыворотке на день 29 были значительно выше прогнозируемой целевой концентрации нейтрализации, основанной на данных in vitro и доклинических данных.

[0340] Клинические данные, полученные в этом исследовании, свидетельствуют о том, что лечение имело наибольшую пользу, когда оно проводилось пациентам из группы высокого риска, которые поступили в ранние сроки после диагностирования, когда у них, скорее всего, была высокая вирусная нагрузка и, возможно, еще не сформировался их собственный иммунный ответ. Более того, у пациентов с положительными тестами на антитела в сыворотке на исходном уровне не наблюдалось никаких нежелательных результатов. Раннее лечение амбулаторных пациентов с Covid-19 имеет решающее значение, и, когда быстро определить вирусную нагрузку или статус антител в сыворотке невозможно, оценка соотношения риска и пользы позволяет проводить лечение так, чтобы предотвратить возникновение MAV у пациентов из группы высокого риска.

[0341] План фазы 3 исследования

[0342] Популяция пациентов для когорты 1 - популяция пациентов для когорты 1 фазы 3 исследования состояла из взрослых (≥ 18 лет) мужчин и женщин с:

- положительным тестом на антиген SARS-CoV-2 или молекулярным диагностическим тестом (посредством валидированного антигена SARS-CoV-2, RT-PCR или другого молекулярно-диагностического анализа) за ≤ 72 часа до рандомизации, и
- симптомами, соответствующими COVID-19, как определено исследователем, наступившими за ≤ 7 дней до рандомизации, и
- ≥ 1 фактора риска развития тяжелых форм COVID-19.

[0343] Факторы риска определяются следующим образом:

a. возраст ≥ 50 лет;

b. ожирение, определяемое как индекс массы тела (ИМТ) > 30 кг/м2;

c. сердечно-сосудистое заболевание, включая гипертензию;

d. хроническое заболевание легких, включая астму;

e. сахарный диабет 1 или 2 типа;

f. хроническое заболевание почек, включая получение диализа;

g. хроническое заболевание печени;

h. беременность;

*i. иммуносупрессия (*примеры включают лечение рака, трансплантацию костного мозга или органов, иммунодефицит, ВИЧ (при плохом контроле или признаках СПИДа), серповидно-клеточную анемию, талассемию и длительное применение иммуноослабляющих лекарственных средств).

[0344] Основной и ключевой вторичный конечный показатель для когорты 1.

[0345] Для когорты 1 первичный конечный показатель представлял собой непосредственные обращения за медицинской помощью (MAV) в связи с Covid-19 на день 29. Непосредственное обращение за медицинской помощью в связи с COVID-19 определялось следующим образом: госпитализация, посещение отделения неотложной

помощи (ER), посещение отделения скорой помощи, посещение кабинета врача или сеанс телемедицины, в которых основной причиной посещения является COVID-19. Пациента с множеством непосредственных обращений за медицинской помощью учитывали как имеющего 1 событие.

[0346] Ключевой предварительно заданный вторичный конечный показатель представлял собой кумулятивную частоту госпитализаций или посещений отделения неотложной помощи в связи с COVID-19 на день 29.

[0347] Другие ключевые предварительно заданные вторичные конечные показатели включали различные типы MAV в связи с COVID-19 и связанные исходы.

[0348] Вирусологические данные в совокупности предоставляют убедительные доказательства того, что mAb10933+mAb10987 заметно повышают выведение вируса SARS-CoV-2. Более того, данные анализа объединенной фазы 1/2 показали, что снижение вирусной нагрузки принесло благоприятный клинический эффект, выразившийся в значительном снижении MAV в связи с COVID-19, определяемых как госпитализации, посещения ER, посещения отделения скорой помощи, посещения кабинета врача или сеансы телемедицины в связи с COVID-19. В частности, предварительно заданный и контролируемый множественным образом анализ данных объединенной фазы 1/2 (n=799) показал статистически значимое снижение MAV в группах, получавших mAb10933 mAb10987, по сравнению с группой плацебо (2,8% в объединенных дозовых группах по сравнению с 6,5% в группе плацебо; p=0,0240). Большинство MAV отмечалось у пациентов с более высоким риском, определенных как серонегативные на исходном уровне, с более высоким исходным показателем вирусной нагрузки или изначально имевших по меньшей мере 1 фактор риска развития тяжелых форм COVID-19 (например, возраст > 50 лет, ожирение, сопутствующие заболевания). В исследовательских анализах лечение mAb10933+mAb10987 показало наибольший клинический эффект именно в этих группах высокого риска, при этом доля пациентов с MAV снизилась на 62% по сравнению с группой плацебо (3,2% в объединенной группе лечения по сравнению с 8,5% в группе плацебо) для пациентов с исходным показателем вирусной нагрузки > 10^4 копий/мл, 65% (3,4% в объединенной группе лечения по сравнению с 9,7% в группе плацебо) для серонегативных на исходном уровне пациентов и на 72% (2,6% в объединенной группе лечения по сравнению с 9,2% в группе плацебо) для пациентов, имевших по меньшей мере 1 фактор риска развития тяжелых форм COVID-19. Принимая во внимание клинический эффект, наблюдаемый в фазе 2, фаза 3 будет сфокусирована на подтверждении клинического эффекта mAb10933+mAb10987 в снижении MAV у пациентов из группы высокого риска и демонстрации клинического эффекта снижения вирусной нагрузки.

[0349] Размер выборки когорты 1 фазы 3 оценивался примерно в 5400 пациентов. Когорту 1 набирали, пока среди пациентов, включенных в основную группу для анализа (пациенты в mFAS с по меньшей мере 1 фактором риска), не оказалось по меньшей мере 80 пациентов с госпитализациями или посещениями ER и общее число пациентов с госпитализациями или посещениями ER во время исследования в основной группе для

анализа не превысило 120 человек.

[0350] Основной конечный показатель эффективности для когорты 1 фазы 3 представлял собой кумулятивную частоту MAV в связи с COVID-19 на день 29 (рандомизированные и получавшие лечение ПЦР-положительные пациенты с по меньшей мере 1 фактором риска на исходном уровне).

[0351] Анализы проводили для ключевого вторичного конечного показателя в когорте 1 фазы 3, кумулятивной частоты госпитализаций/посещений ER на день 29, на основании времени до первой госпитализации/посещения ER в связи с COVID-19.

[0352] Для фазы 3 запланированные вирусологические анализы были описательными. Средневзвешенное по времени изменение относительно исходного показателя вирусной нагрузки (log10 копий/мл) с дня 1 до дней посещений после исходного визита анализировали с использованием того же способа, что и основной вирусологический конечный показатель фазы 2, на основании отдельных групп mFAS для серонегативных и серопозитивных пациентов, у которых отбирали пробы в соответствии с интенсивным графиком. Доли пациентов по конечным показателям на основании наблюдаемых вирусологических данных сравнивали между группами с использованием аналогичного способа, что и для сравнения долей пациентов по конечным клиническим показателям. Анализы проводили для серонегативной mFAS, а также для mFAS.

[0353] Чтобы оценить временную динамику терапевтического эффекта в отношении вирусной нагрузки, анализировали изменение относительно исходного показателя вирусной нагрузки (log10 копий/мл) при каждом визите для серонегативной mFAS и mFAS с использованием модели со смешанными эффектами для повторных измерений (MMRM) с параметрами, отражающими исходный показатель, рандомизационные страты, лечение, посещение, взаимосвязь между эффектом лечения и исходным показателем, взаимосвязь между исходным показателем и посещениями и взаимосвязь между эффектом лечения и посещениями.

[0354] В части фазы 3 исследования оценивали 2 уровня доз mAb10933+mAb10987, 1200 мг и 2400 мг в соотношении 1 : 1 (по 600 мг и 1200 мг каждого mAb соответственно). В результатах фаз 1 и 2 дозы mAb10933 mAb10987 в 2400 мг и 8000 мг продемонстрировали схожую вирусологическую и клиническую эффективность, оцениваемую посредством MAV, и обе дозы имели схожие и приемлемые профили безопасности. Учитывая сходное действие доз 2400 мг и 8000 мг, в данной фазе 3 исследования была изучена доза 2400 мг как самая высокая доза, наряду с более низкими дозами.

[0355] Пациенты детского возраста в возрасте от 0 до < 18 лет могут быть включены в часть фазы 3 исследования как отдельная когорта (когорта 2) для оценки безопасности, фармакокинетики, иммуногенности и эффективности mAb10933+mAb10987. В эту когорту могут быть включены как пациенты с симптомами COVID-19, так и бессимптомные пациенты с положительным результатом на SARS-CoV-2 на исходном уровне. Пациенты детского возраста, имеющие фактор риска развития тяжелых форм COVID-19, могут быть включены в когорту 2.

[0356] Пациенты детского возраста в когорте 2 могут быть рандомизированы в соотношении распределения 1 : 1 : 1 между группами, получающими однократную дозу комбинированной терапии mAb10933+mAb10987 внутривенно (в/в) в низкой дозе, в высокой дозе или получающими плацебо. Однако группы лечения mAb10933+mAb10987 могут быть разделены на уровни в соответствии с массой тела, как указано в таблице 6 ниже.

[0357] При подборе дозы у пациентов детского возраста (< 18 лет) можно использовать способ фиксированной дозы в зависимости от массы тела как для высоких, так и для низких доз. Для каждой дозы, привязанной к массе тела, с ориентацией на более высокую дозу для взрослых (2400 мг) цель состоит в том, чтобы выбрать дозы, которые прогнозируются посредством популяционного фармакокинетического моделирования, чтобы гарантировать, что пятый процентиль концентрации в сыворотке на день 28 после введения дозы (C28) будет примерно равен или превысит наблюдаемый пятый процентиль C28 у взрослых при дозе 2400 мг. Дополнительным соображением является обеспечение того, чтобы прогнозируемые Cmax и AUC0-28 для каждой дозы, привязанной к массе тела, не превышали значений, ранее достигнутых у взрослых. Как mAb10933, так и mAb10987 продемонстрировали линейную фармакокинетику и поэтому такое же 50% снижение, как и при выборе более низкой дозы для взрослых в фазе 3 (от 2400 мг до 1200 мг), было применено к каждой из фиксированных доз, привязанных к массе тела, для детей с ориентацией на дозу 1200 мг для взрослых (таблица 6).

[0358] Таблица 6. Дозы mAb10933+mAb10987 в/в для каждой группы в зависимости от массы тела,

когорта 2 фазы 3 (возрасты от 0 до < 18 лет)

Группа в зависимости от массы тела	**Дозовый эквивалент в когорте 2 фазы 3 для дозы mAb10933+mAb10987 1200 мг в/в (600 мг на mAb)[1]**	**Дозовый эквивалент в когорте 2 фазы 3 для дозы mAb10933+mAb10987 2400 мг в/в (1200 мг на mAb)[1]**
≥ 40 кг	1200 мг (600 мг на mAb)	2400 мг (1200 мг на mAb)
от ≥ 20 кг до < 40 кг	450 мг (225 мг на mAb)	900 мг (450 мг на mAb)
≥ 10 кг - < 20 кг	224 мг (112 мг на mAb)	450 мг (225 мг на mAb)
≥ 5 кг - < 10 кг	120 мг (60 мг на mAb)	240 мг (120 мг на mAb)
≥ 2,5 кг - < 5 кг	60 мг (30 мг на mAb)	120 мг (60 мг на mAb)
< 2,5 кг	30 мг (15 мг на mAb)	60 мг (30 мг на mAb)

[1]Значения доз представляют собой общее количество одновременно вводимой в/в однократной дозы комбинированной терапии mAb10933+mAb10987.

[0359] Основной целью для пациентов в когорте 2 является анализ безопасности, а MAV является описательной вторичной целью.

[0360] Основные конечные показатели для когорты 2 представляют собой безопасность/переносимость и концентрации лекарственного средства в сыворотке с течением времени:

- доля пациентов со связанными с лечением нежелательными явлениями (СНЯ) на

день 29;

- доля пациентов с инфузионными реакциями (степень ≥ 2), на день 4;
- доля пациентов с реакциями гиперчувствительности (степень ≥ 2) на день 29;
- концентрации mAb10933 и mAb10987 в сыворотке с течением времени;
- иммуногенность, измеренная посредством антител к лекарственным средствам (ADA) и нейтрализующих антител (NAb) к mAb10933 и mAb10987.

[0361] Включение примерно до 180 пациентов детского возраста в когорту 2 (по 60 на группу лечения) позволит рандомизировать 45 пациентов для каждого графика забора проб PK-ADA.

Данные для взрослых по фазе 3: сводная информация

[0362] Цель подтверждающего исследования фазы 3 (**Фиг. 31 и Фиг. 32**) состояла в том, чтобы проспективно продемонстрировать клинически значимый эффект на риск госпитализации в связи с COVID-19 или смерти от всех причин у амбулаторных пациентов из группы высокого риска и подтвердить безопасность. В этом исследовании также проспективно оценивалось потенциальное влияние на длительность сохранения симптомов. Бесшовный план начинался со сравнения доз 8000 мг и 2400 мг с плацебо и был изменен для оценки доз 2400 мг и 1200 мг по сравнению с плацебо на основании окончательного анализа части фазы 1/2, который показал, что дозы 8000 мг и 2400 мг были неотличимы в терминах противовирусных и клинических конечных показателей (и того факта, что клинические явления в основном происходили у пациентов из группы высокого риска). Данные сравнения дозы 8000 мг с плацебо были преобразованы в описательный анализ. В формальном иерархическом анализе сначала оценивали дозу 2400 мг в сравнении с одновременным применением плацебо (у пациентов с ≥ 1 фактором риска из исходной и измененной частей, n=~ 2700), а затем оценивали дозу 1200 мг в сравнении с одновременным применением плацебо (у пациентов с ≥ 1 фактором риска, n=~ 1500. Сопутствующее вирусологическое исследование с варьированием доз у амбулаторных пациентов дополнительно оценивало противовирусную эффективность доз REGEN-COV от 2400 мг до 300 мг внутривенно (и от 1200 мг до 600 мг подкожно) (пример 7). Основные результаты представлены ниже.

[0363] Таблица 7. Основные результаты фазы 3 исследования амбулаторных пациентов[1-3]

	1200 мг в/в	**Плацебо**	**2400 мг в/в**	**Плацебо**
	n=736	n=748	n=1355	n=1341
Пациенты с ≥1 госпитализацией в связи с COVID-19 или смертями от всех причин на день 29				
Снижение риска	70% (p=0,0024)		71% (p < 0,0001)	
Число пациентов, у которых возникли явления	7 (1,0%)	24 (3,2%)	18 (1,3%)	62 (4,6%)

Время до разрешения симптомов COVID-19				
Медианное снижение (дни)	4 ($p < 0,0001$)		4 ($p < 0,0001$)	
Медианное значение (дней)	10	14	10	14

1. На основании модифицированной группы полного анализа (mFAS), которая включает всех рандомизированных пациентов с положительным тестом RT-qPCR на SARS-CoV-2 в мазках из носоглотки при рандомизации и ≥1 фактором риска развития тяжелых форм COVID-19.

2. В формальном иерархическом анализе сначала оценивали дозу 2400 мг в сравнении с одновременным применением плацебо, а затем оценивали дозу 1200 мг в сравнении с одновременным применением плацебо.

3. На основании анализа фазы 1/2, показывающего, что дозы 8000 мг и 2400 мг были неотличимы, в протокол фазы 3 были внесены поправки, предписывающие сравнивать дозы 2400 мг и 1200 мг с плацебо, а данные для дозы 8000 мг были преобразованы в описательный анализ.

[0364] В 3-й фазе исследования у 4567 пациентов из группы высокого риска прием mAb10933+mAb10987 (REGEN-COV) значительно снизил число госпитализаций в связи с COVID-19 или смерти от всех причин, а также сократил время до разрешения симптомов на 4 дня, что подтвердило клинический эффект, наблюдаемый в фазе 1/2. Кроме того, REGEN-COV, вводимый в форме однократной в/в инфузии в дозах 1200 мг или 2400 мг, значительно снижал долю пациентов с госпитализацией в связи с COVID-19 или смертями от всех причин среди тех, у кого были положительные ПЦР-тесты на SARS-COV-2 в исходный момент времени и ≥ 1 фактора риска развития тяжелых форм COVID-19. Аналогичный эффект лечения наблюдался при двух уровнях доз: 2400 мг по сравнению с плацебо (PBO), снижение на 71,3% (1,3% по сравнению с 4,6%; $p < 0,0001$); 1200 мг по сравнению с PBO, 70,4% снижение (1,0% по сравнению с 3,2%; $p=0,0024$). После 3-го дня исследования наблюдалось большее снижение числа госпитализаций в связи с COVID-19 или смертности от всех причин (89,2%, 2400 мг по сравнению с PBO, $p < 0,0001$; 71,7%, 1200 мг по сравнению с PBO, $p=0,0101$); для ранних событий, менее подверженных изменениям. **См. ФИГ. 35, ФИГ. 36, и ФИГ. 37**. Эффекты были более выражены у пациентов с высокой вирусной нагрузкой и/или серонегативным статусом на исходном уровне, но значимое снижение риска наблюдалось у серопозитивных пациентов. Также имело место значительное снижение вирусной нагрузки на 7-й день в разных подгруппах, с согласованностью между дозами 2400 мг и 1200 мг (**ФИГ. 43, ФИГ. 44, ФИГ. 52, ФИГ. 53, ФИГ. 54, ФИГ. 55, ФИГ. 56 и ФИГ. 58**). Введение REGEN-COV в обеих дозах приводило к более быстрому разрешению симптомов: 2400 мг по сравнению с PBO, медианное значение на день 10 по сравнению с днем 14; $p < 0,0001$; 1200 мг по сравнению с PBO, медианное значение на день 10 по сравнению с днем 14; $p < 0,0001$ (**ФИГ. 38, ФИГ. 39**). Сводная информация по этим данным представлена на **ФИГ. 33**. Кроме того, серьезные

нежелательные явления (включая летальные исходы) были более частыми в группе плацебо (PBO) по сравнению с группами, получавшими REGEN-COV (4,0% в группе PBO против 1,4% в объединенных группах REGEN-COV) (**ФИГ. 40, ФИГ. 41, ФИГ. 42**). Демографические данные для этого исследования представлены на **ФИГ. 34**.

Данные для взрослых по фазе 3: полные результаты и их обсуждение

[0365] В части фазы 1/2 этого адаптивного рандомизированного с контролем по плацебо рамочного протокола, включающего фазы 1-3, REGEN-COV продемонстрировал эффективность при применении амбулаторными пациентами. Было показано, что он быстро снижает вирусную нагрузку и потребность в медицинской помощи в связи с Covid-19. Фактически, 19 февраля 2021 года независимый Комитет по мониторингу данных (IDMC) рекомендовал прекратить включение пациентов в группу плацебо в части фазы 3 настоящего рамочного протокола ввиду явной эффективности REGEN-COV.

[0366] Часть фазы 3 этого адаптивного рандомизированного рамочного протокола включала 4057 пациентов с COVID-19, имеющих один или более факторов риска развития тяжелых форм заболевания. Пациенты были рандомизированы для однократного внутривенного введения плацебо или различных доз REGEN-COV и находились под наблюдением в течение 29 дней. В заданном иерархическом анализе сравнивали введение дозы REGEN-COV 2400 мг с одновременным применением плацебо и затем сравнивали введение дозы 1200 мг с одновременным применением плацебо для оценки риска госпитализации или смерти, а также времени до разрешения симптомов. Безопасность оценивали у всех получавших лечение пациентов.

[0367] И REGEN-COV 2400 мг, и 1200 мг значительно снижали число госпитализаций в связи с Covid-19 или смертей от всех причин в сравнении с плацебо (снижение на 71%, 1,0% в сравнении 3,2%, $p < 0,0024$; снижение на 70%, 1,3% по сравнению с 4,6% соответственно; $p < 0,0001$). Медианное время до разрешения симптомов Covid-19 было на 4 дня короче для обеих доз в сравнении с плацебо (10 в сравнении с 14 днями; $p < 0,0001$). Эффективность REGEN-COV оставались неизменной во всех подгруппах, включая пациентов с положительными тестами на антитела в сыворотке. Прием REGEN-COV приводил к более быстрому снижению вирусной нагрузки по сравнению с плацебо. Серьезные нежелательные явления возникали чаще в группе плацебо (4,0% в сравнении с 1,1% и 1,3% в группах 1200 мг и 2400 мг соответственно), а инфузионные реакции возникали редко (< 2 пациентов во всех группах).

[0368] Лечение посредством REGEN-COV хорошо переносилось и значительно снижало число госпитализаций в связи с Covid-19 или смертей от всех причин, приводило к быстрому разрешению симптомов и снижению вирусной нагрузки.

[0369]

[0370] План испытания - представлял собой адаптивный многоцентровый рандомизированный, двойной слепой с контролем по плацебо рамочный протокол, включающий фазы 1/2/3, для амбулаторных пациентов с Covid-19 (NCT04425629). Часть фазы 3 включала в себя 3 когорты: когорта 1 (≥ 18 лет), когорта 2 (< 18 лет) и когорта 3

(беременные при рандомизации). Первоначально пациенты фазы 3 были рандомизированы в соотношении 1 : 1 : 1 для получения плацебо, REGEN-COV 2400 мг (по 1200 мг каждого из касиривимаба и имдевимаба) внутривенно или REGEN-COV 8000 мг (по 4000 мг каждого антитела) внутривенно (**ФИГ. 81**). Основываясь на результатах фазы 1/2, которые показали, что дозы 8000 мг и 2400 мг имели схожую противовирусную и клиническую эффективность, а также том факте, что большинство клинических явлений происходило у пациентов из группы высокого риска, 14-го ноября 2020 года в исследование были внесены поправки, направленные на изменение популяции и доз. В результате этого изменения последующие пациенты имели ≥ 1 фактора риска развития тяжелых форм Covid-19 и были рандомизированы в соотношении 1 : 1 : 1 для приема плацебо, REGEN-COV 1200 мг (по 600 мг каждого антитела) в/в или REGEN-COV 2400 мг (по 1200 мг каждого антитела) в/в. После 19-го февраля 2021 г. в соответствии с рекомендацией IDMC пациентов больше не рандомизировали для получения плацебо. Анализ фазы 3, представленный в настоящем документе, состоит из пациентов когорты 1 (≥ 18 лет), рандомизированных для получения REGEN-COV 2400 мг или 1200 мг, при этом в качестве контроля использовались группы, одновременно получавшие плацебо.

[0371] Право на включение имели пациенты (когорта 1) в возрасте ≥ 18 лет, не госпитализированные, с подтвержденным положительным результатом диагностического ПЦР-теста на SARS-CoV-2, полученным в период ≤ 72 часов, и с наступлением какого-либо симптома Covid-19 за ≤ 7 дней до рандомизации. Рандомизация в исходной части фазы 3 была стратифицирована по странам и наличию факторов риска развития тяжелых форм Covid-19. Право на включение в измененную часть фазы 3 имели только пациенты с ≥ 1 фактором риска развития тяжелых форм Covid-19. У всех пациентов оценивали антитела к SARS-CoV-2 на исходном уровне: IgA к шиповидному белку [S1], IgG к шиповидному белку [S1] и IgG к нуклеокапсидному белку. Поскольку при рандомизации результаты анализов не были доступны, пациентов впоследствии разделяли на группы для целей вирусологического анализа и анализа подгрупп как пациентов с отрицательным тестом на антитела в сыворотке (если все доступные тесты были отрицательными), пациентов с положительным тестом на антитела в сыворотке (если хотя бы один из тестов был положительным) или других пациентов (результаты были неоднозначными или отсутствовали).

[0372] На исходном уровне (день 1) REGEN-COV (разведенный в физиологическом растворе для совместного введения) или плацебо вводили внутривенно. Связь госпитализаций с Covid-19 оценивал исследователь. Прибор Symptoms Evolution of COVID-19 (SE-C19) (электронный дневник) ежедневно оценивал 23 симптома Covid-19. Количественный вирусологический анализ проб мазков из носоглотки (NP) и тестирование антител в сыворотке проводили в центральной лаборатории, и они описаны выше.

[0373] Предварительно определенные основной и два ключевых вторичных конечных показателя были протестированы в соответствии с их иерархией (**ФИГ. 89**). Основной конечный показатель представлял собой долю пациентов с ≥ 1 госпитализацией

в связи с Covid-19 или смертями от всех причин на день 29. Два ключевых вторичных клинических конечных показателя представляли собой (1) долю пациентов с ≥ 1 госпитализацией в связи с Covid-19 или смертями от всех причин с дня 4 до дня 29 и (2) время до разрешения симптомов Covid-19. Время до разрешения симптомов Covid-19 определяли как время от рандомизации до первого дня, в который субъект указывал как «отсутствие симптома» (оценка 0) для всех симптомов, за исключением кашля, усталости и головной боли, для которых допускалась оценка «слабый/умеренный» (балл 1) или «симптом отсутствует» (оценка 0). Конечные показатели безопасности для фазы 3 исследования включали серьезные нежелательные явления (СНЯ), которые произошли или усугубились в течение периода наблюдения, и нежелательные явления, представляющие особый интерес (НЯОИ): реакции гиперчувствительности, инфузионные реакции (≥ 2 степени), и связанные с лечением нежелательные явления, требующие медицинской помощи в медицинском учреждении.

[0374] План статистического анализа для представленного анализа был завершен до блокировки базы данных и раскрытия когорты 1 фазы 3; основной анализ не включал пациентов из ранее указанной части фазы 1/2 исследования. Группа полного анализа (FAS) включала всех рандомизированных симптоматических пациентов. Анализы эффективности проводили на основе модифицированной FAS (mFAS), определяемой как все рандомизированные пациенты с положительным тестом RT-qPCR на SARS-CoV-2, полученным в центральной лаборатории на исходном уровне, и с ≥ 1 фактором риска развития тяжелых форм Covid-19. Безопасность оценивали у получавших лечение пациентов в FAS. Долю пациентов с ≥ 1 госпитализацией в связи с Covid-19 или смертями от всех причин сравнивали между каждой дозовой группой и группой плацебо с использованием теста Кокрана - Мантеля - Хензеля (CMH) для анализа стратифицированных данных, где в качестве фактора стратификации использовалась страна. Представлены p-значения из теста CMH для анализа стратифицированных данных и доверительные интервалы (ДИ) 95% для относительного снижения риска с использованием метода Фаррингтона - Маннинга. Время до разрешения симптомов Covid-19 оценивали у пациентов с исходным общим показателем тяжести заболевания > 3 и анализировали с использованием стратифицированного лог-рангового критерия, где в качестве фактора стратификации использовалась страна. Медианные времена и связанные с ними доверительные интервалы 95% были получены по методу Каплана - Мейера. Отношение рисков и 95%-й ДИ оценивали по модели регрессии Кокса. Анализы основного и ключевых клинических конечных показателей проводили с двусторонним критерием с уровнем значимости α=0,05 с использованием стратегии иерархического анализа для контроля ошибки типа I (**РИС. 89**). Статистический анализ проводили с помощью приложения SAS, версии 9.4 или более новой (Institute SAS).

Результаты (популяция исследования)

[0375] Пациентов для 3 фазы исследования отбирали между 24-м сентября 2020 г. и 17-м января 2021 г. Первоначально в исходной части фазы 3 общее количество 3088

пациентов, имеющих или не имеющих факторов риска развития тяжелых форм Covid-19, было случайным образом распределено на три группы для получения однократной дозы плацебо, REGEN-COV 8000 мг или REGEN-COV 2400 мг. Затем в измененной части фазы 3 дополнительные 2519 пациентов с ≥ 1 факторами риска были рандомизированы на три группы для получения однократной дозы плацебо, REGEN-COV 2400 мг или REGEN-COV 1200 мг (**ФИГ. 76**). Медианный срок наблюдения пациентов составлял 45 дней, при этом 96,6% пациентов имели срок наблюдения > 28 дней.

[0376] Группы пациентов для определения первичной эффективности включали пациентов с ≥ 1 факторами риска развития тяжелых форм Covid-19 и исходным положительным результатом центрального лабораторного теста на SARS-CoV-2 (mFAS) (**ФИГ. 76**). Среди групп пациентов mFAS (n=4057) демографические и исходные медицинские характеристики были сбалансированы между группами, получающими плацебо и получающими REGEN-COV (**ФИГ. 78**). Медианный возраст составлял 50 лет (межквартильный диапазон [IQR, 38-59]), 52% мужчины, 14% ≥ 65 лет, 28% латиноамериканцев и 61% с ожирением. Наиболее часто встречающимися факторами риска были ожирение (58%), возраст ≥ 50 лет (52%) и сердечно-сосудистые заболевания (36%); 3% пациентов были после курса иммуносупрессивной терапии или получали иммуносупрессивные препараты (**ФИГ. 90**). Аналогичные демографические и исходные медицинские характеристики наблюдались в общей группе полного анализа (n=5607) и в группе REGEN-COV 8000 мг (**ФИГ. 91**).

[0377] Медианный уровень вирусной нагрузки в мазке из NP составлял 6,98 $\log_{10}$ копий/мл (IQR 5,45-7,85), и большинство пациентов (69%) имели отрицательный тест на антитела к SARS-CoV-2 в сыворотке на исходном уровне (**ФИГ. 78**); такие высокие вирусные нагрузки и отсутствие эндогенного иммунного ответа на исходном уровне указывали, что отобранные индивидуумы находились на раннем этапе инфекции. Уровень вирусной нагрузки в мазке из NP и отрицательный тест на антитела в сыворотке были аналогичными по всем группам лечения. Пациенты имели медианный срок 3 дня (IQR 2-5) симптомов Covid-19 на момент рандомизации, и он был хорошо сбалансирован по всем группам лечения.

Результаты (естественное развитие)

[0378] Наблюдалась связь между госпитализацией в связи с Covid-19 или смертью от всех причин и исходным показателем вирусной нагрузки: госпитализации/смерти имели место у большей доли пациентов с высокой вирусной нагрузкой по сравнению с пациентами, имевшими меньшую вирусную нагрузку на исходном уровне (исходный показатель вирусной нагрузки > 10^6 копий/мл: 6,3% [55/876] и 4,2% [20/471] в параллельных группах плацебо для 2400 мг и 1200 мг соответственно; исходный показатель вирусной нагрузки ≤ 10^6 копий/мл: 1,3% [6/457] и 1,5% [4/273] пациентов в параллельных группах плацебо для 2400 мг и 1200 мг соответственно) (**ФИГ. 92**).

[0379] Пациенты в группе плацебо с отрицательными тестами на антитела в сыворотке на исходном уровне имели более высокие медианные вирусные нагрузки на

исходном уровне по сравнению пациентами с положительными тестами на антитела в сыворотке (7,45 $\log_{10}$ копий/мл и 4,96 $\log_{10}$ копий/мл, соответственно), и им требовалось больше времени для доведения вирусных уровней до уровня ниже нижнего уровня количественного определения (LLQ) (**ФИГ. 82**).

[0380] Исходный статус по антителам в сыворотке у пациентов группы плацебо не коррелировал с последующей госпитализацией в связи с Covid-19 или смертью от всех причин, поскольку их частоты оказались аналогичны у пациентов с отрицательными тестами на антитела в сыворотке и у пациентов с положительными тестами на антитела в сыворотке (с отрицательными тестами на антитела в сыворотке: 5,3% [49/930] и 3,5% [18/519] пациентов в параллельных группах плацебо для 2400 мг и 1200 мг соответственно; с положительными тестами на антитела в сыворотке: 4,0% [12/297] и 3,7% [6/164] в параллельных группах плацебо для 2400 мг и 1200 мг соответственно). Однако пациенты в группе плацебо с положительными тестами на антитела в сыворотке, которым затем потребовалась госпитализация или которые скончались, имели высокие вирусные нагрузки на исходном уровне и на день 7, аналогично пациентам с отрицательными тестами на антитела в сыворотке, которым потребовалась госпитализация или которые скончались, что указывает на то, что некоторые пациенты с положительными тестами на антитела в сыворотке могут иметь неэффективный врожденный иммунный ответ (**ФИГ. 93**).

Эффективность (основной конечный показатель)

[0381] REGEN-COV 2400 мг и 1200 мг аналогичным образом снижали число госпитализаций в связи с Covid-19 или смертей от всех причин на 71,3% (1,3% по сравнению с 4,6% в группе плацебо; 95%-й ДИ: 51,7%, 82,9%; $p < 0,0001$) и 70,4% (1,0% по сравнению с 3,2% в группе плацебо; 95%-й ДИ: 31,6%, 87,1%; $p < 0,0024$) соответственно (**ФИГ. 79, ФИГ. 77A, ФИГ. 77B, ФИГ. 94**). Аналогичные снижения числа госпитализаций в связи с Covid-19 или смертей от всех причин наблюдались по всем подгруппам, включая пациентов с положительными тестами на антитела в сыворотке на исходном уровне (**ФИГ. 79, ФИГ. 83A, ФИГ. 83B и ФИГ. 83C**).

Эффективность (ключевые вторичные конечные показатели)

[0382] Снижение доли пациентов с госпитализацией в связи с Covid-19 или смертью наблюдалось приблизительно через 1-3 дня после лечения REGEN-COV (**ФИГ. 77A, ФИГ. 77B, ФИГ. 79**). После этих первых 1-3 дней среди пациентов в группе плацебо продолжали происходить госпитализации в связи с Covid-19 или смерти на протяжении периода исследования (46/1340 [3,4%]), тогда как в группах, получавших 2400 мг или 1200 мг REGEN-COV, таких случаев было очень мало (5/1351 [0,4%] и 5/735 [0,7%] соответственно) (**ФИГ. 79, ФИГ. 84A, ФИГ. 84B**).

[0383] Медианное время до разрешения симптомов Covid-19 было на 4 дня короче по сравнению с группой плацебо для обеих групп, получавших REGEN-COV (10 дней по сравнению с 14 днями; $p < 0,0001$ для каждой из групп 2400 мг и 1200 мг) (**ФИГ. 79 и ФИГ. 77C**). Более быстрое разрешение симптомов Covid-19 при любой дозировке REGEN-COV было заметно на день 3. Обе дозы REGEN-COV были связаны с аналогичными

улучшениями в разрешении симптомов среди подгрупп (**ФИГ. 85**).

[0384] Все уровни доз REGEN-COV (1200 мг, 2400 мг и 8000 мг) приводили к аналогичным и быстрым снижениям вирусной нагрузки по сравнению с плацебо (**ФИГ. 86A, ФИГ. 86B, ФИГ. 86C, ФИГ. 87, ФИГ. 88A, ФИГ. 88B и ФИГ. 88C**).

Эффективность (другие вторичные конечные показатели)

[0385] Лечение REGEN-COV было связано с меньшей долей пациентов с госпитализациями в связи с Covid-19 (**ФИГ. 95**). Среди тех пациентов, кто был госпитализирован в связи с Covid-19, пациенты из группы REGEN-COV имели меньшую продолжительность пребывания в больнице и меньшую частоту перевода в блок интенсивной терапии (**ФИГ. 96**).

[0386] Лечение REGEN-COV было связано с меньшей долей пациентов с госпитализациями в связи с Covid-19, посещениями отделения неотложной помощи или смертью от всех причин вплоть до 29 дня (**ФИГ. 97**) и меньшей долей пациентов, которым требовалось непосредственное обращение за медицинской помощью в силу ухудшения Covid-19 (госпитализация, посещение отделения неотложной помощи, посещение отделения скорой помощи или посещение врача/сеанс телемедицины) или скончавшихся от всех причин (**ФИГ. 95, ФИГ. 98 и ФИГ. 99**).

Безопасность

[0387] Серьезные нежелательные явления (SAE) чаще наблюдались у пациентов из группы плацебо (4,0%), чем в группах, получавших дозы REGEN COV: 1,1% в группе 1200 мг, 1,3% в группе 2400 мг и 1,7% в группе 8000 мг (**ФИГ. 80**). Связанные с лечением нежелательные явления (СЛНЯ), приведшие к смерти пациента, чаще наблюдались в группе плацебо (5 пациентов, 0,3%), чем в группах, получавших дозы REGEN-COV: 1 (0,1%) в группе 1200 мг, 1 (< 0,1%) в группе 2400 мг и 0 в группе 8000 мг (**ФИГ. 80 и ФИГ. 100**). Основная часть нежелательных явлений соответствовали осложнениям Covid-19 (**ФИГ. 101 и ФИГ. 102**), и большинство не рассматривались как имеющие отношение к исследуемому лекарственному средству. У нескольких пациентов наблюдались инфузионные реакции (0 в группе плацебо; 2, 1 и 3 пациента в группах 1200 мг, 2400 мг и 8000 мг) и реакции гиперчувствительности (1 в группе плацебо и 1 в группе 2400 мг) (ФИГ. 91). Наблюдаемый профиль безопасности был аналогичен между всеми группами доз REGEN-COV, никакого дисбаланса событий, связанных с безопасностью, не выявлено. Никаких проблем с безопасностью в лабораторных параметрах безопасности, собранных к дню 29, не наблюдалось.

Фармакокинетика

[0388] Средние концентрации касиривимаба и имдевимаба в сыворотке к дню 29 возрастали пропорционально дозе и соответствовали линейной фармакокинетике (**ФИГ. 103**). Средние концентрации касиривимаба и имдевимаба в сыворотке к дню 29 составляли 46,4 ± СО 22,5 и 38,3 ± СО 19,6 мг/л соответственно для дозировки 1200 мг и 73,2 ± СО 27,2 и 60,0 ± СО 22,9 мг соответственно для дозировки 2400 мг; средний расчетный период полужизни составлял 28,8 дня для касиривимаба и 25,5 для имдевимаба (**ФИГ. 103**).

Обсуждение

[0389] Предшествующие данные фазы 1/2 показали, что у амбулаторных пациентов с Covid-19 REGEN-COV надежно понижал вирусную нагрузку, снижал потребность в медицинской помощи, и, несмотря на небольшое количество явлений, с большой вероятностью предполагал снижение риска госпитализации. Представленные данные по клиническим исходам теперь с определенностью доказывают, что раннее лечение REGEN-COV у амбулаторных пациентов с факторами риска развития тяжелых форм Covid-19 может значительно снизить риск госпитализации или смерти от всех причин. В/в дозы как 1200 мг, так и 2400 мг REGEN-COV, приводило к ~ 70% снижению (по сравнению с плацебо) числа госпитализаций в связи с Covid-19 или смертей от всех причин в течение 28 дней после лечения. У госпитализированных пациентов лечение REGEN-COV также приводило к сокращению продолжительности госпитализации и меньшей доле пациентов, которые нуждались в интенсивной терапии. Кроме того, введение REGEN-COV в обеих дозировках приводило к более быстрому разрешению симптомов Covid-19 с медианой в 4 дня. Таким образом, однократное введение REGEN-COV амбулаторным пациентам с Covid-19 потенциально может улучшить клинический исход для пациента и существенно снизить нагрузку на систему здравоохранения в ходе текущей пандемии за счет снижения заболеваемости и смертности, включая госпитализации и интенсивную терапию. Более того, REGEN-COV позволяет существенно ускорить восстановление от Covid-19, что является дополнительным положительным фактором для пациентов, поскольку имеется все увеличивающийся объем данных, указывающих на то, что некоторым пациентам, включая имеющим умеренные симптомы, предстоит курс восстановления разной продолжительности.

[0390] Без ограничений, накладываемых какой-либо теорией, мы ранее предположили, что, хотя факторы организма-хозяина играют свою роль в течении заболевания, причиной заболеваемости и смертности от SARS-CoV-2 является высокая вирусная нагрузка, и ранее лечение с использованием коктейля с моноклональным антителом к шиповидному белку могло бы значительно снизить такой риск. Мы обнаружили, что в группе плацебо пациенты с госпитализациями или смертью от всех причин имели значительно более высокие исходные показатели вирусной нагрузки и процесс выведения вируса протекал у них медленнее, независимо от исходного серологического статуса. Пациенты в группе плацебо, у которых сформировался собственный эндогенный иммунный ответ на SARS-CoV-2 (с положительными тестами на антитела в сыворотке), имели число госпитализаций или смертей, аналогичное пациентам с отрицательными тестами на антитела в сыворотке, что указывает, что некоторые пациенты с положительными тестами на антитела в сыворотке имели неэффективный иммунный ответ. Более того, пациенты в группе плацебо с положительными тестами на антитела в сыворотке, которые подверглись госпитализации в связи с Covid-19 или скончались, также имели высокие исходные уровни вирусной нагрузки, аналогично пациентам с отрицательными тестами на антитела в сыворотке, среди которых также

имелись подобные явления, что поддерживает ключевую роль высокой вирусной нагрузки в развитии тяжелой формы Covid-19. Кроме того, данное исследование также продемонстрировало, что применение REGEN-COV имеет клиническую пользу независимо от исходного статуса антител в сыворотке, что делает серологическое тестирование на момент диагностирования Covid-19 менее критичным для принятия решения о клиническом лечении. Это важно ввиду широкого использования вакцин, что приведет к положительному исходному статусу антител в сыворотке у пациента, который не сможет эффективно защитить от тяжелой формы инфекции у некоторых пациентов (как вероятно имеет место для некоторых пациентов с неэффективным естественным иммунитетом в рамках данных испытаний), или из-за возникающих вариантов, вызывающих озабоченность (VOC).

[0391] Дозы REGEN-COV 1200 мг, и 2400 мг имели аналогичные антивирусную и клиническую эффективность, что указывает, что гарантированно находимся выше минимальной эффективной дозировки. Обе дозы быстро снижали вирусную нагрузку с более быстрым выделением вируса по сравнению с плацебо. В дополнение к благоприятному клиническому эффекту для получающего REGEN-COV отдельного пациента быстрый противовирусный эффект вероятно может приводить и к благоприятному эффекту для общественного здравоохранения за счет снижения риска передачи вируса и локализации VOC SARS-CoV-2.

[0392] Также наблюдались низкая частота возникновения серьезных нежелательных явлений, и гиперчувствительности, и инфузионных реакций. Концентрации каждого антитела в сыворотке на день 29 были значительно выше прогнозируемой целевой концентрации нейтрализации, основанной на данных in vitro и доклинических данных.

[0393] Появление устойчивых вариантов SARS-CoV-2 во время лечения антивирусным (-и) агентом (-ами) или за счет циркуляции в мировом сообществе будет по-прежнему оставаться вызовом для успеха терапевтических препаратов и вакцин против Covid-19. Хотя исследования in vitro или исследования in vivo на животных с использованием рекомбинантных вирусов показывают, что комбинации неконкурирующих антител, такие как REGEN-COV, способны подавлять появление устойчивых вариантов, остаются вопросы о применимости результатов таких исследований к естественным инфекциям человека. Поэтому недавно мы исследовали и опубликовали генетическое разнообразие полного шиповидного белка по образцам от 1000 амбулаторных пациентов, отобранных для участия либо в описываемых в настоящем примере клинических испытаниях REGEN-COV у амбулаторных пациентов, либо в отдельных клинических исследованиях REGEN-COV у госпитализированных пациентов с Covid-19 (описанных в примере 1). Анализ 4882 образцов от этих 1000 пациентов, получавших REGEN-COV или плацебо, показал, что REGEN-COV защищает против отбора устойчивых вариантов, что проявляется в аналогичных количествах вариантов рецептор-связывающего домена (RBD), обнаруживаемых у получавших плацебо пациентов по сравнению с пациентами, получавшими дозы 1200 мг и 2400 мг REGEN-COV (15 вариантов RBD в группе плацебо

по сравнению с 12 в группе получавших 1200 мг REGN-COV и 12 в группе получавших 2400 мг REGN-COV). Три из этих вариантов RBD были обнаружены только в получавших REGEN-COV группах, но были выявлены на момент начала исследования или вскоре после введения (< 5 дней), и их частота не росла со временем, что указывает на то, что наличие таких вариантов не было связано с вызванным лечением давлением.

[0394] Коктейль из антител REGEN-COV в дозе 2400 мг получил экстренное разрешение на применение (EUA) от Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (US FDA) в ноябре 2020 г. для лечения от легкой до умеренной форм Covid-19. 8-го апреля 2021 г. Протоколы лечения Национального института здоровья США (NIH) рекомендовали использование 2400 мг REGEN-COV для лечения имеющих высокий риск амбулаторных пациентов с Covid-19, с предпочтительным применением REGEN-COV в областях с распространением VOC. Клинические данные по результатам настоящего исследования клинических результатов, самого масштабного на сегодня рандомизированного контролируемого клинического исследования фазы 3 по лечению амбулаторных пациентов с Covid-19, показывают, что REGEN-COV в дозе 1200 мг хорошо переносится, способен значительно снизить число госпитализаций в связи с Covid-19 или смертей, может ускорять восстановление и не склонен вызывать появление устойчивых к лечению вариантов SARS-CoV-2. Опираясь на представленные исчерпывающие данные фазы 3, демонстрирующие значительное сокращение риска госпитализации или смерти от всех причин, наряду с приемлемым профилем безопасности, врачи должны рассматривать возможность такого лечения каждого имеющего высокий риск положительного по SARS-CoV-2 индивидуума.

[0395] *Детали применения лекарственного средства*

[0396] Инструмент для фиксации эволюции симптомов COVID-19 «Symptoms Evolution of COVID-19» (SE-C19) представлял собой электронный дневник, который заполнялся ежедневно с дня 1 по день 29. Инструмент SE-C19 исходно был разработан на основе перечня симптомов Центра по контролю и профилактике заболеваний США (CDC) и доступной опубликованной литературе, относящейся к пациентам с COVID-19. Он включал в себя перечень из 23 симптомов: лихорадочное состояние, озноб, боль в горле, кашель, затрудненное дыхание или одышка, тошнота, рвота, диарея, головная боль, красные или слезящиеся глаза, боль в теле, потеря вкуса или обоняния, усталость, потеря аппетита, спутанность сознания, головокружение, давление или сдавленность в груди, боль в груди, боль в желудке, сыпь, чихание, отхождение мокроты или флегмы, насморк. Пациенты указывали, какие из этих 23 симптомов они испытывали в течение последних 24 часов, и затем оценивали каждый симптом, выбранный в его наихудший момент за данный период, по шкале умеренный-средний-тяжелый. Параллельно с основными клиническими испытаниями также проводились интервью пациента и врача для подтверждения валидности по содержанию недавно разработанного инструмента SE-C19, и проводилась психометрическая валидация с использованием заслепленных данных 1/2 фаз для изучения надежности и валидности измерения и уточнения конечного показателя симптома.

Полученные результаты показали, что 19 из исходных 23 элементов являются наиболее валидными, надежными и уместными для амбулаторных пациентов с COVID-19 (т. е. чихание, сыпь, рвота и спутанность сознания были исключены) и уточнили варианты ответа до трех категорий (0 - отсутствует, 1 - умеренный/средний, 2 - тяжелый). Практически использовавшиеся детальные строгие научные методы и результаты этих дополнительных исследований будут опубликованы независимо.

[0397] Отсутствующие данные для вирусных конечных показателей обрабатывались следующим образом: положительные по итогам анализа полимеразной цепной реакции (ПЦР) результаты ниже нижнего предела количественного определения (LLOQ) в 714 копий/мл (2,85 log10 копий/мл) были представлены как половина LLOQ (357 копий/мл), а отрицательные результаты ПЦР были представлены как 0 $\log_{10}$ копий/мл (1 копия/мл). Пациенты с отсутствующей исходной оценкой симптомов не были включены в анализ конечного показателя разрешения данного симптома. Данные по пациентам, которые не достигли разрешения симптомов, будут цензурированы в последней временной точке наблюдения. Данные по пациентам, которые умерли или прошли госпитализацию в связи с COVID-19 до дня 29, были цензурированы на день 29.

[0398] До изменения 6 протокола отбирали сыворотку для анализа концентрации препарата у всех пациентов, назначенных в группы внутривенного введения 2,4 г, 8,0 г или плацебо, перед введением (во время скринингового посещения или исходного визита), в день 1 после окончания инфузии, и на день 29. После изменения 6 протокола отбирали сыворотку для анализа концентрации препарата у пациентов, назначенных в группы внутривенного введения 1,2 г, 2,4 г или плацебо в подыссследовании фармакокинетики, перед введением (во время скринингового посещения, или исходного визита), на день 29 и на день 120. Концентрации REGN10933 (касиривимаб) и REGN10987 (имдевимаб) в сыворотке человека измеряли с помощью валидированных иммуноанализов, в которых применяли микропланшеты покрытые стрептавидином, от компании Meso Scale Discovery (MSD, Gaithersburg, штат Мэриленд, США). В способах использовали два антиидиотипических моноклональных антитела, каждое из которых специфично либо к REGN10933, либо к REGN10987, в качестве иммобилизованного антитела. Иммобилизованные REGN10933 и REGN10987 были обнаружены с использованием двух разных неконкурирующих антиидиотипических моноклональных антител, каждое из которых было также специфично либо к REGN10933, либо к REGN10987. Биоаналитическими методами специально количественно определяли уровни каждого из моноклональных антител к шипу SARS-CoV-2 отдельно без вмешательства другого антитела. Анализ имел нижний предел количественного определения 0,156 мкг/мл для каждого аналита в неразбавленном образце сыворотки.

Пример 3. Клиническая оценка антител к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 для профилактики инфекции SARS-CoV-2 и COVID-19 у подверженных риску субъектов.

[0399] Описанное ниже клиническое исследование представляет собой фазу 3

рандомизированного двойного слепого с контролем по плацебо исследования для оценки безопасности и эффективности моноклональных антител к шиповидному белку SARS-CoV-2 у непосредственно принимающих пациентов медработников, сотрудников системы здравоохранения и других взрослых индивидуумов, подверженных риску воздействия SARS-CoV-2 в географических областях с продолжающимися вспышками COVID-19.

[0400] **Цели исследования:** для анализа конечных показателей были определены 2 когорты на основании исходного статуса инфицирования субъектов SARS-CoV-2 по результатам измерения SARS-CoV-2 методом количественной полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (RT-qPCR) в центральной лаборатории: отрицательные (когорта A) и положительные (когорта B).

[0401] Для первичного конечного показателя используется строгое определение (т. е. в узком смысле) признаков и симптомов COVID-19, которые включают: лихорадочное состояние (≥ 38 °C) ПЛЮС ≥1 респираторный симптом (боль в горле, кашель, затрудненное дыхание), ИЛИ ≥ 2 респираторных симптомов, ИЛИ 1 респираторный симптом ПЛЮС ≥ 2 нереспираторных симптомов (озноб, тошнота, рвота, диарея, головная боль, конъюнктивит, мышечная боль, суставная боль, потеря вкуса или обоняния, усталость или общее недомогание). Для вторичных конечных показателей используется более широкое определение (т. е. в широком смысле), включающее признаки/симптомы в строгом определении и дополнительные неспецифические симптомы (лихорадочное состояние, боль в горле, кашель, затрудненное дыхание, озноб, тошнота, рвота, диарея, головная боль, красные или слезящиеся глаза, боль в теле, потеря вкуса/обоняния, усталость, потеря аппетита, спутанность сознания, головокружение, давление/сдавленность в груди, боль в груди, боль в желудке, сыпь, чихание, насморк, отхождение мокроты/флегмы).

[0402] Если не указано иное, цели установлены для серонегативных на исходном уровне субъектов.

Когорта A: негативные по результатам RT-qPCR SARS-CoV-2 на исходном уровне

Цели анализа основных показателей эффективности в когорте A

- оценить эффективность mAb10933+mAb10987 по сравнению с плацебо при профилактике симптоматической инфекции SARS-CoV-2 (в узком смысле) подтвержденной результатом RT-qPCR;
- оценить эффективность mAb10933+mAb10987 по сравнению с плацебо при профилактике симптоматической инфекции SARS-CoV-2 (в узком смысле или в широком смысле) и бессимптомной инфекции SARS-CoV-2 подтвержденной результатом RT-qPCR.

Цель анализа основных показателей безопасности в когорте A

- оценить безопасность и переносимость mAb10933+mAb10987 при подкожном (п/к) введении по сравнению с плацебо.

Цели анализа вторичных показателей в когорте A

- оценить эффективность mAb10933+mAb10987 по сравнению с плацебо при профилактике симптоматической инфекции SARS-CoV-2 (в широком смысле)

подтвержденной результатом RT-qPCR;

● оценить эффективность mAb10933+mAb10987 по сравнению с плацебо при профилактике бессимптомной инфекции SARS-CoV-2, подтвержденной результатом RT-qPCR;

● оценить влияние mAb10933+mAb10987 по сравнению с плацебо на продолжительность сохранения признаков и симптомов у субъектов с симптоматической инфекцией SARS-CoV-2, подтвержденной результатом RT-qPCR;

● оценить влияние mAb10933+mAb10987 по сравнению с плацебо на результаты RT-qPCR на SARS-CoV-2;

● оценить влияние mAb10933+mAb10987 по сравнению с плацебо на инфекцию SARS-CoV-2:

○ она использование медицинских услуг;

○ она неисполнение повседневных обязанностей.

● охарактеризовать профили зависимости от времени концентрации лекарственных средств mAb10933 и mAb10987 в сыворотке и выбранные фармакокинетические (ФК) параметры;

● оценить иммуногенность mAb10933 и mAb10987;

● оценить безопасность и переносимость mAb10933+mAb10987 при п/к введении серопозитивным субъектам;

● оценить зависимость частоты и степени тяжести симптоматической инфекции SARS-CoV-2 от времени, включая период после лечения исследуемым лекарственным средством, у серонегативных и серопозитивных субъектов, получавших mAb10933+mAb10987, по сравнению с субъектами, получавшими плацебо.

[0403] Когорта B: позитивные по результатам RT-qPCR SARS-CoV-2 на исходном уровне

Цели анализа вторичных показателей в когорте B

● оценить эффективность mAb10933+mAb10987 по сравнению с плацебо в профилактике развития:

○ осимптоматической инфекции SARS-CoV-2 (в узком смысле);

○ осимптоматической инфекции SARS-CoV-2 (в широком смысле).

● оценить влияние mAb10933+mAb10987 по сравнению с плацебо на продолжительность сохранения признаков и симптомов у субъектов с симптоматической инфекцией SARS-CoV-2, подтвержденной результатом RT-qPCR;

● оценить влияние mAb10933+mAb10987 по сравнению с плацебо на результаты RT-qPCR на SARS-CoV-2;

● оценить влияние mAb10933+mAb10987 по сравнению с плацебо на инфекцию SARS-CoV-2:

○ она использование медицинских услуг;

○ она неисполнение повседневных обязанностей.

● охарактеризовать профили зависимости от времени концентрации mAb10933 и

mAb10987 в сыворотке и выбранные ФК-параметры;

● оценить иммуногенность mAb10933 и mAb10987;

● оценить безопасность и переносимость mAb10933+mAb10987 при п/к введении как серонегативным, так и серопозитивным субъектам;

● оценить зависимость частоты и степени тяжести симптоматической инфекции SARS-CoV-2 от времени, включая период после лечения исследуемым лекарственным средством, у серонегативных и серопозитивных субъектов, получавших mAb10933+mAb10987, по сравнению с субъектами, получавшими плацебо.

[0404] **План исследования:** проведенное исследование представляет собой фазу 3 рандомизированного двойного слепого с контролем по плацебо исследования, в которое включались непосредственно принимающие пациентов медработники, сотрудники системы здравоохранения и других взрослые индивидуумы, попадающие в группу риска по воздействию SARS-CoV-2 в географических областях с продолжающимися вспышками COVID-19. В исследовании принимают участие приблизительно 6000 субъектов. Субъекты рандомизированы в соотношении 1 : 1 : 1 в 1 из 3 экспериментальных групп. Распределение по группам проводится на месте и стратифицируется по результатам локального молекулярно-биологического анализа пробы на SARS-CoV-2 из респираторной системы (отрицательный, положительный или неопределенный), локального ИХА серологического теста на SARS-CoV-2 (серонегативный, серопозитивный или неопределенный) и возрасту $\geq$ 50 лет (да/нет).

[0405] Распределение по когортам основано результатах RT-qPCR на SARS-CoV-2 для анализа данных в центральной лаборатории на исходном уровне: когорта A (негативные) и когорта B (позитивные). В когорту A включено приблизительно 5000 субъектов, когорта B ограничена 1000 субъектов. Для целей анализа исследования когорта A и когорта B являются независимыми. Поскольку данное исследование представляет собой управляемое явлениями исследование, спонсор может решить прекратить набор в когорту B после полного набора в когорту A и/или в когорте A накоплено достаточное количество событий для анализа первичной эффективности.

[0406] Включение участников в данное исследование проводится в 2 фазы:

1. Сигнальная группа из приблизительно 30 субъектов, независимо от отнесения в когорту A или когорту B: субъекты будут находиться под наблюдением для контроля безопасности на месте проведения исследования в течение как минимум 4 часов после введения первой дозы исследуемого лекарственного средства, а затем ежедневно во время посещений места проведения исследования или посредством телефонных звонков в течение первых 4 дней (96 часов). Поскольку препарат mAb10933+mAb10987 уже успешно прошел сигнальную группу по безопасности при более высоких в/в дозах сигнальная группа в настоящем исследовании сконцентрируется на оценке безопасности в плане реакций в месте инъекции и реакций гиперчувствительности. Заслепленные данные по оценке безопасности вплоть до 4 дня из обобществленной группы ~ 30 субъектов, участвующих в профилактической программе по подкожному введению mAb10933+mAB10987 (либо из

настоящего исследования, либо объединенные с проводимым параллельно исследованием пост-контактной профилактики при бытовых контактах (пример 4), которое включает сигнальную когорту для оценки безопасности) анализируются перед продолжением исследования с привлечением дополнительных субъектов для исследования.

2. После вывода по результатам слепого анализа данных по безопасности о возможности продолжения исследования продолжается набор участников в исследование.

[0407] **Продолжительность исследования**: каждый субъект проходил 3 периода исследования: 3-дневный период скрининга/исходный период, 4-месячный период повышения эффективности (EAP) и 7-месячный период последующего наблюдения после окончания EAP.

[0408] **Популяция исследования**: включенные в исследование пациенты включали бессимптомных здоровых взрослых непосредственно принимающих пациентов медработников, сотрудников системы здравоохранения и других индивидуумов, попадающих в группу риска по воздействию SARS-CoV-2. Включение в исследование «других индивидуумов», подверженных риску инфицирования SARS-CoV-2, должно производиться только в тех географических областях с широким распространением COVID-19 и высокой частотой заражения вирусом. Решение о включении такой (-их) популяции (-ий) субъектов в настоящее исследование будет основано на анализе эпидемиологических данных.

[0409] Размер когорт и выборки - когорта A: приблизительно 5000 субъектов с отрицательным на исходном уровне быстрым RT-PCR на SARS-CoV-2; когорта B: до 1000 субъектов с положительным на исходном уровне быстрым RT-PCR на SARS-CoV-2.

[0410] Критерии включения: субъект должен соответствовать следующим критериям, чтобы иметь право на включение в исследование:

1. возраст 18 лет и старше на момент подписания информированного согласия;

2. находится в группе с высоким риском воздействия SARS-CoV-2, включая, без ограничений:

a. активных непосредственно принимающих пациентов медработников и/или сотрудников системы здравоохранения, включая, без ограничений, врачей, медсестер, помощников медсестер, пульмонологов, а также представителей правоохранительных органов, пожарных бригад, техников интенсивной терапии или санитаров, подверженных высокому риску воздействия SARS-CoV-2;

ИЛИ

b. другие индивидуумы, которые считаются подверженными высокому риску воздействия инфекции SARS-CoV-2 (включая, без ограничений, работников промышленных предприятий; упаковщиков мяса; работников и пациентов домов престарелых; людей, собирающихся в местах проведения религиозных служб; работников, учителей и студентов колледжей) в географических областях с активной вспышкой COVID-19. Решение о включении в исследование такой (-их) популяции (-ий) субъектов будет основано на анализе эпидемиологических данных спонсором и другими участвующими

сторонами;

3. по оценке исследователя субъект должен иметь хорошее здоровье на основании истории болезни и физического осмотра в период скрининга/исходный период;

4. желание и готовность соблюдать график посещений в рамках исследования и проходить процедуры, связанные с исследованием;

5. предоставление подписанного информированного согласия.

[0411] Критерии исключения: субъект, который удовлетворяет любому из следующих критериев, будет исключен из исследования:

1. раскрытый субъектом факт предшествующего положительного RT-PCR на SARS-CoV-2 или положительного серологического теста на SARS-CoV-2 в любое время до скринингового посещения;

2. активные респираторные или нереспираторные симптомы, предположительно соответствующие или соответствующие COVID-19;

3. наличие в анамнезе респираторных заболеваний, по мнению исследователя, с признаками/симптомами COVID-19 в течение месяца до скрининга;

4. наличие в анамнезе серьезных заболеваний или вызывающих озабоченность факторов, которые, по оценке исследователя, могут исказить результаты исследования или создают дополнительный риск для субъекта при его участии в исследовании;

5. госпитализация (т. е. > 24 часов) по любой причине в течение 30 дней после скринингового посещения;

6. наличие в настоящее время или в течение прошлого года требующего лечения рака, за исключением немеланомного рака кожи или рака шейки матки/заднего прохода in-situ;

7. наличие в анамнезе серьезных множественных и/или тяжелых аллергий (например, на латексные перчатки) или наличие в прошлом анафилактической реакции на рецептурные или нерецептурные лекарственные средства или продукты питания. Это связано со стремлением избежать потенциального искажения данных по безопасности и не связано с конкретным риском для безопасности;

8. лечение другим исследуемым лекарственным средством в течение последних 30 дней или менее 5 периодов полужизни исследуемого лекарственного средства, в зависимости от того, какой из периодов дольше, до скринингового посещения;

9. прием исследуемой или одобренной вакцины от SARS-CoV-2;

10. прием проходящих клинические исследования или одобренных пассивных антител для профилактики инфекции SARS-CoV-2 (например, реконвалесцентной плазмы или сыворотки крови, полученной от выздоровевшего лица, моноклональных антител, гипериммунного глобулина);

11. применение гидроксихлорохина/хлорохина, ремдесивира, внутривенного иммуноглобулина (IVIG) или иных противовирусных агентов против SARS не позднее чем за два месяца до скрининга;

12. принадлежность к команде исследования клинического участка и/или близкое

родство с членом такой команды.

13. беременность или грудное вскармливание у женщин;

14. женщины детородного возраста (WOCBP)*, которые не желают применять высокоэффективную контрацепцию до получения начальной дозы/начала первого лечения, во время исследования и в течение по меньшей мере 8 месяцев после последней дозы. Высокоэффективные меры контрацепции включают:

a. стабильное применение комбинированной (содержащей эстроген и прогестоген) гормональной контрацепции (оральной, интравагинальной, трансдермальной) или только прогестогенной гормональной контрацепции (оральной, инъекционной, имплантируемой), связанной с ингибированием овуляции, инициированной за 2 или более менструальных цикла до скрининга;

b. внутриматочную спираль (ВМС); внутриматочную гормон-высвобождающую-систему (ВМГВС);

c. двустороннее лигирование маточных труб;

*WOCBP определяется как женщины, которые фертильны после менархе до наступления постменопаузы, если только они не являются бесплодными. Способы необратимой стерилизации включают гистерэктомию, двустороннюю сальпингэктомию и двустороннюю овариэктомию.

Постменопаузальное состояние определяется как отсутствие менструаций в течение 12 месяцев без альтернативной медицинской причины. Высокий уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в постменопаузальном периоде может использоваться для подтверждения постменопаузального состояния у женщин, не использующих гормональные контрацептивы или гормональную заместительную терапию. Однако при отсутствии аменореи в течение 12 месяцев однократного измерения ФСГ для определения наличия постменопаузального состояния недостаточно. Вышеуказанные определения приведены в соответствии с рекомендациями Группы координации клинических исследований (CTFG). Тестирование на беременность и контрацепция не требуются женщинам с подтвержденной гистероэктомией или перевязкой маточных труб;

15. ведущие половую жизнь мужчины, которые не желают применять следующие формы медицински приемлемого контроля рождаемости во время периода наблюдения для исследуемого лекарственного средства и в течение 6 месяцев после последней дозы исследуемого лекарственного средства: вазэктомия с медицинской оценкой успешности операции ИЛИ постоянное использование презерватива. Донорство спермы запрещено во время исследования и в течение до 6 месяцев после последнего введения дозы исследуемого лекарственного средства.

[0412] **Исследуемое лечение**: пациенты получали mAb10933+mAb10987 600 мг (300 мг+300 мг) / подкожно (п/к) / однократно каждые 4 недели (Q4W) на 1, 29, 57 и 85 день, mAb10933+mAb10987 1200 мг (600 мг+600 мг) нагрузочная доза /п/к/ в 1 день, затем 600 мг (300 мг+300 мг) /п/к/ Q4W на 29, 57 и 85 день, или соответствующее плацебо п/к/Q4W на 1, 29, 57 и 85 день.

[0413] **Конечные показатели**: основные и вторичные конечные показатели указаны для каждой когорты, как определено ниже.

[0414] **Основные конечные показатели**

Когорта A: негативные по результатам RT-qPCR SARS-CoV-2 на исходном уровне

Основные конечные показатели эффективности:

- частота возникновения симптоматической инфекции SARS-CoV-2 (в узком смысле), подтвержденной RT-qPCR, в период EAP;
- частота возникновения инфекции SARS-CoV-2 (симптоматической или бессимптомной), подтвержденной RT-qPCR, в период EAP.

Основной конечный показатель безопасности:

частота возникновения и степень тяжести связанных с лечением нежелательных явлений (СЛНЯ).

[0415] **Вторичные конечные показатели**

Когорта A: негативные по результатам RT-qPCR SARS-CoV-2 на исходном уровне

Вторичные конечные показатели эффективности в когорте A:

- частота возникновения симптоматической инфекции SARS-CoV-2 (в широком смысле), подтвержденной RT-qPCR, в период EAP;
- частота получения положительных результатов RT-qPCR на SARS-CoV-2 при отсутствии признаков и симптомов (в узком смысле) в период EAP;
- частота получения положительных результатов RT-qPCR на SARS-CoV-2 при отсутствии признаков и симптомов (в широком смысле) в период EAP;
- продолжительность симптоматической инфекции SARS-CoV-2 (в узком смысле) в днях с первого дня проявления первого признака или симптома до последнего дня проявления последнего признака или симптома, связанного с первым положительным RT-qPCR на SARS-CoV-2 в период EAP;
- продолжительность симптоматической инфекции SARS-CoV-2 (в широком смысле) в днях с первого дня проявления первого признака или симптома до последнего дня проявления последнего признака или симптома, связанного с первым положительным RT-qPCR на SARS-CoV-2 в период EAP;
- средневзвешенное по времени выделение вирусов (log10 копий/мл) от первого положительного RT-qPCR на SARS-CoV-2 в образце-мазке из носа (который был получен в период EAP) до 22-го дня после получения положительного результата теста;
- средневзвешенное по времени выделение вирусов (log10 копий/мл) от первого положительного RT-qPCR на SARS-CoV-2 в образце слюны (который был получен в период EAP) до 22-го дня после получения положительного результата теста;
- максимальная вирусная нагрузка по данным RT-qPCR на SARS-CoV-2 в log10 вирусных копий в образцах-мазках из носа у лиц с $\geq$ 1 положительным результатом RT-qPCR, который был получен в период EAP;
- максимальная вирусная нагрузка по данным RT-qPCR на SARS-CoV-2 в log10 вирусных копий в образцах слюны у лиц с $\geq$ 1 положительным результатом RT-qPCR-теста,

который был получен в период EAP;

● площадь под кривой (AUC) выделения вирусов (log10 копий/мл) от первого положительного результата RT-qPCR на SARS-CoV-2 в образце-мазке из носа до первого подтвержденного отрицательного результата теста, который был получен в период EAP;

● площадь под кривой (AUC) выделения вирусов (log10 копий/мл) от первого положительного результата RT-qPCR на SARS-CoV-2 в образце слюны до первого подтвержденного отрицательного результата теста, который был получен в период EAP;

● количество непосредственных обращений за медицинской помощью в центры неотложной помощи или скорой помощи в связи с инфекцией SARS-CoV-2, подтвержденной RT-qPCR, который был выполнен в период EAP;

● доля субъектов, нуждающихся в непосредственных обращениях за медицинской помощью в центры неотложной помощи или скорой помощи в связи с инфекцией SARS-CoV-2, подтвержденной RT-qPCR, который был выполнен в период EAP;

● доля субъектов, госпитализированных в связи с подтвержденной RT-qPCR инфекцией SARS-CoV-2, который был выполнен в период EAP;

● продолжительность пребывания в больнице и ICU в днях субъектов, госпитализированных в связи с инфекцией SARS-CoV-2, подтвержденной RT-qPCR, который был выполнен в период EAP;

● количество дней, пропущенных для выполнения повседневных обязанностей, включая работу (работающие взрослые) или учебу (учащиеся), или выполнения семейных обязанностей/обязательств (уход за детьми или пожилыми людьми) в связи с инфекцией SARS-CoV-2, подтвержденной RT-qPCR, который был выполнен в период EAP.

Вторичные конечные показатели фармакокинетики и иммуногенности в когорте A:

● концентрации mAb10933 и mAb10987 в сыворотке с течением времени и выбранные ФК-параметры как у серонегативных, так и у серопозитивных субъектов (по результатам выполненного в центральной лаборатории анализа);

● иммуногенность, измеренная с помощью антител к лекарственным средствам (ADA) в отношении mAb10933 и mAb10987 с течением времени как у серонегативных, так и у серопозитивных субъектов (по результатам выполненного в центральной лаборатории анализа).

Вторичные конечные показатели безопасности в когорте A:

● частота возникновения и степень тяжести СЛНЯ у серопозитивных на исходном уровне субъектов (по результатам выполненного в центральной лаборатории анализа);

● частота возникновения и степень тяжести симптоматической инфекции SARS-CoV-2 у серонегативных и серопозитивных субъектов (по результатам выполненного в центральной лаборатории анализа) в период EAP и период последующего наблюдения.

Когорта B: позитивные по результатам RT-qPCR SARS-CoV-2 на исходном уровне

Вторичные конечные показатели эффективности для когорты B:

● доля субъектов, у которых впоследствии развиваются признаки и симптомы (в

узком смысле) симптоматической инфекции SARS-CoV-2 не позднее 14 и 28 дней после получения положительного результата RT-qPCR;

- доля субъектов, у которых впоследствии развиваются признаки и симптомы (в широком смысле) симптоматической инфекции SARS-CoV-2 не позднее 14 и 28 дней после получения положительного результата RT-qPCR;
- количество дней симптоматической инфекции SARS-CoV-2 (в узком смысле);
- количество дней симптоматической инфекции SARS-CoV-2 (в широком смысле);
- средневзвешенное по времени изменение относительно исходного показателя выделения вирусов (log10 копий/мл) в образцах-мазках из носа до 23 дня;
- средневзвешенное по времени изменение относительно исходного показателя выделения вирусов (log10 копий/мл) в пробах слюны до 23 дня;
- площадь под кривой (AUC) выделения вирусов (log10 копий/мл) в образце-мазке из носа до первого подтвержденного отрицательного результата теста;
- площадь под кривой (AUC) выделения вирусов (log10 копий/мл) в пробах слюны до первого подтвержденного отрицательного результата теста;
- максимальное значение log10 копий вируса/мл в образцах-мазках из носа по данным RT-qPCR на SARS-CoV-2;
- максимальное значение log10 копий вируса/мл в пробах слюны по данным RT-qPCR на SARS-CoV-2;
- количество непосредственных обращений за медицинской помощью в центры неотложной помощи или скорой помощи с подтвержденным положительным результатом RT-qPCR на инфекцию SARS-CoV-2;
- доля субъектов, нуждающихся в непосредственном обращении за медицинской помощью в центры неотложной помощи или скорой помощи с подтвержденным положительным результатом RT-qPCR на инфекцию SARS-CoV-2;
- доля субъектов, госпитализированных в связи с подтвержденной RT-qPCR инфекцией SARS-CoV-2;
- продолжительность пребывания в больнице и ICU субъектов, госпитализированных в связи с подтвержденной RT-qPCR инфекцией SARS-CoV-2, в днях;
- количество дней, пропущенных для выполнения повседневных обязанностей, включая работу (работающие взрослые) или учебу (зачисленные в учреждение учащиеся), или семейных обязанностей/обязательств (уход за детьми или пожилыми людьми) в связи с подтвержденной RT-qPCR инфекцией SARS-CoV-2.

Вторичные конечные показатели фармакокинетики и иммуногенности в когорте B:

- концентрации mAb10933 и mAb10987 в сыворотке с течением времени и выбранные ФК-параметры как у серонегативных, так и у серопозитивных субъектов (по результатам выполненного в центральной лаборатории анализа);
- иммуногенность, измеренная с помощью ADA в отношении mAb10933 и mAb10987 с течением времени как у серонегативных, так и у серопозитивных субъектов

(по результатам выполненного в центральной лаборатории анализа).

Вторичные конечные показатели безопасности в когорте B:

● частота возникновения и степень тяжести СЛНЯ как у серонегативных, так и серопозитивных субъектов (по результатам выполненного в центральной лаборатории анализа);

● частота возникновения и степень тяжести симптоматической инфекции SARS-CoV-2 у серонегативных и серопозитивных субъектов (по результатам выполненного в центральной лаборатории анализа) в период EAP и период последующего наблюдения.

[0416] **Процедуры и оценки**: процедуры обеспечения и оценки эффективности включают следующее:

● RT-qPCR-анализы мазков из носа и проб слюны на SARS-CoV-2 (выполняются в центральной лаборатории);

● симптомология COVID-19 (в широком и узком смысле):

Во время каждого запланированного или незапланированного посещения/контакта исследователь, младший исследователь или уполномоченное лицо (например, практикующая медсестра в странах, где это разрешено местным законодательством) опрашивает субъекта о нежелательных явлениях, которые возникают или возникали у субъекта с момента последнего посещения/контакта (например, в течение предыдущей недели, если посещения запланированы раз в неделю) и опрашивает его обо всех признаках и симптомах, связанных с этими нежелательными явлениями, включая дату начала, дату окончания и степень тяжести каждого из них. Исследователь должен избегать опроса субъекта путем следования контрольному списку признаков и симптомов, а вместо этого следует позволить субъекту самостоятельно сообщать обо всех своих ощущениях.

Все признаки и симптомы, связанные с НЯ, наряду с соответствующей датой начала, датой окончания и степенью тяжести, следует фиксировать в медицинской документации субъекта (исходный документ). Поскольку признаки и симптомы могут проявляться и разрешаться в различные дни и могут возникать как до, так и после забора мазков из носа и проб слюны для RT-qPCR-теста на SARS-CoV-2, важно, чтобы эта подробная информация была зафиксирована в исходном документе.

Независимо от результатов (положительных или отрицательных) RT-qPCR-тестов на SARS-CoV-2, полученных на пробах, взятых у субъектов из исследования во время еженедельных или незапланированных посещений, все нежелательные явления должны быть задокументированы в CRF НЯ. Признаки и симптомы, связанные с нежелательными явлениями, указанные в CRF НЯ и имеющие подтвержденную временную связь с положительным результатом RT-qPCR-теста на SARS-CoV-2 во взятых у субъектов мазках из носа и/или пробах слюны, указываются в отдельной CRF (как отдельный признак или симптом с датой начала и датой окончания и связанной степенью тяжести);

○ Признаки и симптомы COVID-19 в узком смысле определяются как:

■ лихорадка ($\geq$ 38 °C) ПЛЮС $\geq$ 1 симптома расстройства дыхательной системы (боль в горле, кашель, одышка);

ИЛИ

■ ≥ 2 симптомов расстройства дыхательной системы (боль в горле, кашель, одышка);

ИЛИ

■ 1 симптом расстройства дыхательной системы (боль в горле, кашель, одышка) ПЛЮС ≥ 2 симптомов, отличных от симптомов расстройства дыхательной системы (озноб, тошнота, рвота, диарея, головная боль, конъюнктивит, мышечная боль, суставная боль, потеря вкуса или обоняния, усталость или общее недомогание).

○ Признаки и симптомы COVID-19 в широком смысле: определяются как любой из 23 симптомов, перечисленных ниже в протоколе, или лихорадка (≥ 38 °C).

● непосредственные обращения за медицинской помощью: непосредственные обращения в медицинские учреждения за медицинской помощью, в центр неотложной помощи (ED), в центр скорой помощи (UCC) или госпитализация в связи с SARS-CoV-2 с момента получения положительного результата RT-qPCR на SARS-CoV-2 и до конца EAP. Собранные данные включают характер посещения (ED, UCC, пребывание в больнице), дату визита, продолжительность пребывания в больнице и основную причину посещения;

● сведения о неисполнении обязанностей: данные включают сведения о неисполнении обязанностей, определяемые как количество дней, пропущенных для выполнения повседневных обязанностей, включая работу (работающие взрослые) или учебу (учащиеся), или семейных обязанностей/обязательств (уход за детьми или пожилыми людьми), в связи с подтвержденной RT-qPCR инфекцией SARS-CoV-2;

● анализы на эндогенные антитела к SARS-CoV-2 (в центральной лаборатории).

[0417] Процедуры обеспечения и оценки безопасности включают показатели жизненно важных функций, целевое медицинское обследование, клинические лабораторные исследования, оценку ADA и клинические оценки. Субъектам будет предложено сообщать обо всех нежелательных явлениях (НЯ), произошедших с момента предоставления информированного согласия до последнего посещения в рамках исследования.

[0418] Фармакокинетика: образцы сыворотки будут собраны в заданные контрольные моменты времени временных точках для анализа концентраций mAb10933 и mAb10987.

[0419] **Статистический план**

Группа анализа основных показателей эффективности (когорта A) - блокировка основной базы данных осуществляется, когда в когорте A наблюдается 157 симптоматических инфекций с положительными RT-qPCR на SARS-CoV-2.

[0420] Для сравнения каждой дозы mAb10933+mAb10987 и плацебо будет применяться стратифицированный лог-ранговый критерий, где в качестве фактора стратификации будет использоваться возраст (< 50, ≥ 50 лет). Для оценки суммарной вероятности лабораторно подтвержденной симптоматической инфекции SARS-CoV-2 используется метод Каплана - Мейера, и для каждой группы лечения будут указываться соответствующие 95%-й ДИ. Для оценки отношений рисков и связанных с ними 95%-х ДИ

используется модель пропорциональных рисков Кокса. Эта модель в качестве указанного выше фактора стратификации включает группы лечения и возраст.

[0421] Субъекты, завершающие EAP и не имеющие явлений в период EAP, подвергались цензуре на последний день завершения их EAP. Субъекты, которые не завершили EAP и не имели явлений, подвергались цензуре на день прекращения сбора данных. Данные субъектов, для которых отсутствует информация после исходного дня, будут подвергнуты цензуре на дату рандомизации плюс 1 день. Данные субъектов, которые выбыли из последующего наблюдения в EAP до получения положительного результата RT-qPCR на SARS-CoV-2, подвергаются цензуре на день их последнего доступного результата RT-qPCR на SARS-CoV-2. Дополнительную подробную информацию об анализе, а также анализы чувствительности представлены в плане статистического анализа (SAP).

[0422] Аналогичные способы анализа применяются для сравнения mAb10933+mAb10987 и плацебо по частоте получения положительных результатов RT-qPCR на SARS-CoV-2 независимо от симптомов.

[0423] Из анализа чувствительности исключаются субъекты, у которых развивается бессимптомная или симптоматическая инфекция SARS-CoV-2 в течение 72 часов после приема первой дозы исследуемого лекарственного средства. Дополнительные анализы чувствительности и вспомогательные анализы описаны в SAP.

[0424] Вторичные конечные показатели эффективности (когорта A) - способы анализа вторичных конечных показателей эффективности описаны ниже. Для комплексной оценки эффективности можно указывать номинальные p-значения, даже если анализы некоторых вторичных конечных показателей требуют нерандомизированного сравнения. Следующие вторичные конечные показатели анализируют с использованием способа анализа, указанного для анализа основных показателей эффективности.

- Частота возникновения симптоматической инфекции SARS-CoV-2 (в широком смысле), подтвержденной RT-qPCR, в период EAP.
- Частота получения положительных результатов RT-qPCR на SARS-CoV-2 при отсутствии признаков и симптомов (в узком смысле) в период EAP.
- Частота получения положительных результатов RT-qPCR на SARS-CoV-2 при отсутствии признаков и симптомов (в широком смысле) в период EAP.

[0425] Анализы других вторичных конечных показателей - непрерывные или дискретные конечные показатели (например, средневзвешенное по времени выделение вирусов, время проявления симптомов в днях, число непосредственных обращений за медицинской помощью) суммируются с использованием средств описательной статистики (среднее, медианное, стандартное отклонение и квартили). В способах анализа используют либо непараметрический критерий ван Элтерена со стратификацией по возрасту ($< 50, \geq 50$ лет) или модель ANOVA со стратификацией по способу лечения и возрасту ($< 50, \geq 50$ лет).

[0426] Бинарные конечные показатели, такие как доля субъектов, госпитализированных в связи с подтвержденной RT-qPCR инфекцией SARS-CoV-2, будут суммированы с использованием частоты, процентных показателей, абсолютной разности

или коэффициента несогласия и проанализированы с использованием теста Кокрана - Мантеля - Хензеля (CMH), скорректированного с учетом фактора стратификации по возрасту (< 50, ≥ 50 лет) или точного критерия Фишера.

[0427] Анализ вторичных конечных показателей эффективности (когорта A) - для анализа доли субъектов, у которых развиваются признаки и симптомы (в узком смысле) симптоматической инфекции SARS-CoV-2 в период оценки эффективности будет использоваться тест Кокрана - Мантеля - Хензеля (CMH), скорректированный с учетом фактора стратификации по возрасту (< 50, ≥ 50 лет). Субъектов, которые оставались бессимптомными, но не имели подтвержденного отрицательного результата RT-qPCR на SARS-CoV-2 во время окончательного анализа, указывают как симптоматических пациентов.

[0428] **Результаты** - данное исследование демонстрирует профилактику симптоматической и бессимптомной инфекции SARS-CoV-2 у взрослых, подверженных высокому риску воздействия, которая оценивалась посредством еженедельного RT-qPCR-теста мазков из носа и проб слюны на SARS-CoV-2, и профилактику симптоматической инфекции SARS-CoV-2, которая оценивалась посредством ежедневного сбора наиболее часто сообщаемых клинических признаков/симптомов, связанных с COVID-19.

Пример 4. Клиническая оценка антител к шиповидному гликопротеину анти-SARS-CoV-2 для профилактики инфицирования SARS-CoV-2 при бытовых контактах с лицами, инфицированными SARS-CoV-2

[0429] Описанное ниже клиническое исследование представляет собой фазу 3, рандомизированного двойного слепого с контролем по плацебо исследования для оценки эффективности и безопасности применения моноклональных антител к шиповидному белку SARS-CoV-2 для профилактики инфицирования SARS-CoV-2 при бытовых контактах с лицами, инфицированными SARS-CoV-2.

[0430] **Цели исследования:** для анализа конечных показателей использовали 4 когорты, сформированные на основании возраста субъектов и статуса инфицирования SARS-CoV-2 на исходном уровне по результатам измерения RT-qPCR на SARS-CoV-2 в центральной лаборатории (количественная полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией): отрицательные (когорта A [взрослые и подростки ≥ 12 лет] и когорта A1 [субъекты детского возраста < 12 лет]) или положительные (когорта B [взрослые и подростки ≥ 12 лет] и когорта B1 [субъекты детского возраста < 12 лет]). В качестве вторичных конечных показателей использовали признаки и симптомы COVID-19 в узком смысле, которые включали в себя: лихорадку (≥ 38 °C) ПЛЮС ≥ 1 респираторных симптомов (боль в горле, кашель, одышка) ИЛИ 2 респираторных симптома ИЛИ 1 респираторный симптом ПЛЮС ≥ 2 нереспираторных симптомов (озноб, тошнота, рвота, диарея, головная боль, конъюнктивит, мышечная боль, суставная боль, потеря вкуса или обоняния, усталость или общее недомогание). Для дополнительных вторичных конечных показателей использовалось более широкое определение, включающее признаки/симптомы в узком смысле и дополнительные симптомы (24 позиции: лихорадка, боль в горле, кашель,

одышка/затрудненное дыхание [раздувание крыльев носа у субъектов детского возраста], озноб, тошнота, рвота, диарея, головная боль, покраснение глаз или слезотечение, боли в теле, такие как мышечная боль или боль в суставах, потеря вкуса/запаха, утомляемость [усталость или общее недомогание или вялость у субъектов детского возраста], потеря аппетита, слабость сосательного рефлекса/вялое сосание, спутанность сознания, головокружение, давление/сдавленность в груди, боль в груди, боль в животе, боль в желудке, высыпания, чихание, насморк, выделение слизи/мокроты). Цели относятся к субъектам, которые являются серонегативными на исходном уровне (по результатам выполненного в центральной лаборатории анализа), если не указано иное.

Когорта А: негативные по результатам RT-qPCR SARS-CoV-2 на исходном уровне

Цель анализа основных показателей эффективности в когорте А

● оценить эффективность mAb10933+mAb10987 по сравнению с плацебо при профилактике бессимптомной или симптоматической инфекции SARS-CoV-2, подтвержденной результатом RT-qPCR.

Цель анализа основных показателей безопасности в когорте А и Когорте А1

● Оценить безопасность и переносимость mAb10933+mAb10987 при подкожном (п/к) введении по сравнению с плацебо.

Цель анализа вторичных показателей в когорте А и когорте А1

● оценить эффективность mAb10933+mAb10987 по сравнению с плацебо при профилактике симптоматической инфекции SARS-CoV-2 (в широком смысле), подтвержденной результатом RT-qPCR;

● оценить эффективность mAb10933+mAb10987 по сравнению с плацебо при профилактике бессимптомной инфекции SARS-CoV-2, подтвержденной результатом RT-qPCR;

● оценить эффективность mAb10933+mAb10987 по сравнению с плацебо при профилактике симптоматической инфекции SARS-CoV-2 (в узком смысле), подтвержденной результатом RT-qPCR;

● оценить влияние mAb10933+mAb10987 по сравнению с плацебо на продолжительность сохранения признаков и симптомов у субъектов с симптоматической инфекцией SARS-CoV-2, подтвержденной результатом RT-qPCR;

● оценить влияние mAb10933+mAb10987 по сравнению с плацебо на результаты RT-qPCR-теста на SARS-CoV-2;

● оценить влияние mAb10933+mAb10987 по сравнению с плацебо:

- на использование медицинских услуг;

- на неисполнение повседневных обязанностей.

● охарактеризовать профили зависимости от времени концентрации лекарственных средств mAb10933 и mAb10987 в сыворотке и выбранные фармакокинетические (ФК) параметры.

● оценить иммуногенность mAb10933 и mAb10987;

● оценить безопасность и переносимость mAb10933+mAb10987 при подкожном

(п/к) введении серопозитивным субъектам;

● оценить зависимость частоты и степени тяжести симптоматической инфекции SARS-CoV-2 от времени, включая период после лечения исследуемым лекарственным средством, у серонегативных и серопозитивных субъектов, получавших mAb10933+mAb10987, по сравнению с субъектами, получавшими плацебо.

Дополнительная цель анализа вторичных показателей в когорте A1

● оценить эффективность mAb10933+mAb10987 по сравнению с плацебо при профилактике бессимптомной или симптоматической инфекции SARS-CoV-2, подтвержденной результатом RT-qPCR.

Когорта B: позитивные по результатам RT-qPCR SARS-CoV-2 на исходном уровне

Цели анализа вторичных показателей в Когорте B и Когорте B1 - цели для когорты B и когорты B1 относятся ко всем субъектам независимо от их серологического статуса (положительный или отрицательный) на исходном уровне (по результатам выполненного в центральной лаборатории анализа).

● оценить эффективность mAb10933+mAb10987 по сравнению с плацебо в профилактике развития:

- симптоматической инфекции SARS-CoV-2 (в узком смысле);

- симптоматической инфекции SARS-CoV-2 (в широком смысле).

● оценить влияние mAb10933+mAb10987 по сравнению с плацебо на продолжительность сохранения признаков и симптомов у субъектов с симптоматической инфекцией SARS-CoV-2, подтвержденной результатом RT-qPCR;

● оценить влияние mAb10933+mAb10987 по сравнению с плацебо на результаты RT-qPCR-теста на SARS-CoV-2;

● оценить влияние mAb10933+mAb10987 по сравнению с плацебо на инфекцию SARS-CoV-2:

- на использование медицинских услуг;

- на неисполнение повседневных обязанностей.

● охарактеризовать профили зависимости от времени концентрации лекарственных средств mAb10933 и mAb10987 и выбранные фармакокинетические параметры в сыворотке;

● оценить иммуногенность mAb10933 и mAb10987;

● оценить безопасность и переносимость mAb10933+mAb10987 при подкожном (п/к) введении;

● оценить зависимость частоты и степени тяжести симптоматической инфекции SARS-CoV-2 от времени, включая период после лечения исследуемым лекарственным средством, у серонегативных и серопозитивных субъектов, получавших mAb10933+mAb10987, по сравнению с субъектами, получавшими плацебо.

[0431] План исследования: проведенное исследование представляло собой фазу 3 рандомизированного двойного слепого с контролем по плацебо исследования, в которое включались с взрослые субъекты, подростки и субъекты детского возраста, подвергшиеся

бытовому контакту с людьми, инфицированными SARS-CoV-2. Все субъекты, включенные в исследование, имели семьи и находились в тесном контакте с первым членом семьи, о котором стало известно, что он инфицирован SARS-CoV-2 (первый случай), но сами на момент проведения скринингового анализа не имели симптомов (у них не было активных респираторных симптомов или нереспираторных симптомов, соответствующих COVID-19). В первом случае инфицирование SARS-CoV-2 было диагностировано с использованием диагностического теста, например RT-PCR, теста на антитела или теста другого формата. Рандомизация проводилась по отдельным субъектам исследования, а не по семейным связям. В исследование были включены приблизительно 2200 взрослых и подростков (≥ 12 лет) плюс 100 пациентов детского возраста (< 12 лет).

[0432] Скрининг/базовый уровень (день 1) - проводилась рандомизация для отдельных субъектов, однако всем рандомизированным субъектам был присвоен идентификационный номер семьи на тот случай, если в исследование будет включено множество членов одной семьи и они будут получать исследуемое лекарственное средство. Это гарантировало, что в статистическом анализе будет учтена корреляция между субъектами из одной семьи. Рандомизацию осуществляли по месту проведения исследования и стратифицировали для распределения по группам лечения на основании результатов (положительные, отрицательные или недоступные) локального диагностического анализа на SARS-CoV-2 (например, молекулярного анализа, такого как анализ RT-PCR на SARS-CoV-2 или тест на антиген к SARS-CoV-2) соответствующих проб, например пробы мазков из носоглотки (NP), пробы мазков из ротоглотки (OP), мазки из носа или образцы слюны, и возрастной группы (от ≥ 12 до < 18, от ≥ 18 до < 50 или ≥ 50) (да и нет). Для субъектов детского возраста (< 12 лет) дополнительным фактором стратификации являлась масса тела (≥ 20 кг, от ≥ 10 кг до < 20 кг и < 10 кг). Локальный диагностический анализ на SARS-CoV-2 должен считаться приемлемым для клинического применения в соответствии с местными стандартами.

[0433] Статистические анализы проводились отдельно в каждой когорте, распределение по которым осуществлялось на основании анализов, выполненных в центральной лаборатории: положительность теста на вирусы и серологический статус. Субъектов рандомизировали в соотношении распределения 1 : 1 в 1 из 2 групп лечения (плацебо или mAB10933+mAb10987 [1200 мг (по 600 мг каждого mAb подкожно (п/к)]). Этому исследованию предшествовал анализ аспектов безопасности по данным других исследований: сигнальной группы для оценки безопасности из 30 пациентов с COVID-19, получавших 2400 мг mAb10933+mAb10987 внутривенно, 8000 мг mAb10933+mAb10987 внутривенно или плацебо в начальной фазе 1 исследования применения mAb10933+mAb10987 для лечения пациентов с COVID-19.

[0434] Сигнальная группа (день 1 - день 4) - отбор для включения в данное исследование проводили в 2 фазы: сигнальная группа из приблизительно 30 взрослых субъектов, независимо от распределения в когорту A или когорту B.

[0435] Субъекты находились под наблюдением для контроля безопасности на месте

проведения исследования в течение как минимум 4 часов после введения первой дозы исследуемого лекарственного средства, а затем ежедневно во время посещений места проведения исследования или посредством телефонных звонков в течение первых 4 дней (96 часов). Поскольку mAb10933+mAb10987 уже прошли проверку в сигнальной группе оценки безопасности для взрослых субъектов при более высоких дозах, вводимых внутривенно, в сигнальной группе в данном исследовании внимание было сфокусировано на оценке безопасности реакций в месте инъекции или реакций гиперчувствительности и перед продолжением включения дополнительных субъектов в исследование эти данные были проанализированы. Слепой анализ данных по безопасности проводился назначенным членом клинической группы Regeneron (обычно либо медицинским наблюдателем, либо руководителем клинического исследования). После получения заключения на основании слепого анализа данных по безопасности о возможности продолжать исследование было возобновлено включение субъектов в исследование.

[0436] Сигнальные группы субъектов детского возраста и поэтапное включение/дозирование - в исследование было включено приблизительно 100 субъектов детского возраста во всех диапазонах доз, привязанных к массе тела. Однако, поскольку включение субъектов детского возраста (< 12 лет) в исследование прекратилось одновременно с завершением набора взрослых и подростков, количество субъектов детского возраста может быть скорректировано. Включение субъектов детского возраста в это исследование проводилось в 2 фазы:

[0437] в сигнальную группу включено 12 субъектов детского возраста (по числу субъектов, назначенных IWRS; независимо от распределения в когорту A1 или когорту B1) в 3 группы в зависимости от массы тела (≥ 20 кг; от 10 кг до 20 кг; < 10 кг). В каждую группу в зависимости от массы тела входили 4 субъекта, рандомизированных в соотношении 1 : 1. После того как для всех 4 субъектов из группы в зависимости от массы тела была получена сигнальная оценка, включение субъектов в эту группу в зависимости от массы тела продолжилось. Субъекты детского возраста находились под наблюдением для контроля безопасности на месте проведения исследования в течение как минимум 2 часов после введения исследуемого лекарственного средства, а затем ежедневно во время посещений места проведения исследования или посредством телефонных звонков в течение первых 4 дней (96 часов). Поскольку REGN10933+REGN10987 уже прошли проверку в сигнальной группе оценки безопасности для взрослых субъектов при более высоких дозах, вводимых внутривенно в предыдущих исследованиях и в сигнальной группе оценки безопасности в данном исследовании, в сигнальной группе субъектов детского возраста внимание было сфокусировано на оценке безопасности реакций в месте инъекции или реакций гиперчувствительности. Перед продолжением включения дополнительных субъектов детского возраста в исследование эти данные были проанализированы. Слепой анализ данных по безопасности проводится назначенным членом клинической группы Regeneron (обычно либо медицинским наблюдателем, либо руководителем клинического исследования). После получения заключения на основании слепого анализа данных по

безопасности о возможности продолжать исследование в данной группе по массе тела набор субъектов детского возраста в эту группу по массе тела был возобновлен до набора приблизительно 25 субъектов в каждую группу по массе тела (< 10 кг, от 10 кг до 20 кг, ≥ 20 кг).

[0438] Оценивались ФК-данные от приблизительно первых 20 субъектов из каждой группы по массе тела, чтобы убедиться, что доза для данной группы по массе тела обеспечивает ожидаемое воздействие. После подтверждения дозы набор в эту группу по массе тела продолжили сверх 25 субъектов. Когда требовалось скорректировать дозировки для конкретной группы, назначали новую дозу для этой группы по массе тела, а следующие 20 субъектов из этой группы по массе тела, которые получали эту новую дозу, подвергались проверке на воздействие.

[0439] После того как субъекты предоставляли информированное согласие, их проверяли на предмет того, имеют ли они право на включение в исследование. Визиты для скрининга и визиты для рандомизации должны были проходить в один и тот же день. При необходимости было проведено дистанционное посещение для подписания формы ICF и сбора анамнеза и прием сопутствующего лекарственного средства за день, но не более чем за 24 часа до введения исследуемого лекарственного средства, что позволило сократить число личных визитов для скрининга и рандомизации из-за COVID-19. Введение исследуемого лекарственного средства должно было происходить в течение 96 часов после забора проб для диагностического теста на SARS-CoV-2, которые дали положительный результат в первом случае. В день 1 перед рандомизацией проводили локальный молекулярный диагностический анализ на SARS-CoV-2 в соответствующих пробах. Результаты этих анализов использовали в качестве факторов стратификации для рандомизации групп лечения (плацебо или mAb10933+mAb10987). Требование локального диагностического анализа на SARS-CoV-2 не применялось, когда не ожидалось своевременного получения результатов для рандомизации. Также осуществлялся забор образцов-мазков из носоглотки (NP) (мазки из обеих ноздрей) для проведения RT-qPCR-теста на SARS-CoV-2 в центральной лаборатории и образцов крови для серологического анализа в центральной лаборатории, которые были отправлены в центральную лабораторию в тот же день, в который они были взяты. На день 1 после завершения исходных оценок и забора проб все субъекты получали однократную дозу исследуемого лекарственного средства.

[0440] Период оценки эффективности (день 1 - день 29) - эффективность, безопасность, забор проб и другие оценки исследования проводили в заданные контрольные моменты времени в течение периода оценки эффективности (EAP). Если субъекты имели возможность путешествовать и могли делать это, соблюдая рекомендации по социальной дистанции, они посещали места проведения исследования позже; альтернативно могли быть использованы сеансы телемедицины, телефонные звонки, мобильные пункты или медсестры по уходу на дому. На протяжении всего исследования биологические образцы забирались надлежащим образом обученным и уполномоченным

исследовательским персоналом в центрах проведения исследования с доступными соответствующими средствами индивидуальной защиты (СИЗ).

[0441] Субъектам было предписано связываться с персоналом центра проведения исследования при возникновении любых новых или изменении существующих симптомов или признаков, возможно связанных с COVID-19, включая лихорадку. Исследователь рекомендовал субъектам (самостоятельно или с помощью их родителей/опекунов) ежедневно измерять свою температуру в течение EAP примерно в одно и то же время, а также каждый раз, когда субъект ощущал лихорадку, озноб или тошноту. Субъекты и/или их родители/опекун могли получать автоматические напоминания (например, текстовые сообщений на мобильные телефоны; применяемые, как только это будет технологически возможно и когда субъекты подтвердят свое согласие) между еженедельными посещениями, чтобы побудить их связываться с персоналом центра проведения исследования по мере необходимости.

[0442] При каждом еженедельном посещении у субъектов забирали образец-мазок из NP для RT-qPCR на SARS-CoV-2 для анализа в центральной лаборатории. Исследователь или уполномоченное лицо еженедельно связывались с каждым субъектом (при посещении места проведения исследования или во время сеанса телемедицины), чтобы оценить общее состояние здоровья субъекта и задокументировать все НЯ в целом, а также любые признаки и симптомы, связанные с инфекцией SARS-CoV-2, произошедшие с момента последнего контакта.

[0443] Любой субъект, у которого развились лихорадка, острое респираторное заболевание или другие симптомы, которые, по его мнению, могут быть связаны с COVID-19, должен был незамедлительно уведомить персонал центра проведения исследования. Если исследователь или уполномоченное лицо подозревает инфицирование SARS-CoV-2, то у него должны были взять образец-мазок из NP и отправить его на анализ в центральную лабораторию. К субъектам также могли обратиться с запросом на забор образца крови, если это соответствует цели запланированного посещения.

[0444] Субъекты с лабораторно подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 в период EAP должны были быть проинформированы как можно быстрее и должны были быть подвергнуты медицинской изоляции, чтобы предотвратить контакт с другими людьми и снизить риск дальнейшего распространения инфекции. После потенциальной изоляции субъектов визиты, оценки и забор проб проводились с использованием различных способов.

[0445] Для всех субъектов с подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 проведение анализов (с еженедельным забором проб) продолжалось до 2 последовательных подтвержденных отрицательных результатов RT-qPCR-теста на SARS-CoV-2 с промежутком $\geq$ 24 часа между ними. Эти анализы могли продолжаться в течение всего EAP и в период последующего наблюдения.

[0446] За субъектами с острыми заболеваниями должен быть обеспечен надлежащий врачебный контроль в соответствии с местной стандартной терапией на усмотрение

лечащего врача. При госпитализации субъекта с подозрением на инфекцию SARS-CoV-2 персонал центра должен был приложить все усилия, чтобы как можно быстрее забрать мазки из носа и/или образцы слюны для проведения в центральной лаборатории RT-qPCR-теста на SARS-CoV-2.

[0447] Период последующего наблюдения (с дня 30 до дня 225) - субъекты с отрицательными RT-qPCR на SARS-CoV-2 на протяжении всего EAP завершили EAP и перешли в период последующего наблюдения продолжительностью 7 месяцев.

[0448] У субъектов с положительными RT-qPCR на SARS-CoV-2 на протяжении всего EAP продолжали еженедельно забирать образцы-мазки из NP для проведения RT-qPCR-тестов на SARS-CoV-2 до получения 2 подтвержденных отрицательных результатов RT-qPCR-тестов на SARS-CoV-2 с промежутком по меньшей мере 24 часа между ними даже после завершения EAP и перехода в период последующего наблюдения исследования продолжительностью 7 месяцев. В таких ситуациях эти посещения для забора проб характеризовались как незапланированные посещения. При каждом запланированном посещении исследователь или уполномоченное лицо связывались с каждым субъектом (при посещении места проведения исследования или во время сеанса телемедицины), чтобы оценить общее состояние здоровья субъекта, а также любые признаки и симптомы, связанные с инфекцией SARS-CoV-2, произошедшие с момента последнего контакта, как описано в протоколе EAP.

[0449] **Продолжительность исследования**: каждый субъект проходил 3 периода исследования: 1-дневный период скрининга/исходный период, 1-месячный период EAP и 7-месячный период последующего наблюдения после окончания EAP.

[0450] **Популяция исследования**: популяция исследования включала бессимптомных здоровых взрослых (≥ 18 лет), подростков (от ≥ 12 лет до < 18 лет) и детей (< 12 лет), которые находились в тесном контакте с первым членом семьи, о котором было известно, что он был инфицирован SARS-CoV-2 (первый случай).

[0451] Размер когорт и выборки - когорта A: в исследование было включено примерно 1980 взрослых и подростков с отрицательным результатом RT-qPCR на SARS-CoV-2 на исходном уровне. Когорта B: в исследование было включено примерно 220 взрослых и подростков с положительным результатом RT-qPCR на SARS-CoV-2 на исходном уровне. Когорта A1: в исследование было включено примерно 90 субъектов детского возраста (< 12 лет) с отрицательным результатом RT-qPCR на SARS-CoV-2 на исходном уровне. Когорта B1: в исследование было включено примерно 10 субъектов детского возраста (< 12 лет) с положительным результатом RT-qPCR на SARS-CoV-2 на исходном уровне.

[0452] Критерии включения: субъект должен был соответствовать следующим критериям, чтобы иметь право на включение в исследование:

1. взрослые субъекты в возрасте 18 лет и старше (независимо от массы тела) с подписанной формой информированного согласия, или субъекты подросткового возраста от ≥ 12 до < 18 лет, или субъекты детского возраста < 12 лет с подписанной формой согласия

несовершеннолетнего пациента (подписанной родителем/опекуном);

2. бессимптомный субъект, находящийся в бытовом контакте с человеком с положительным результатом RT-qPCR-анализа на SARS-CoV-2 (первый случай). Для включения в исследование субъекты должны быть рандомизированы в течение 96 часов после забора проб для диагностического теста на SARS-CoV-2, которые дали положительный результат в первом случае;

3. предполагается, что субъект будет проживать с членом семьи, у которого зафиксирован «первый случай», до дня 29 исследования;

4. по оценке исследователя субъект должен иметь хорошее здоровье на основании истории болезни и физического осмотра в период скрининга/исходный период, включая субъектов, которые здоровы или имеют хроническое стабильное состояние здоровья;

5. желание и готовность соблюдать график посещений в рамках исследования и проходить процедуры/оценки, связанные с исследованием;

6. предоставление информированного согласия, подписанного пациентом или законным представителем.

[0453] Критерии исключения: субъект, который удовлетворял любому из следующих критериев, был исключен из исследования:

1. раскрытый субъектом факт предшествующего положительного RT-PCR-теста на SARS-CoV-2 или положительного серологического теста на SARS-CoV-2 в любое время до скрининга;

2. субъект проживал с лицами, ранее инфицированными SARS-CoV-2 или в настоящее время проживает с лицами, инфицированными SARS-CoV-2, за исключением «первого случая», т. е. первого члена семьи, о котором стало известно, что он был инфицирован;

3. активные респираторные или нереспираторные симптомы, соответствующие COVID-19;

4. наличие в анамнезе респираторных заболеваний, по мнению исследователя, с признаками/симптомами инфекции SARS-CoV-2 в течение 6 месяцев до скрининга;

5. проживание в доме престарелых;

6. любые результаты физического осмотра и/или история любого заболевания, прием сопутствующих лекарственных средств или недавний прием живых вакцин, которые, по мнению исследователя, могут исказить результаты исследования или создать дополнительный риск для субъекта в связи с его участием в данном исследовании;

7. госпитализация в настоящее время или в прошлом (т. е. > 24 часов) по любой причине в течение 30 дней после скринингового посещения;

8. наличие в анамнезе серьезных множественных и/или тяжелых аллергий (например, на латексные перчатки) или наличие в прошлом анафилактической реакции на рецептурные или нерецептурные лекарственные средства или продукты питания. Это нужно, чтобы избежать возможного искажения результатов анализа безопасности, а не из-за какого-либо предполагаемого повышенного риска реакции у таких людей на

исследуемый продукт;

9. лечение другим исследуемым лекарственным средством в течение последних 30 дней или менее 5 периодов полужизни исследуемого лекарственного средства, в зависимости от того, какой из периодов дольше, до скринингового посещения;

10. прием исследуемой или одобренной вакцины от SARS-CoV-2;

11. прием проходящих клинические исследования или одобренных пассивных антител для профилактики инфекции SARS-CoV-2 (например, реконвалесцентной плазмы или сыворотки крови, полученной от выздоровевшего лица, моноклональных антител, гипериммунного глобулина);

12. применение гидроксихлорохина/хлорохина для профилактики/лечения SARS-CoV-2 или противовирусных препаратов для лечения SARS (например, ремдесивира) в течение 60 дней после скринингового анализа (использование гидроксихлорохина/хлорохина для других целей допускается);

13. принадлежность к команде исследования клинического участка и/или близкое родство с членом такой команды.

[0454] **Исследуемое лечение**: взрослые субъекты и субъекты подросткового возраста (≥ 12 лет) получали mAb10987 и mAb10933 1200 мг (по 600 мг каждого mAb) / п/к/однократную дозу в день 1 или соответствующий раствор п/к/однократную дозу в день 1. Субъекты детского возраста (<12 лет) получали п/к однократную дозу в день 1 по группам в зависимости от массы тела (для субъектов детского возраста < 10 кг может быть использован состав для внутримышечного введения).

[0455] Таблица 8. Группы в зависимости от массы тела, включающие субъектов детского возраста

Группа в зависимости от массы тела	mAb10987+mAb10933 п/к однократная доза в день 1	
	В общей сумме	на mAb
≥ 40 кг	1200 мг	600 мг
от ≥ 20 до < 40 кг	792 мг	396 мг
≥ 10 - < 20 кг	408 мг	204 мг
≥ 5 - < 10 кг	144 мг	72 мг
≥ 2,5 - < 5 кг	96 мг	48 мг
< 2,5 кг	48 мг	24 мг

[0456] **Конечные показатели**: основные и вторичные конечные показатели были указаны для каждой когорты, как определено ниже. Симптоматическую инфекцию SARS-CoV-2 определяли по положительному результату RT-qPCR SARS-CoV-2, полученному в центральной лаборатории в период EAP с признаками/симптомами, возникающими в течение ±14 дней после получения положительного результата RT-qPCR. Определения признаков/симптомов инфекции SARS-CoV-2 «в узком смысле» и «в широком смысле»

приведены выше. Конечные показатели относятся к субъектам, которые были серонегативными на исходном уровне (по результатам выполненного в центральной лаборатории анализа), если не указано иное.

[0457] Основные конечные показатели

Когорта A и когорта A1: негативные по результатам RT-qPCR SARS-CoV-2 на исходном уровне

Основные конечные показатели эффективности в когорте A

- доля субъектов с подтвержденной RT-qPCR инфекцией SARS-CoV-2 (бессимптомной или симптоматической) в период оценки эффективности (EAP).

Основной конечный показатель безопасности в когорте A и когорте A1

- доля субъектов со связанными с лечением нежелательными явлениями (СЛНЯ) и степень тяжести СЛНЯ.

[0458] Вторичные конечные показатели

Когорта A и когорта A1: негативные по результатам RT-qPCR SARS-CoV-2 на исходном уровне

Вторичные конечные показатели эффективности в когорте A и когорте A1

- доля субъектов с симптоматической инфекцией SARS-CoV-2 (в широком смысле), подтвержденной RT-qPCR, в период EAP;
- доля субъектов с положительными результатами RT-qPCR на SARS-CoV-2 при отсутствии признаков и симптомов (в узком смысле) в период EAP;
- доля субъектов с положительными результатами RT-qPCR на SARS-CoV-2 при отсутствии признаков и симптомов (в широком смысле) в период EAP;
- продолжительность симптоматической инфекции SARS-CoV-2 (в узком смысле) в днях с первого дня проявления первого признака или симптома до последнего дня проявления последнего признака или симптома, связанного с первым положительным RT-PCR на SARS-CoV-2 в период EAP;
- продолжительность симптоматической инфекции SARS-CoV-2 (в широком смысле) в днях с первого дня проявления первого признака или симптома до последнего дня проявления последнего признака или симптома, связанного с первым положительным RT-qPCR на SARS-CoV-2 в период EAP;
- средневзвешенное по времени выделение вирусов ($\log_{10}$ копий/мл) от первого положительного RT-qPCR на SARS-CoV-2 в образце-мазке из носоглотки (NP) (который был получен в период EAP) до визита в границах окна, включающего 22 дня после получения положительного результата теста в период EAP;
- максимальная вирусная нагрузка по данным RT-qPCR на SARS-CoV-2 в $\log_{10}$ вирусных копий в образце-мазке из NP у лиц с ≥ 1 положительным результатом RT-qPCR, который был получен в период EAP;
- площадь под кривой (AUC) выделений вируса ($\log_{10}$ копий/мл) от первого положительного результата RT-qPCR на SARS-CoV-2 в образце-мазке из NP до первого подтвержденного отрицательного результата теста, который был получен в период EAP;

● количество непосредственных обращений за медицинской помощью в центры неотложной помощи или скорой помощи в связи с инфекцией SARS-CoV-2, подтвержденной RT-qPCR, который был выполнен в период EAP;

● доля субъектов, нуждающихся в непосредственных обращениях за медицинской помощью в центры неотложной помощи или скорой помощи в связи с инфекцией SARS-CoV-2, подтвержденной RT-qPCR, который был выполнен в период EAP;

● доля субъектов, госпитализированных в связи с подтвержденной RT-qPCR инфекцией SARS-CoV-2, который был выполнен в период EAP;

● продолжительность пребывания в больнице и блоке интенсивной терапии (ICU) в днях субъектов, госпитализированных в связи с инфекцией SARS-CoV-2, подтвержденной RT-qPCR, который был выполнен в период EAP;

● количество дней, пропущенных для выполнения повседневных обязанностей, включая работу (работающие взрослые) или учебу (учащиеся), посещения детского сада или выполнения семейных обязанностей/обязательств (уход за детьми или пожилыми людьми) в связи с инфекцией SARS-CoV-2, подтвержденной RT-qPCR, который был выполнен в период EAP.

Дополнительный вторичный конечный показатель эффективности в когорте A1

● доля субъектов с инфекцией SARS-CoV-2, подтвержденной положительным результатом RT-qPCR (по данным выполненного в центральной лаборатории анализа), который был выполнен в период EAP.

Вторичные конечные показатели безопасности в когорте A и когорте A1

● доля серопозитивных субъектов (по результатам выполненного в центральной лаборатории анализа) с СЛНЯ и степени тяжести СЛНЯ;

● частота возникновения и степень тяжести симптоматической инфекции SARS-CoV-2 у серонегативных и серопозитивных субъектов (по результатам выполненного в центральной лаборатории анализа) в период EAP и период последующего наблюдения.

Конечные показатели фармакокинетики и иммуногенности в когорте A и когорте A1

● концентрации mAb10933+mAb10987 в сыворотке с течением времени и выбранные ФК-параметры у серонегативных и у серопозитивных субъектов (по результатам выполненного в центральной лаборатории анализа);

● иммуногенность, измеренная посредством антител к лекарственным средствам (ADA) и нейтрализующих антител (Nab) mAb10933+mAb10987 с течением времени у серонегативных и у серопозитивных субъектов (по результатам выполненного в центральной лаборатории анализа).

Когорта B и когорта B1: позитивные по результатам RT-qPCR SARS-CoV-2 на исходном уровне

Вторичные конечные показатели эффективности в когорте B

● доля субъектов, у которых впоследствии развились признаки и симптомы (в узком

смысле) симптоматического SARS-CoV-2 в период EAP в течение 14 и 28 дней после получения положительного результата RT-qPCR;

● доля субъектов, у которых впоследствии развились признаки и симптомы (в широком смысле) симптоматической инфекции SARS-CoV-2 в период EAP в течение 14 и 28 дней после получения положительного результата RT-qPCR;

● продолжительность симптоматической инфекции SARS-CoV-2 (в узком смысле) в днях;

● продолжительность симптоматической инфекции SARS-CoV-2 (в широком смысле) в днях;

● средневзвешенное по времени изменение относительно исходного показателя выделения вирусов (log_{10} копий/мл) в образцах-мазках из NP по день 23;

● площадь под кривой (AUC) выделения вирусов (log_{10} копий/мл) в образцах-мазках из NP до первого подтвержденного отрицательного результата теста;

● максимальное значение log_{10} копий вируса/мл в образцах-мазках из NP по данным RT-qPCR на SARS-CoV-2;

● количество непосредственных обращений за медицинской помощью в центры неотложной помощи или скорой помощи с подтвержденным положительным результатом RT-qPCR на инфекцию SARS-CoV-2;

● доля субъектов, нуждающихся в непосредственном обращении за медицинской помощью в центры неотложной помощи или скорой помощи с подтвержденным положительным результатом RT-qPCR на инфекцию SARS-CoV-2;

● доля субъектов, госпитализированных в связи с подтвержденной RT-qPCR инфекцией SARS-CoV-2;

● продолжительность пребывания субъектов, госпитализированных в связи с подтвержденной RT-qPCR инфекцией SARS-CoV-2, в больнице и ICU в днях;

● количество дней, пропущенных для выполнения повседневных обязанностей, включая работу (работающие взрослые) или учебу (учащиеся), или семейных обязанностей/обязательств (уход за детьми или пожилыми людьми) в связи с подтвержденной RT-qPCR инфекцией SARS-CoV-2.

Вторичные конечные показатели безопасности в когорте B и когорте B1

● доля субъектов со связанными с лечением нежелательными явлениями (СЛНЯ) и степени тяжести СЛНЯ у серонегативных и у серопозитивных субъектов (по результатам выполненного в центральной лаборатории анализа);

● частота возникновения симптоматической инфекции SARS-CoV-2 как критерий отслеживания ADE у серонегативных и у серопозитивных субъектов (по результатам выполненного в центральной лаборатории анализа) в период EAP и период последующего наблюдения.

Конечные показатели фармакокинетики и иммуногенности в когорте A и когорте B1

● концентрации mAb10933+mAb10987 в сыворотке с течением времени и

выбранные ФК-параметры у серонегативных и у серопозитивных субъектов (по результатам выполненного в центральной лаборатории анализа); иммуногенность, измеренная посредством антител к лекарственным средствам (ADA) и нейтрализующих антител (Nab) mAb10933+mAb10987 с течением времени у серонегативных и серопозитивных субъектов (по результатам выполненного в центральной лаборатории анализа).

[0459] Процедуры и оценки

Процедуры обеспечения эффективности

RT-qPCR-тест на SARS-CoV-2 мазков из носоглотки (выполняется в центральной лаборатории): образцы-мазки из носоглотки забирали у субъектов для определения наличия или отсутствия вируса SARS-CoV-2 и для определения относительной количественной оценки выделения вирусной РНК.

Симптомология COVID-19 (в широком и узком смысле): во время каждого запланированного или незапланированного посещения/контакта исследователь опрашивает субъекта, и/или, родителя или опекуна субъекта о нежелательных явлениях, которые возникали у субъекта с момента последнего посещения/контакта (например, в течение предыдущей недели, если посещения запланированы раз в неделю) и опрашивает его обо всех признаках и симптомах, связанных с этими нежелательными явлениями, включая дату начала, дату окончания и степень тяжести каждого из них.

Непосредственные обращения за медицинской помощью: субъектов с положительными RT-qPCR на SARS-CoV-2 и/или их родителей/опекунов (в соответствующих случаях) опрашивали на предмет любых непосредственных обращений за медицинской помощью, посещений центра неотложной помощи (ED), центра скорой помощи (UCC) или госпитализаций в связи с SARS-CoV-2. Оценка непосредственных обращений за медицинской помощью в центры неотложной помощи (ED), центры скорой помощи (UCC) или оценка госпитализаций выполнялась с того момента, когда у субъекта впервые был получен положительный RT-qPCR на SARS-CoV-2 или с того момента, когда у него появились симптомы, предположительно являющиеся симптомами COVID-19 (что впоследствии было подтверждено положительными результатами RT-qPCR-), и до тех пор, пока у субъекта не было получено 2 отрицательных теста, ИЛИ пока у него не разрешились симптомы COVID-19 (более длинный период), или до посещения в конце исследования.

Оценка неисполнения обязанностей: субъектов с положительными RT-qPCR на SARS-CoV-2 в период EAP и/или их родителей/опекунов опрашивали на предмет какого-либо неисполнения обязанностей в связи с инфекцией SARS-CoV-2. Данные включали сведения о неисполнении обязанностей, определяемые как количество дней, пропущенных для выполнения повседневных обязанностей, включая работу (работающие взрослые) или учебу (учащиеся), посещения детского сада или выполнения семейных обязанностей/обязательств (уход за детьми или пожилыми людьми), в связи с COVID-19.

Процедуры обеспечения безопасности

Целевое медицинское обследование и определение показателей жизненно важных

функций: целевое медицинское обследование и определение показателей жизненно важных функций включали измерения температуры, артериального давления (измерялось после нахождения субъекта в состоянии покоя в течение по меньшей мере 5 минут и могло осуществляться в сидячем положении или в положении лежа на спине), частоты пульса и частоты дыхания, а также обследование ротоглотки, кожи, сердца, легких и любой другой системы (систем) в зависимости от каких-либо жалоб или проблем, изложенных субъектами.

Лабораторные анализы: забор и анализ проб для биохимического анализа крови, общего анализа крови и мочи. Все женщины с репродуктивным потенциалом проходили тест на беременность в исследовательском центре, а все положительные тесты на беременность подтверждались анализами тестов на беременность, которые проводились в центральной лаборатории.

Другие процедуры

Измерения концентрации лекарственного средства и иммуногенности: частая выборка и выборочный забор проб для измерения концентрации лекарственного средства проводились у подмножеств субъектов. Пробы для оценки антител к лекарственному средству (ADA) забирали в различные моменты времени на протяжении исследования.

Серологические анализы на эндогенные антитела к SARS-CoV-2: чтобы оценить влияние исходного гуморального иммунитета/образование антител к SARS-CoV-2 на эффективность применения mAb10933+mAb10987 для профилактики инфекции SARS-CoV-2, на исходном уровне измеряли антитела к SARS-CoV-2 в сыворотке, в том числе проводили анализы, способные без ограничений обнаруживать антитела к S-белку и/или N-белку, и/или анализы на нейтрализацию. Пробы забирали у взрослых субъектов и субъектов детского возраста (< 18 лет).

Пробы на фармакодинамические показатели/биомаркеры и пробы сыворотки/плазмы для исследования: пробы для оценки фармакодинамических показателей и поискового исследования забирали у взрослых субъектов и субъектов подросткового возраста.

Фармакогеномный анализ (необязательно): взрослые субъекты и субъекты подросткового возраста могут участвовать в необязательном геномным подыссследовании (требуется получить отдельное информированное согласие). Для данного подыссследования забирали образец крови для анализа на РНК и ДНК.

[0460] Статистический план

Анализ основных показателей эффективности (когорта A) - основной конечный показатель эффективности анализируется в группе FAS-A. Чтобы учесть корреляцию между субъектами из одной семьи и контролировать связанную с этим дисперсию ошибки 1-го типа, была использована обобщенная линейная модель для оценки коэффициента несогласия между экспериментальными группами с использованием обобщенного оценочного уравнения (GEE). Эта модель рассчитывала единый коэффициент корреляции для всех членов семьи.

[0461] Считалось, что субъект имел положительный результат RT-qPCR, если любой из их результатов был положительным. В противном случае их результаты считались отрицательными. Если инфекционный статус субъекта не удавалось определить из-за отсутствия каких-либо результатов RT-qPCR, для первого анализа применяли следующие правила. Если после исходного времени отсутствовали все результаты RT-qPCR, то этот субъект считался имеющим положительный результат RT-qPCR. Если субъект имел по меньшей мере 1 признак и симптом COVID-19 (в узком смысле) в пределах ±14 дней от запланированного визита при отсутствии результатов RT-qPCR, этот субъект считался имеющим положительный результат RT-qPCR.

Анализ безопасности - данные по безопасности и переносимости были обобщены в таблице связанных с лечением нежелательных явлений (СЛНЯ).

[0462] **Результаты** - был проведен исследовательский анализ первых 409 субъектов, включенных в исследование, которые были рандомизированы для пассивной вакцинации mAb10933 и mAb10987 (в совокупности именуемые в данном документе как REGEN-COV™) (1200 мг посредством подкожных инъекций) или плацебо. Эти 409 подходящих для оценки участников, которые были включены в исследование на его начальной стадии, не имели COVID-19 на исходном уровне и были «серонегативными», что означает, что в их крови отсутствовали антитела к SARS-CoV-2. Индивидуумы имели право на включение в исследование при наличии у них какого-либо члена семьи с COVID-19. Участники еженедельно проходили тестирование посредством забора мазков из носоглотки. Результаты подтвердили способность REGEN-COV предотвращать бессимптомные и симптоматические инфекции COVID-19, что является основным конечным показателем.

[0463] Предварительные результаты:

● пассивная вакцинация REGEN-COV™ приводила к 100%-му предотвращению RT-PCR-положительной симптоматической инфекции (8/223 в группе плацебо по сравнению с 0/186 в группе REGEN-COV™; коэффициент несогласия 0,00 (доверительный интервал 0,00, 0,69)) и снижению на 48% общей частоты инфекций (симптоматических и бессимптомных) (23/223 в группе плацебо по сравнению с 10/186 в группе REGEN-COV™; коэффициент несогласия 0,49 (доверительный интервал 0,20, 1,12) (см. таблицу 9 ниже).

[0464] Таблица 9. Предварительные результаты

Конечный показатель	**Плацебо n/N (%)**	**REGEN-COV (1200 мг п/к) n/N (%)**	**Коэффициент несогласия**	**Доверительный интервал 95%**
ПЦР+все инфекции (все типы мазков)	23/223 (10,3%)	10/186 (5,4%)	0,49	0,20, 1,12

ПЦР+все инфекции (Только мазок из NP)	21/212 (9,9%)	9/179 (5,0%)	Н/О	Н/О
Симптоматическая инфекция, «в широком смысле»	8/223 (3,6%)	0/186 (0%)	0,00	0,00, 0,69
Симптоматическая инфекция, «в значении CDC»	7/223 (3,1%)	0/186 (0%)	Н/О	Н/О
Симптоматическая инфекция, «в узком смысле»	5/223 (2,2%)	0/186 (0%)	Н/О	Н/О
ПЦР+ при высокой вирусной нагрузке (> 10^6 копий/мл)	12/212 (5,7%)	0/179 (0%)	0,00	0,00, 0,41
ПЦР+ при высокой вирусной нагрузке (> 10^4 копий/мл)	13/212 (6,1%)	0/179 (0%)	0,00	0,00, 0,37
ПЦР+ при высокой вирусной нагрузке (> 10^3 копий/мл)	19/212 (9,0%)	8/179 (4,5%)	0,48	0,18, 1,17

Н/О: Не определялось

● В случае терапии REGEN-COV™ возникало более низкое количество инфекций, причем все из них были бессимптомными, с пониженными уровнями пиковой вирусной нагрузки и короткой продолжительностью выделения вирусов.

○ Инфекции, возникавшие в группе плацебо, в среднем характеризовались более чем в 100 раз более высокой пиковой вирусной нагрузкой.

○ Инфекции в группе, получавшей REGEN-COV™, длились не более 1 недели, тогда как в группе плацебо приблизительно в 40% случаев инфекции длились 3-4 недели (**ФИГ. 30**).

○ В группе, получавшей REGEN-COV™, ни при одной из инфекций не было высоких вирусных нагрузок (> 10^4 копий/мл), а в инфицированной группе плацебо их число составляло 62% (1321 в группе плацебо по сравнению с 0/9 в группе REGEN-COV™).

○ Получение REGEN-COV™ связывают с уменьшением общего числа инфекционных заболеваний и полным отсутствием инфекционных заболеваний с высокой вирусной нагрузкой (> 10^4) у включенных в исследование субъектов.

■ Уровень RT-qPCR во время инфекции снижался между группами плацебо и REGEN-COV™ (см. таблицу 10 ниже).

[0465] Таблица 10. Уровень RT-qPCT

Уровень RT-qPCT во время инфицирования (только у субъектов, у которых забирали мазки NP)	**Плацебо n/N (%)**	**REGEN-COV (1200 мг п/к) n/N (%)**
qPCR (все)	21/212 (9,9%)	9/179 (5,0%)
qPCR > 10^3	19/212 (9,0%)	8/179 (4,5%)
qPCR > 10^4	13/212 (6,1%)	0/179 (0%)
qPCR > 10^5	12/212 (5,7%)	0/179 (0%)

● Получение REGEN-COV™ связывали с более низкой тяжестью болезни:

○ уменьшение общей продолжительности выделения вирусов (44 недели для группы плацебо по сравнению с 9 неделями для группы REGEN-COV™);

○ уменьшение общей продолжительности высокого выделения вирусов (> 10^4 копий/мл) (22 недели для группы плацебо по сравнению с 0 недель для группы REGEN-COV™);

○ уменьшение общей продолжительности симптоматической инфекции (21 неделя для группы плацебо по сравнению с 0 недель для группы REGEN-COV™).

● Субъекты хорошо переносили REGEN-COV™, доли участников, испытавших по меньшей мере одно серьезное нежелательное явление, были схожими: в группе плацебо 4/286 и в группе REGEN-COV™ 3/267. Ни одно из них не было признано связанным с исследуемым лечением. Данные по реакциям в месте инъекции были схожими: в группе плацебо 1,4%; в группе REGEN-COV™ 2,6%.

[0466] Среди первых 409 участников приблизительно 49% были испанцами и 13% были афроамериканцами. Средний возраст участников составлял 43 года, приблизительно 46% были мужчинами и 54% были женщинами.

[0467] **Результаты. Исследование профилактической терапии фазы 3 (2069A) -** в этом исследовании было продемонстрировало, что подкожное введение REGEN-COV (касиривимаб с имдевимабом) приводит к снижению риска симптоматических инфекций SARS-CoV-2 на 81,4% (**ФИГ. 72**). REGEN-COV начинает действовать быстро и уже в первую неделю предотвращает возникновение симптоматической инфекции на 72%, а в последующие недели этот показатель повышается до 93%. Среди индивидуумов, у которых все же возникли симптоматические инфекции, у тех, кто получал REGEN-COV, процесс выведения вируса протекал быстрее и продолжительность симптомов была заметно меньше (получение REGEN-COV приводило к снижению общей длительности сохранения симптомов в неделях на 93,1%, что соответствует снижению общей длительности сохранения симптомов на одного участника с симптоматической инфекцией на 2 недели). Относительное снижение риска возникновения любой инфекции (симптоматической или

бессимптомной) при получении REGEN-COV составило 66,4%, а снижение общей продолжительности любой инфекции в неделях при получении REGEN-COV составило 82,3%, что соответствует снижению средней продолжительности любой инфекции на одного инфицированного участника приблизительно на 1 неделю. Относительное снижение риска возникновения инфекции с высокой вирусной нагрузкой при получении REGEN-COV составляло 85,8%. Снижение общей продолжительности инфекции с высокой вирусной нагрузкой в неделях при получении REGEN-COV составляло 89,6%, что соответствует среднему снижению продолжительности инфекции с высокой вирусной нагрузкой на одного инфицированного участника приблизительно на 6 дней.

[0468] Это исследование подтвердило соответствие установленным в нем первичному и ключевым вторичным конечным показателям, продемонстрировав, что получение REGEN-COV снижало риск симптоматических инфекций на 81% у тех, кто не был инфицирован на момент включения в исследование. В частности, в фазе 3, двойном слепом с контролем по плацебо исследовании, оценивали влияние REGEN-COV на индивидуумов без каких-либо симптомов COVID-19, которые проживали в той же семье, что и субъект, получивший положительный результат теста на SARS-CoV-2 в течение предшествующих 4 дней. В исследование были включены 1505 человек, которые не были инфицированы SARS-COV-2 на исходном уровне и получили либо 1 дозу REGEN-COV (1200 мг), либо плацебо, введенные в форме подкожных инъекций.

[0469] Данные свидетельствуют о том, что REGEN-COV, который сохраняет свою активность против новых вариантов COVID-19, можно применять в дополнении к широко распространенным стратегиям вакцинации, особенно для лиц с высоким риском инфицирования. Несмотря на стандартные меры предосторожности, направленные на снижение передачи инфекции, почти у 10% людей, проживающих с инфицированным человеком, развивались симптоматические инфекции, если они не получали REGEN-COV. Удобное подкожное введение REGEN-COV могло бы способствовать установлению контроля над вспышками в условиях высокого риска, где люди еще не были вакцинированы, включая отдельные домохозяйства и места группового проживания. Более того, остается значительное количество людей, которые не вакцинированы и нуждаются в немедленной защите из-за высокого риска инфицирования на поздней стадии, на которой традиционные вакцины не могут быть использованы. Данные, представленные в настоящем исследовании, показывают, что в этих условиях REGEN-COV может быть чрезвычайно эффективным. Кроме того, будет много людей, которые могут не реагировать на вакцины, например люди с иммунной недостаточностью, включая людей, имеющих трансплантаты солидных органов и получающих связанное с этим лечение, а также людей с некоторыми видами рака и иммунными заболеваниями. Быстрая защита, обеспечиваемая REGEN-COV, а также возможность его применения для хронической профилактики также позволяют предложить важное решение в данной области.

[0470] Таблица 11. Обзор. Основные результаты исследования профилактической терапии фазы 3 у субъектов с симптоматическими инфекциями

SARS-CoV-2[1]

	REGEN-COV (однократная доза 1200 мг)	**Плацебо**
	n=753	n=752
Риск симптоматических инфекций SARS-CoV-2		
На день 29 (основной конечный показатель)		
Снижение риска	81% (p < 0,0001)	
Число пациентов, у которых возникли явления	11 (2%)	59 (9%)
В течение 1 недели		
Снижение риска	72% (p=0,0002)	
Число пациентов, у которых возникли явления	9 (1,2%)	32 (4,3%)
После 1 недели		
Снижение риска	93% (p < 0,0001)	
Число пациентов, у которых возникли явления	2 (0,3%)	27 (3,6%)
Симптомы и вирусная нагрузка		
Всего недель с симптомами		
Снижение риска	93% (p < 0,0001)	
Общее число недель	13	188
Число недель с симптомами (в среднем) у симптоматических пациентов	1	3
Всего недель с высокой вирусной нагрузкой (> 10^4 копий/мл)		
Снижение риска	90% (p < 0,0001)	
Общее число недель	14	136
Число недель с высокой вирусной нагрузкой (в среднем) у субъектов с положительными результатами qPCR	0,4	1,3

1. На основании популяции модифицированной группы полного анализа, в которую были включены все рандомизированные субъекты с отрицательным результатом RT-qPCR-теста на SARS-CoV-2 и отрицательным результатом теста на антитела к SARS-CoV-2 при

рандомизации

[0471] Таблица 12. Подробные сведения об основном и вторичных конечных показателях эффективности*

	Плацебо (n=752)	**REGEN-COV 1200 мг п/к (n=753)**
Доля участников с симптоматической подтвержденной RT-qPCR инфекцией SARS-CoV-2 (в широком смысле)†		
n/N (%)	59/752 (7,8)	11/753 (1,5)
Относительное снижение риска	-	81,4%
Коэффициент несогласия (ДИ 95%)	-	0,17 (0,09, 0,33)
P-значение¶	-	< 0,0001
Доля участников с вирусной нагрузкой > 10^4 копий/мл‡		
n/N (%)	85/749 (11,3)	12/745 (1,6)
Относительное снижение риска	-	85,8%
Коэффициент несогласия (ДИ 95%)	-	0,13 (0,07, 0,24)
P-значение¶	-	< 0,0001
Продолжительность симптоматической подтвержденной RT-qPCR инфекции SARS-CoV-2 (в широком смысле) в неделях		
Общая продолжительность в неделях	187,7	12,9
Общая продолжительность (недели) на 1000 участников	249,6	17,1
Снижение‖	-	93,1%
P-значение§	-	< 0,0001
Средняя (СО) продолжительность симптоматической инфекции на одного симптоматического участника, недель	3,2 (2,68)	1,2 (0,99)
Продолжительность инфекции с высокой вирусной нагрузкой в неделях (> 10^4 копии/мл)		
Общая продолжительность в неделях	136,0	14,0
Общая продолжительность (недели) на 1000	181,6	18,8

участников		
Снижение‖	-	89,6%
P-значение§	-	< 0,0001
Средняя (СО) продолжительность высокой вирусной нагрузки на одного инфицированного участника, недель	1,3 (0,87)	0,4 (0,60)
Продолжительность подтвержденной RT-qPCR инфекции SARS-CoV-2 (симптоматической или бессимптомной) в неделях		
Общая продолжительность в неделях	231,0	41,0
Общая продолжительность (недели) на 1000 участников	307,2	54,4
Снижение‖	-	82,3%
P-значение§	-	< 0,0001
Средняя (СО) продолжительность любой инфекции на одного участника, недель	2,2 (1,07)	1,1 (0,42)
Доля участников с любой подтвержденной RT-qPCR инфекцией SARS-CoV-2 (симптоматической или бессимптомной) в неделях		
n/N (%)	107/752 (14,2)	36/753 (4,8)
Относительное снижение риска	-	66,4%
Коэффициент несогласия (ДИ 95%)	-	0,31 (0,21, 0,46)
P-значение	-	< 0,0001

*Ключевые вторичные конечные показатели, представленные в порядке иерархической последовательности тестирования

†Основной конечный показатель

‡Для конечных показателей вирусной нагрузки n=749 (плацебо) и n=745 (REGEN-COV 1200 мг п/к).

§На основании стратифицированного критерия суммы рангов Уилкоксона (критерия ван Элтерена), где в качестве страт выбраны области (в пределах США по сравнению с областями за пределами США) и возрастная группа (от 12 до < 50 лет и ≥ 50 лет).

‖На основании числа недель, нормализованных на 1000 участников.

п/к - подкожно; СО - стандартное отклонение.

[0472] Нежелательные явления (НЯ) возникали у 20% (n=265) участников, получавших REGEN-COV, и у 29% (n=379) участников, получавших плацебо, а серьезные

НЯ происходили у 1% (n=10) участников, получавших REGEN-COV, и 1% (n=15) участников, получавших плацебо. В связи с COVID-19 были госпитализированы или посещали отделения неотложной помощи 0 участников, получавших REGEN-COV и 4 участника, получавших плацебо. Ни один из участников из любой группы не был досрочно исключен из исследования из-за НЯ, и ни один из случаев смерти в ходе исследования (2 человека, получавших REGEN-COV, 2 человека, получавших плацебо) не был связан с COVID-19 или исследуемым лекарственным средством.

[0473] Таблица 13. Связанные с лечением нежелательные явления, возникшие у ≥ 2% участников в период от начала до конца периода исследования

Предпочтительный термин, n (%)	**Плацебо (n=1306)**	**REGEN-COV 1200 мг п/к (n=1311)**
COVID-19	112 (8,6)	15 (1,1)
Бессимптомный COVID-19	108 (8,3)	54 (4,1)
Головная боль	46 (3,5)	24 (1,8)
Реакция в месте инъекции	19 (1,5)	55 (4,2)

п/к - подкожно.

[0474] У всех участников, претендовавших на участие в совместной программе REGEN-COV Regeneron/NIAID, должны были отсутствовать любые симптомы COVID-19 (они должны быть бессимптомными), и они должны были проживать в той же семье, что и человек, у которого был получен положительный результат на SARS-CoV-2 в течение предшествующих 4 дней. Все участники на исходном уровне проходили тестирование на SARS-CoV-2 с использованием RT-qPCR-теста мазков из носоглотки Участников с отрицательным результатом теста объединяли с участниками исследования профилактической терапии фазы 3 (2069A), а участников с положительным результатом теста объединяли с участниками исследования лечения фазы 3 (2069B), как обсуждается ниже.

[0475] Затем всех участников рандомизировали (1 : 1) на группы, получавшие 1 дозу REGEN-COV (1200 мг) или плацебо, которую вводили посредством 4 п/к инъекций. Среди участников, включенных в исследование, 31% были латиноамериканцами/испанцами, а 9% были чернокожими/афроамериканцами. Всего 31% участников имели по меньшей мере один известный фактор, из-за которого они попадали в группу высокого риска развития тяжелых форм COVID-19, как определено в информационном бюллетене по REGEN-COV. Кроме того, 33% страдали ожирением, а у 38% возраст составлял ³50 лет (медианный возраст: 43 года; диапазон: 12-92 года).

[0476] Расширенные <u>результаты: терапевтическое исследование фазы 3 у недавно инфицированных бессимптомных пациентов (2069B)</u> - это исследование продемонстрировало существенное снижение развития симптоматического COVID-19. Результаты этого второго исследования фазы 3 оценивали недавно инфицированных

бессимптомных пациентов, которым подкожно (п/к) вводили REGEN-COV™ (касиривимаб с имдевимабом), 1200 мг. REGEN-COV снижал общий риск развития до симптоматического COVID-19 на 31% (основной конечный показатель) и на 75% после третьего дня. В исследовании также продемонстрировано, что REGEN-COV сокращает продолжительность сохранения симптомов и заметно снижает уровни вирусной нагрузки. Это исследование проводили совместно с Национальным институтом аллергии и инфекционных заболеваний (NIAID), входящим в Национальные институты здравоохранения (NIH). В исследование было включено 207 человек без каких-либо симптомов COVID-19 с положительным тестом на SARS-COV-2 на исходном уровне, они были рандомизированы по группам, получавшим 1 дозу REGEN-COV (1200 мг) или плацебо.

[0477] Поскольку передача COVID-19 часто происходит среди людей, которые еще не имеют симптомов, результаты данного исследования показали, что REGEN-COV можно применять к таким пациентам посредством более удобного подкожного введения.

[0478] Это второе исследование фазы 3 подтвердило соответствие первичным и ключевым вторичным конечным показателям. Помимо снижения риска симптоматических инфекций, общая продолжительность (в неделях) сохранения симптомов у пациентов, получавших лечение REGEN-COV, было почти в два раза (на 45%) меньше, а вирусная нагрузка была снижена более чем на 90%. Исследователи также обнаружили, что ни одному из участников, получавших REGEN-COV, не потребовалась госпитализация или посещение кабинета неотложной помощи в связи с COVID-19, по сравнению с 6 участниками из в группы плацебо. Лечение посредством введения 1200 мг REGEN-COV подкожно (п/к) привело к относительному снижению на 31,5% риска прогрессирования от бессимптомной до симптоматической инфекции за период оценки эффективности (29/100 [29,0%] по сравнению с 44/104 [42,3%] для плацебо; p=0,0380), при этом более выраженный эффект наступал через 3 дня или более после введения REGEN-COV (относительное снижение риска на 76,4%) (**ФИГ. 73**). Среди 73 человек, у которых симптоматическая инфекция проявилась в результате бытовых контактов, продолжительность (в неделях) сохранения симптомов была сниженной на 45,3% (на 1000 участников) в группе, принимавшей REGEN-COV, по сравнению с группой, принимавшей плацебо; это соответствовало сокращению продолжительности сохранения симптомов в среднем приблизительно на 1 неделю на одного симптоматического участника. Число недель с высокой вирусной нагрузкой сократилось на 39,7%, что соответствует сокращению приблизительно на 2 дня на одного участника. В группе плацебо доля участников, имевших $\geq$ 1 связанного с лечением нежелательного явления, была более высокой по сравнению с участниками группы REGEN-COV, что согласуется с более высоким числом связанных с COVID-19 явлений в группе, получавшей плацебо.

[0479] Данные основаны на результатах, описанных в примерах 2 и 7, среди негоспитализированных пациентов с COVID-19. Исследование исходов фазы 3 у амбулаторных симптоматических пациентов из группы высокого риска показало, что

REGEN-COV (2400 мг и 1200 мг, вводимый внутривенно [в/в]) снижает число госпитализаций или смертей на 70% (пример 2). Вирусологическое исследование фазы 2 у пациентов из группы низкого риска показало, что все исследуемые дозы REGEN-COV имели схожую эффективность в быстром снижении вирусной нагрузки (в/в: 2400 мг, 1200 мг, 600 мг и 300 мг; п/к: 1200 мг и 600 мг) (пример 7).

[0480] Эти данные фазы 3 обеспечивают дополнительные доказательства того, что REGEN-COV, на этот раз вводимый бессимптомным пациентам посредством удобных инъекций, может изменить течение инфекции COVID-19 у негоспитализированных пациентов и предотвратить появление симптомов у бессимптомных пациентов, а также быстро снизить у них вирусную нагрузку.

[0481] Таблица 14. Сводная информация по первичным и ключевым вторичным показателям эффективности

	Плацебо (N=104)	**REGEN-COV 1200 мг п/к (N=100)**
Участники, у которых впоследствии появляются признаки и симптомы (в широком смысле) в течение 14 дней после получения положительного результата RT-qPCR на исходном уровне или в период EAP*		
n (%)	44 (42,3)	29 (29,0)
Относительное снижение риска (в общей сумме)	-	31,4%
Коэффициент несогласия (ДИ 95%)	-	0,54 (0,30-0,97)
P-значение†	-	0,0380
Относительное снижение риска после дня 3 (только дни 4-29) o	-	75%
P-значение†	-	0,0014
n (%)	5 (7%)	22 (27%)
Продолжительность симптоматической инфекции SARS-CoV-2 в неделях (в широком смысле) в течение 14 дней после получения положительного результата RT-qPCR на исходном уровне или в период EAP‡		
Всего недель	170,3	89,6
Всего недель на 1000 участников	1637,4	895,7

Восстановление	-	45,3%
P-значение§	-	0,0273
Число недель на одного симптоматического участника, среднее (СО)	3,9 (4,5)	3,1 (4,1)
Число недель на одного участника, среднее (СО)	1,6 (3,5)	0,9 (2,6)
Число недель с высокой вирусной нагрузкой (> 4 log_{10} копий/мл) в образцах-мазках из NP в период EAP‡		
Всего недель	82	48
Всего недель на 1000 участников	811,9	489,8
Восстановление	-	39,7%
P-значение§	-	0,0010
Число недель на одного участника, среднее (СО)	0,8 (0,8)	0,5 (0,7)
Число госпитализаций или посещений отделения неотложной помощи в связи с COVID-19[X]		
Снижение риска	-	100%
Номинальное p-значение	-	0,029
Число пациентов с явлениями (%)	0 (0%)	6 (6%)

* Основной конечный показатель.

† На основании модели логистической регрессии, скорректированной по области (в пределах США по сравнению с областями за пределами США) и возрастной группе (от 12 до < 50 лет по сравнению с ≥ 50 лет).

‡ Ключевые вторичные конечные показатели, представленные в порядке иерархической последовательности тестирования.

§ На основании стратифицированного критерия суммы рангов Уилкоксона (критерия ван Элтерена), где в качестве страт выбраны области (в пределах США по сравнению с областями за пределами США) и возрастная группа (от 12 до < 50 лет по сравнению с ≥ 50 лет).

ДИ - доверительный интервал; EAP - период оценки эффективности; NP - мазок из носоглотки; RT-qPCR - количественная полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией; п/к - подкожно, СО - стандартное отклонение.

[O] Не включает результаты в дни 1-3, когда явления были схожими между экспериментальными группами

[X] Не является частью статистической иерархии, поэтому p-значение представляет собой номинальную величину

[0482] Нежелательные явления (НЯ) возникали у 33% (n=52) пациентов, получавших REGEN-COV, и у 48% (n=75) пациентов, получавших плацебо, а серьезные НЯ происходили у 0% (n=0) пациентов, получавших REGEN-COV, и 3% (n=4) пациентов, получавших плацебо. Ни один из пациентов из любой группы не был досрочно исключен из исследования из-за НЯ, также не было ни одного случая смерти.

[0483] Таблица 15. Обзор связанных с лечением нежелательных явлений за общий период исследования

n (%)	Плацебо (N=156)	REGEN-COV 1200 мг п/к (N=155)
СЛНЯ	109	67
СЛНЯ, не связанные с COVID-19	42	26
СЛНЯ ≥ 3 степени	5	1
Серьезные СЛНЯ	4	0
НЯОИ*	0	0
СЛНЯ, приведшие к отмене исследуемого лекарственного средства	0	0
СЛНЯ, приведшие к смерти	0	0
Участники с ≥ 1 СЛНЯ	75 (48,1)	52 (33,5)
Участники с ≥ 1 СЛНЯ, не связанными с COVID-19	25 (16,0)	17 (11,0)
Участники с ≥ 3СЛНЯ ≥ 1 степени	4 (2,6)	1 (0,6)
Участники с ≥ 1 серьезным СЛНЯ	4 (2,6)	0
Участники с ≥ 1 НЯОИ *	0	0
Участники с ≥ 1 СЛНЯ, приведшим к отмене исследуемого лекарственного средства	0	0
Участники с ≥ 1 СЛНЯ, приведшим к смерти	0	0

* Реакция в месте инъекции или реакция гиперчувствительности ≥ 3 степени.

НЯОИ - нежелательные явления, представляющие особый интерес; п/к - подкожно; СЛНЯ - связанное с лечением нежелательное явление

[0484] У всех участников, претендовавших на участие в этом клиническом исследовании, должны были отсутствовать любые симптомы COVID-19 (они должны быть бессимптомными), и они должны были проживать в той же семье, что и человек, у которого был получен положительный результат на SARS-CoV-2 в течение предшествующих 4 дней. Все участники на исходном уровне проходили тестирование на SARS-CoV-2 с использованием RT-qPCR-теста мазков из носоглотки Участников с отрицательным результатом теста объединяли с участниками исследования профилактической терапии фазы 3 (2069A), как обсуждается выше, а участников с положительным результатом теста

объединяли с участниками терапевтического исследования фазы 3 (2069B).

[0485] Затем всех участников рандомизировали (1 : 1) на группы, получавшие 1 дозу REGEN-COV (1200 мг) или плацебо, которую вводили посредством 4 п/к инъекций. Среди участников, включенных в исследование, 35% были латиноамериканцами/испанцами, а 5% были чернокожими/афроамериканцами. Всего 32% человек имели по меньшей мере 1 известный фактор, из-за которого они попадали в группу высокого риска развития тяжелых форм COVID-19, как определено в информационном бюллетене по REGEN-COV. Кроме того, 32% страдали ожирением, а у 34% возраст составлял ≥50 лет (медианный возраст: 41 год; диапазон: 12-87 лет).

[0486] Результаты этих двух испытаний фазы 3 (2069A и 2069 B) также показаны на **ФИГ. 59, ФИГ. 60, ФИГ. 61, ФИГ. 62, ФИГ. 63, ФИГ. 64, ФИГ. 65, ФИГ. 66, ФИГ. 67, ФИГ. 68, ФИГ. 69, ФИГ. 70 и ФИГ. 71**.

Пример 5. Эффективность антител к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 у инфицированных SARS-CoV-2 макак-резусов и золотистых хомячков

[0487] Поскольку животные модели COVID-19 все еще активно развиваются, ни одна модель не стала более актуальной для заболевания людей. Действительно, ввиду разнообразных проявлений COVID-19 у людей может потребоваться несколько животных моделей для имитации различных условий заражения человека SARS-CoV-2. В следующих исследованиях использовались две разные модели, которые охватывают различную патологию инфекции SARS-CoV-2. Модель макаки-резуса широко используется для оценки эффективности терапевтических лекарственных средств и вакцин и демонстрирует преходящее легкое течение болезни. Напротив, в модели золотистого хомячка проявляется гораздо более тяжелая форма заболевания, сопровождающаяся выраженной патологией легких. Оценка эффективности антител к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 в обеих этих моделях позволяет сравнить эффективность антител при различных условиях заболеваний, чтобы более всесторонне понять механизмы, с помощью которых терапии с применением антител могут ограничивать вирусную нагрузку и патологию у инфицированных индивидуумов.

[0488] В исследованиях, описанных в данном примере, антитела к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2, вводимые животным, представляли собой комбинацию терапевтических лекарственных средств, состоящую из двух сильнодействующих нейтрализующих антител (mAb10987+mAb10933) и нацеленную на неперекрывающиеся остатки на шиповидном белке SARS-CoV-2. При этом использовались следующие анализы и методы.

[0489] (I) Количественный RT-PCR-анализ на РНК SARS-CoV-2. Количества копий РНК на мл биологической жидкости или на грамм ткани определяли с использованием qRT-PCR-анализа. Используемые в qRT-PCR-анализе праймеры и зонд специально предназначены для амплификации и связывания с консервативной областью гена нуклеокапсида коронавируса. Сигнал сравнивали с известной стандартной кривой и рассчитывали количество копий на мл. Для проведения qRT-PCR-анализа вирусную РНК

сначала выделяли из назального смыва с использованием набор реагентов Qiagen MinElute Virus Spin Kit (кат. № 57704). Из тканей ее экстрагировали с использованием реагента RNA-STAT 60 (Tel-test «B»)/хлороформа, осаждали и ресуспендировали в воде, не содержащей РНКазы. Для получения контрольного образца для реакции амплификации из применимого маточного раствора SARS-CoV-2 выделяли РНК с использованием той же процедуры. qPCR-анализ проводили с помощью детектора Applied Biosystems 7500 Sequence и амплифицировали с использованием следующей программы: 48 °C в течение 30 минут, 95 °C в течение 10 минут, затем 40 циклов, состоящих из 95 °C в течение 15 секунд и 55 °C в течение 1 минуты. Число копий РНК на мл рассчитывали путем экстраполяции из стандартной кривой и умножения на величину, обратную объему экстракции 0,2 мл. Это дало практический диапазон от 50 до 5×10^8 копий РНК на мл для назальных смывов или на грамм ткани.

Последовательности праймеров/зонда:

2019-nCoV_N1-F: 5'-GAC CCC AAA ATC AGC GAA AT-3' (SEQ ID NO: 63);

2019-nCoV_N1-R: 5'-TCT GGT TAC TGC CAG TTG AAT CTG-3' (SEQ ID NO: 64);

2019-nCoV_N1-P: 5'-FAM-ACC CCG CAT TAC GTT TGG ACC-BHQ1-3' (SEQ ID NO: 65).

[0490] (II) Количественный RT-PCR-анализ на субгеномную РНК SARS-CoV-2. Субгеномную мРНК гена E SARS-CoV-2 (егРНК или сгмРНК) оценивали посредством RT-PCR с использованием праймеров и зондов, известных в данной области техники. Вкратце, чтобы получить стандартную кривую гена E SARS-CoV-2, егРНК клонировали в плазмиду экспрессии pcDNA3.1; эту вставку транскрибировали с использованием набора AmpliCap-Max T7 High Yield MessageMaker Kit (Cellscript) с получением РНК для стандартов. Перед RT-PCR пробы, взятые у зараженных животных, или стандарты, подвергали обратному транскрибированию с использованием набора Superscript III VILO (Invitrogen) в соответствии с инструкциями изготовителя. Анализ экспрессии генов Taqman (ThermoFisher Scientific) был разработан с использованием последовательностей, нацеленных на ген E sgRNA20. Реакции проводили на системе для ПЦР в реальном времени QuantStudio™ 6 и 7 Flex Real-Time PCR System (Applied Biosystems) в соответствии с инструкциями изготовителя. Для расчета егРНК в копиях на мл или на мазок использовали стандартные кривые; чувствительность количественного анализа составляла 50 копий на мл или на мазок. Это дало практический диапазон от 50 до 5×10^7 копий РНК на мл для назальных смывов; для тканей вирусные нагрузки приведены на грамм ткани.

Праймеры для субгеномной РНК:

SG-F: CGATCTTGTAGATCTGTTCCTCAAACGAAC (SEQ ID NO: 66);

SG-R: ATATTGCAGCAGTACGCACACACA (SEQ ID NO: 67);

ЗОНД: FAM-ACACTAGCCATCCTTACTGCGCTTCG-BHQ (SEQ ID NO: 68).

[0491] ***(III) Клетки и вирус.*** Клетки VERO E6 (VERO C1008, кат. № NR-596, ресурсы BEI) выращивали в модифицированной по способу Дульбекко среде (DMEM; Gibco) с 10%-й инактивированной теплом эмбриональной бычьей сывороткой (FBS Gibco)

при 37 °C с 5% CO_2. Изолят SARS-CoV-2 USA-WA1/2020 (BEI resources NR-52281, номер в базе данных GenBank MN985325.1) использовали для получения исходного материала для животных. Был получен и размножен четвертый пассаж клеточной культуры (P4) SARS-CoV-2. Исходный вирус четвертого пассажа клеточной культуры (P4), полученный из BEI, пересеивали один раз для получения маточного материала путем инфицирования клеток Vero E6 с кратностью инфицирования (MOI) приблизительно 0,001 в DMEM, содержащем 2% FBS; надосадочную жидкость зараженных вирусом клеточных культур собирали через 3 дня после инфицирования. Штамм P5 использовали для генерирования исходного материала путем инфицирования клеток Vero E6 с MOI 0,02 в DMEM, содержащем 2% FBS; надосадочную жидкость зараженных вирусом клеточных культур собирали через три дня после инфицирования. С помощью глубокого секвенирования было подтверждено, что штамм представляет собой SARS-CoV-2, и что он не содержит занесенных агентов. Титр вируса был определен как $2{,}1 \times 10^6$ PFU/мл.

[0492] ***(IV) Экстракция РНК для определения вирусной нагрузки посредством RT-qPCR.*** Пробы инактивировали с использованием реагента для выделения РНК TRIzol LS Isolation Reagent (Invitrogen): 250 мкл пробы для анализа смешивали с 750 мкл реагента TRIzol LS. Для каждой партии проб были приготовлены инактивационные контрольные пробы. Перед экстракцией к каждой пробе добавляли 1×10^3 pfu фага MS2 (бактериофаг Escherichia coli MS2, ATCC) для оценки эффективности экстракции. Экстракцию РНК проводили с использованием пипетирующего манипулятора EpMotion M5073c Liquid Handler (Eppendorf) и набора NucleoMag Pathogen (Macherey-Nagel). Для каждой партии проб были приготовлены экстракционные контрольные пробы. После обработки подтверждали наличие элюата и экстрагированную РНК хранили при температуре -80 °C ± 10 °C.

[0493] ***(V) Определение вирусной нагрузки посредством RT-qPCR.*** В дуплексных реакциях RT-qPCR использовали пробы РНК объемом 5 мкл для определения фага SARS-CoV-2 и фага MS2. Для оценки SARS-CoV-2, присутствующего в пробах, использовали два анализа. Разработанный CDC анализ 2019-nCoV_N1 использовали для нацеливания на область гена N. Зонд SARS-CoV-2_N1 (ACCCCGCATTACGTTTGGTGGACC; SEQ ID NO: 69) метили флуоресцентным красителем 6-FAM. Использовали следующую последовательность прямых праймеров: GACCCCAAAATCAGCGAAAT (SEQ ID NO: 63) и следующую последовательность обратных праймеров: TCTGGTTACTGCCAGTTGAATCTG (SEQ ID NO: 64). Также проводили вторичный qPCR-анализ для измерения субгеномной РНК для нацеливания на область гена E (Enbope).

[0494] Зонд также был помечен флуоресцентным красителем 6-FAM (ACACTAGCCATCCTTACTGCGCTTCG; SEQ ID NO: 68). Применяли следующую последовательность прямых праймеров: CGATCTCTTGTAGATCTGTTCTC (SEQ ID NO: 70) и следующую последовательность обратных праймеров: ATATTGCAGCAGTACGCACACA (SEQ ID NO: 71). Зонд MS2 был помечен флуоресцентным красителем VIC. В обоих анализах использовали основную смесь

TaqPath™ 1-Step RT-qPCR, CG (ThermoFisher), и оба анализа выполняли на приборе QuantStudio 3 (Applied Biosystems). Для проведения анализа и обработки результатов использовали приложение QuantStudio Design и Analysis Software (Applied Biosystems) Были заданы следующие параметры циклирования: стадия выдержки: 2 мин при 25 °C, 15 мин при 50 °C, 2 мин при 95 °C. Стадия ПЦР: 45 циклов (анализ N1) или 40 циклов (анализ E): 3 с при 95 °C, 30 с при 60 °C. Для всех обработанных проб рассчитывали среднее значение Ct для фага MS2 и количественное определение SARS-CoV-2 выполняли только в тех пробах, в которых значение Ct для MS2 было ниже среднего значения для MS2+5%.

[0495] ***(VI) Гистопатология.*** Было проведено вскрытие и взяты пробы тканей (трахеобронхиальный лимфатический узел, носовая полость, трахея, сердце, печень, селезенка, почка и все 4 доли правого легкого). Ткани фиксировали погружением в 10%-й нейтральный забуференный формалин минимум на четырнадцать дней, затем триммировали, обрабатывали обычным способом и заключали в парафин. Вырезали срезы заключенных в парафин тканей толщиной 5 мкм и наклеивали на гистологические предметные стекла, затем срезы депарафинировали, окрашивали гематоксилином и эозином (H&E), накрывали покровным стеклом и метили. Пробы на предметных стеклах оценивались вслепую сертифицированным ветеринарным патологоанатомом.

[0496] ***(VII) Секвенирование вирусной РНК.*** 10 мкл РНК, объединенные с 25 нг универсальной контрольной РНК человека (Agilent) очищали с помощью PureBeads (Roche Sequencing). Синтез кДНК выполняли с использованием набора SuperScript™ IV First-Strand Synthesis System (Thermal Fisher) в соответствии с протоколом поставщика. Затем одну половину кДНК (10 мкл) использовали для создания библиотек с использованием панели SARS-CoV-2 Swift Normalase™ (SNAP) (Swift Biosciences) в соответствии с протоколом поставщика. Секвенирование проводили на устройстве NextSeq (Illumina) посредством мультиплексированного парного чтения с использованием 2×150 циклов.

[0497] ***(VIII) Анализ данных секвенирования РНК.*** Анализ данных секвенирования РНК проводили с использованием программной платформы Array Studio (Omicsoft). Качество чтений спаренных концов РНК с помощью устройства Illumina оценивали с использованием «контроля качества необработанных из набора данных РНК-секвенций». Рассчитывали минимальную и максимальную длину прочтения, общее число нуклеотидов и значение GC%. Были сгенерированы общие отчеты о качестве, в которых обобщались показатели качества всех прочтений в каждой пробе вдоль каждой пары оснований. Объемные прочтения РНК-секвенций ампликонов Swift были выравнены с эталонным геномом SARS-COV-2 Wuhan-Hu-1 (MN908947) с использованием модуля выравнивания Omicsoft Sequence Aligner (OSA) версии 4. Выравнивания были отсортированы по имени прочтения, а праймеры были клиппированы посредством дополнительного программного обеспечения Swiftbiosciences Primerclip (v0.3.8). Прочтения триммировали по показателю качества с использованием параметров по умолчанию (когда модуль выравнивания обнаруживал нуклеотид в прочтении с показателем качества 2 или менее, он триммировал остальную часть прочтения). Выходные данные OSA анализировали и аннотировали с

использованием пакетов Summarize Variant Data и Annotate Variant Data (Omicsoft). Оставшаяся часть анализа фокусировалась на геномном участке, кодирующем шиповидный белок. С помощью пользовательских сценариев для каждой выборки суммировали целевое покрытие и рассчитывали распознавание SNP. Частоты вирусных мутаций, полученные из прочтений секвенирования, рассчитывали, если мутированные прочтения превышали 1% относительно общего числа прочтений.

Часть A: эффективность антител к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 у инфицированных SARS-CoV-2 макак-резусов

[0498] Чтобы определить способность антител к шиповидному белку защищать макак-резусов от провокационного заражения SARS-CoV-2, оценивали влияние введения высоких доз антител до провокационного заражения вирусом. В этом исследовании было использовано в общей сумме 12 ранее не получавших лечение макак-резусов индийского происхождения (специально разведенных, *Macaca mulatta*). Животных распределяли по экспериментальным группам на основании возрастного распределения. Животным вводили дозу 50 мг/кг антител к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 посредством внутривенного введения и инфицировали посредством введения 1×10^5 PFU вируса по интраназальному и интратрахеальному путям через 3 дня после введения антител. Из-за относительно временной природы инфекции SARS-CoV-2 в модели макак-резусов прижизненная часть исследования была ограничена 5 днями. Чтобы определить влияние профилактического применения антитела на вирусную нагрузку в верхних и нижних дыхательных путях, ежедневно забирали мазки из носоглотки, а также в дни 1, 3 и 5 после инфицирования забирали бронхоальвеолярную лаважную (BAL) жидкость (**ФИГ. 1A**). Измеряли геномную и субгеномную РНК для оценки влияния профилактического применения антител на динамику репликации вируса. Кинетика репликации вируса у животных, получавших плацебо, отражала ранее представленные данные с пиковой вирусной нагрузкой на день 2 после инфицирования и последующим быстрым снижением, хотя большинство животных все еще имели положительный результат теста на вирусную РНК в мазках из носа на день 5. Кинетика егРНК в мазках из носа и BAL была схожей с кинетикой гРНК, что указывает на тот факт, что обе формы РНК, вероятно, связаны с репликацией вируса в данной модели, хотя уровни егРНК были существенно ниже уровней гРНК с разницей приблизительно в 2 log. У животных, которые профилактически получали антитела, наблюдали пониженную вирусную нагрузку во всех измерениях, включая мазки из носа и BAL, что позволяет предположить, что профилактическое введение антител может снижать вирусную нагрузку как в верхних, так и в нижних дыхательных путях (**ФИГ. 1B**). Это отличается от ранее описанного влияния на вирусную нагрузку у животных, получавших ремдесивир, где пониженная вирусная нагрузка могла наблюдаться только в нижних дыхательных путях, а в мазках из носа различий между уровнями вирусной РНК не наблюдалось.

Часть B: эффективность антител к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 у инфицированных SARS-CoV-2 макак-резусов и оценка предполагаемых

ускользнувших мутантов

[0499] Второе профилактическое исследование, включающее группы, получавшие высокую и низкую дозы, подтвердило способность высоких доз антител к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 сводить к минимуму репликацию вируса, даже когда животные подвергались провокационному инфицированию более высокой дозой вируса (1,05×10^6 PFU) (**ФИГ. 2А и ФИГ. 2В**). В этом исследовании использовали двадцать четыре (24) макаки-резуса (13 самок и 11 самцов), которых случайным образом распределили в одну из шести групп. Животные были получены из колонии Юго-Западного национального исследовательского центра приматов (SNPRC), на момент включения в исследование их возраст составлял от 2,5 до 6 лет, а масса тела приблизительно от 3 до 10 кг. В день 0 исследования каждому животному в лаборатории исследования животных уровня биобезопасности 4 (ABSL-4) вводили целевую дозу $1,05\times10^6$ PFU SARS-CoV-2 в общем объеме 500 мкл ($5,25\times10^5$ PFU в 250 мкл интраназальным путем и $5,25\times10^5$ PFU в 250 мкл интратрахеальным путем). Интраназальное введение осуществляли с помощью распылителя для интраназального введения (Teleflex Intranasal Mucosal Atomization Device LMA MAD Nasal Device), которое позволяло вводить распыленные частицы размером 30-100 микрон, что моделировало капельный путь передачи. Интратрахеальное введение осуществлялось с помощью распылителя для интратрахеального введения (Teleflex Laryngo-Tracheal Mucosal Atomization Device LMA MADGIC). В день 3 после инфицирования животные из профилактической группы подвергались седации и получали лечение. В день 1 (после инфицирования вирусом) животные из терапевтической группы, подвергались седации и получали лечение. Лечение проводили посредством внутривенной инъекции в течение приблизительно 90 секунд.

[0500] В этом исследовании отмечалось усиленное влияние лечения антителами на вирусную нагрузку в мазках из ротовой полости в сравнении с мазками из носоглотки. Это указывает на тот факт, что лечение антителами может влиять на множество физиологических источников репликации вируса по-разному. При низкой дозе 0,3 мг/кг защитное действие антител не наблюдалось, при этом животные, получавшие антитела, демонстрировали вирусную кинетику, сходную с кинетикой животных, получавших плацебо, как в мазках из носа (назальных пробах), так и мазках из носоглотки.

[0501] Кроме того, оценивали влияние антител к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2, используемых в схеме лечения животных, инфицированных 1×10^6 PFU вируса SARS-CoV-2, которые вводили через 1 день после инфицирования (**ФИГ. 2А**). Через 1 день после инфицирования вирусная нагрузка животных, определяемая посредством измерения геномной и субгеномной РНК, уже достигала пикового уровня, что имитировало вероятный клинический сценарий, поскольку было показано, что у большинства инфицированных SARS-CoV-2 вирусная нагрузка достигает пикового уровня на относительно ранней стадии заболевания и зачастую еще до появления симптомов. По сравнению с животными, получавшими плацебо, у животных, получавших антитела к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2, наблюдалось более быстрое выведение вируса

как в образцах-мазках из носоглотки, так и в образцах-мазках из ротовой полости, включая образцы геномной и субгеномной РНК (**ФИГ. 2С**). Как и в профилактической группе, в мазках из ротовой полости снижение вирусной нагрузки оказалось более резким по сравнению с мазками из NP. Из-за маленьких размеров групп и повышенной вирусной нагрузки на день 1 в группе, получавшей 150 мг/кг, нельзя было сделать никаких статистических выводов относительно ответа на дозу в этом исследовании. Животные в группе, получавшей 150 мг/кг, демонстрировали приблизительно на 1-log более высокие титры в день 1 во время введения антитела, что могло маскировать усиленный эффект в результате получения более высокой дозы антител. Аналогичное влияние лечения антителами наблюдали по геномной и субгеномной РНК в пробах как из NP, так и из ротовой полости, что указывает на то, что лечение антителами у этих животных напрямую лимитируется репликацией вируса (**ФИГ. 2С**).

[0502] Анализы патологий легких у инфицированных животных показали, что у всех четырех обезьян из группы плацебо наблюдались признаки повреждения легких, у трех из этих обезьян была выявлена интерстициальная пневмония (Фиг. 2D) с минимальной или средней инфильтрацией мононуклеарных клеток (лимфоцитов и макрофагов) в перегородку, периваскулярное пространство и/или плевру. У этих трех животных распределение повреждений было мультифокальным и охватывало 2-3 из 4 долей легких. Эти изменения сопровождались альвеолярной инфильтрацией лимфоцитов, увеличением количества альвеолярных макрофагов и образованием синцитиальных клеток. В отдельных альвеолах также наблюдалась гиперплазия пневмоцитов II типа. У четвертой обезьяны, получавшей плацебо, повреждение легких ограничивалось гиперплазией пневмоцитов II типа, что указывает на наличие репаративного процесса, который является вторичным по отношению к воспалению. В целом гистологические поражения, наблюдаемые у животных, получавших плацебо, соответствовали острой инфекции SARS-CoV-2.

[0503] В профилактических группах у 3 из 4 животных из объединенных групп, получавших низкую дозу, и у 1 из 4 животных из объединенных групп, получавших высокую дозу, наблюдались признаки интерстициальной пневмонии (таблица 16), которая была по существу минимальной и имела меньшее количество гистологических признаков по сравнению с группой плацебо. У одного инфицированного животного из объединенных групп, получавших высокую дозу, только 1 из 4 долей легких имела минимальное повреждение. В терапевтических экспериментальных группах у 2 из 4 животных из объединенных групп, получавших низкую дозу, и у 2 из 4 животных из объединенных групп, получавших высокую дозу, выявлены признаки интерстициальной пневмонии. У всех инфицированных животных, получавших низкие и высокие дозы только 1 из 4 долей легких имела повреждения. Частота возникновения этой интерстициальной пневмонии (число животных, а также число пораженных долей легких) и ее степень тяжести были снижены как в профилактических, так и в терапевтических экспериментальных группах по сравнению с группой плацебо. В таблице 16 ниже приведены оценки патологии для отдельных животных, получавших антитела к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2

либо плацебо.

[0504] Таблица 16. Анализ патологии в легких у макак-резусов.

					Профилактика							
Группа	**плацебо**				**0,3 мг/кг**				**50 мг/кг**			
№ животного	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Число исследованных долей	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Число долей с воспалениями	2	1	0	3	2	0	2	3	1	0	0	0
Воспаление												
Перегородка	1	1	0	1	1	0	1	1	1	0	0	0
Альвеолы	1	1	0	1	1	0	1	1	1	0	0	0
Периваскулярн.	1	1	0	2	1	0	1	0	0	0	0	0
Плевра	0	1	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0
Синцитиальные клетки	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0
Гиперплазия, клетки типа II	0	1	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0
Увеличенное количество альвеолярных макрофагов	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1

Таблица 16. Продолжение

					Лечение							
Группа	**плацебо**				**25 мг/кг**				**150 мг/кг**			
№ животного	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Число исследованных долей	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Число долей с воспалениями	2	1	0	3	0	1	1	0	1	0	1	0
Воспаление												
Перегородка	1	1	0	1	0	1	1	0	1	0	2	0

Альвеолы	1	1	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0
Периваскулярн.	1	1	0	2	0	0	0	0	0	0	1	0
Плевра	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0
Синцитиальные клетки	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0
Гиперплазия, клетки типа II	0	1	1	1	0	0	1	0	0	0	1	0
Увеличенное количество альвеолярных макрофагов	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1

[0505] Было продемонстрировано, что применение двух антител, нацеленных на неперекрывающиеся участки на шиповидном белке, защищает от селекции ускользнувших мутантов, которые легко обнаруживались при лечении одним антителом. Чтобы оценить, можно ли наблюдать какие-либо признаки предполагаемых ускользающих мутантов в условиях *in vivo* с аутентичным вирусом SARS-CoV-2, был проведен анализ данных секвенирования РНК для всех образцов РНК, полученных от всех животных в этом исследовании. Анализ последовательности идентифицированных мутаций гена шиповидного белка в пробах от животных, которые не присутствовали в вирусном инокуляте (**ФИГ. 3А и ФИГ. 3В**), дополнительно указывает на то, что у этих животных вирус активно реплицировался. Мутации, уникальные для получавших лечение животных, не наблюдали, все идентифицированные мутации присутствовали либо в инокуляте, либо и у животных, получавших лечение, и у животных, получавших плацебо, что указывает на тот факт, что они, вероятно, были выбраны как часть репликации вируса у животных и не были конкретно связаны с лечением антителами.

Часть С: эффективность антител к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 у инфицированных SARS-CoV-2 золотистых хомячков

[0506] В этом исследовании использовали в общей сумме 50 золотистых хомячков, самцов и самок, в возрасте 6-8 недель. Перед началом исследования животных взвешивали. В течение периода исследования у животных дважды в день отслеживали признаки заболевания COVID-19 (взъерошенная шерсть, сгорбленная поза, затрудненное дыхание и т. п.). В течение периода исследования массу тела измеряли один раз в день. Антитела вводили путем внутрибрюшинной (IP) инъекции. Животных инфицировали 5,6 × 10^4 PFU (USA-WA1/2020 (NR-52281; BEI Resources) путем введения 0,05 мл вирусного инокулята по каплям в каждую ноздрю. Ткани для анализов вирусной нагрузки получали путем забора двух маленьких фрагментов (0,1-0,2 грамма каждый) легкого (всего 4 фрагмента, по 2 на каждую ткань).

[0507] В отличие от макак-резусов, которые демонстрировали легкое клиническое

течение заболевания при инфицировании SARS-CoV-2, что можно было рассматривать как имитацию заболевания человека в легкой форме, у модели золотистого хомячка болезнь протекала более тяжело: животные демонстрировали легко заметные клинические признаки заболевания, включая быструю потерю массы, сопровождающуюся очень высокой вирусной нагрузкой в легких, а также тяжелой патологией легких. Таким образом, эта модель может более точно имитировать более тяжелые формы заболевания у людей. Профилактика хомячков за 2 дня до инфицирования дозой 5,6×10^4 PFU вируса SARS-CoV-2 привела к значительной защите от потери массы при всех введенных дозах антитела (от 50 мг/кг до 0,5 мг/кг). Эта защита сопровождалась снижением вирусной нагрузки в легких в конце исследования. У нескольких получавших лечение животных наблюдали высокие уровни гРНК и егРНК в легких; однако у этих отдельных животных не наблюдалось какого-либо снижения защиты от потери массы по сравнению с животными с гораздо более низкими вирусными нагрузками. Одним из объяснений может быть то, что лечение антителами могло обеспечить дополнительный благоприятный терапевтический эффект в этой модели, не связанный напрямую со снижением вирусной нагрузки. Альтернативно, возможно, что повышенное содержание вирусной РНК не обязательно связано с патогенным вирусом. Поскольку репликация вируса и патология легких в модели хомячка протекают очень быстро, схема лечения предоставляет прекрасные возможности для демонстрации терапевтической эффективности. У животных, получавших антитела к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 в дозах 50 мг/кг и 5 мг/кг через 1 день после инфицирования вирусом (**ФИГ. 4B**), наблюдали явный благоприятный терапевтический эффект. Несмотря на то что группа, получавшая 5 мг/кг, продемонстрировала самую быструю скорость восстановления по состоянию в конце исследования, это, вероятно, обусловливалось меньшей потерей массы в день 1 в этой группе животных и не является действительно улучшенным благоприятным эффектом более низкой дозы (**ФИГ. 4B**).

Результаты

[0508] В этих исследованиях оценивали эффективность комбинации антител к SARS-CoV-2 *in vivo* на двух животных моделях, одна из которых имитировала легкую форму болезни, а другая - тяжелую, как в профилактических, так и в терапевтических экспериментальных группах. В обеих моделях была продемонстрирована эффективность, что подтверждалось измеренным снижением вирусной нагрузки в верхних и нижних дыхательных путях, а также ограничением потери массы в модели хомячков. Влияние профилактики антителами на уровни вирусной РНК в мазках из носа и мазках из полости рта может указывать на способность не только предотвращать заболевание у инфицированного человека, но также ограничивать передачу инфекции.

[0509] Важно отметить, что никаких признаков ухудшения вирусной нагрузки или патологии в присутствии антител в высоких или низких дозах ни в одной из животных моделей не наблюдалось. Возможность антителозависимого усиления заболевания (ADE) является одной из проблем, связанных с терапевтическими средствами и вакцинами на основе антител. ADE вирусной инфекции может возникать, когда антитела связываются с

вирусными частицами и повышают инфекционность в результате интернализации комплекса антитело/вирус посредством взаимодействия Fc-домена антитела с рецепторами Fc-гамма (FCGR). Антителозависимое усиление может вызвать инфицирование типов клеток, экспрессирующих FCGR, что может привести к усилению репликации вируса, к усилению воспалительных процессов или к более тяжелым формам заболевания. Исследования ADE in vitro продемонстрировали, что mAb10987 отдельно или в комбинации с mAb10933 опосредует проникновение S-псевдочастиц pVSV SARS-CoV-2 в клетки FCGR2+ Raji и FCGR1+ /FCGR2+ THP1, но не в другие протестированные клеточные линии FCGR+ (FCGR2+ IM9 и K562, и FCGR1+ /FCGR2+ U937), или клеточные линии отрицательного контроля FCGR- (Ramos). mAb10933 отдельно не опосредует проникновение S-псевдочастиц pVSV SARS-CoV-2 ни в одну из протестированных клеточных линий (R10933-PH-20101). Эти данные показывают, что mAb10987 может обладать способностью усиливать проникновение вирусов в определенные клетки FCGR+ in vitro. Однако in vivo циркулирующие IgG могут конкурировать с моноклональными антителами (mAb) к шиповидному белку SARS-CoV-2 за связывание с FCGR, в результате чего проникновение вируса, опосредованное антителами, может подавляться. Это подтверждается исследованиями in vivo на животных моделях, в которых не было обнаружено признаков усиленного заболевания. В заключение, данные, представленные в этом примере, предлагают убедительные доказательства того факта, что терапия на основе антител (например, с использованием коктейля антител mAb10987+mAb10933) обеспечивает благоприятный клинический эффект в лечении COVID-19 как в профилактических, так и в терапевтических экспериментальных группах.

Пример 6. Клиническая оценка повторных доз антител к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 у взрослых добровольцев

[0510] Описанное ниже клиническое исследование представляет собой рандомизированное, двойное слепое с контролем по плацебо исследование фазы 1, проводимое с целью оценки безопасности, переносимости, фармакокинетики и иммуногенности повторных подкожных доз моноклональных антител к шиповидному (S) белку SARS-CoV-2 (mAb10933+mAb10987) у взрослых добровольцев.

[0511] **Цели исследования:** основные и вторичные цели исследования изложены ниже.

[0512] Основные цели - основными являются следующие цели:

• оценить возникновение нежелательных явлений, представляющих особый интерес (НЯОИ) у испытуемых, получавших повторные подкожные (п/к) дозы mAb10933+mAb10987, по сравнению с плацебо (*в этом исследовании НЯОИ определяются как реакции в месте инъекции или реакции гиперчувствительности 3-й или более высокой степени (по шкале NCI-CTCAE v5.0), включая без ограничений анафилактическую реакцию, отек гортани/глотки,*

тяжелый бронхоспазм, боль в груди, судороги и тяжелая гипотензия);

• оценить концентрации mAb10933 и mAb10987 в сыворотке с течением времени

после однократного и повторного п/к введения.

[0513] Вторичные цели - вторичными являются следующие цели:

• оценить безопасность и переносимость повторных п/к доз mAb10933+mAb10987 по сравнению с плацебо;

• оценить достижение целевых концентраций mAb10933 и mAb10987 в сыворотке после однократного и повторного п/к введения

• оценить иммуногенность mAb10933 и mAb10987.

[0514] Исследовательские цели - исследовательскими являются следующие цели:

• оценить возникновение COVID-19 у испытуемых, получавших повторные п/к дозы mAb10933+mAb10987, по сравнению с плацебо;

• оценить возникновение сероконверсии к SARS-CoV-2;

• идентифицировать биомаркеры и геномные факторы, связанные с безопасностью и воздействием mAb10933 mAb10987 и/или инфекцией SARS-CoV-2.

[0515] **План исследования:** это исследование представляет собой рандомизированное, двойное слепое с контролем по плацебо исследование фазы 1 на взрослых добровольцах, предназначенное для оценки безопасности и переносимости множества подкожных (п/к) доз mAb10933+mAb10987. Испытуемых рандомизировали в соотношении 3 : 1 по группам, получавшим до 6 п/к доз комбинированной терапии mAb10933+mAb10987 или плацебо.

[0516] **Продолжительность исследования**: исследование включает 3 периода: период скрининга/исходный период до 7 дней, период лечения 24 недели (или короче, если у субъекта проявлялась симптоматическая инфекция SARS-CoV-2) и период последующего наблюдения 28-недель (мог быть дольше, если у субъекта проявлялась симптоматическая инфекция COVID-19).

[0517] **Популяция исследования**: в исследование включено приблизительно 940 субъектов. Субъекты включают взрослых добровольцев мужского и женского пола в возрасте от 18 до 90 лет, которые здоровы или имеют хроническое (-ие), но стабильное (-ые) и хорошо контролируемое (-ые) медицинское (-ие) состояние (состояния) и получили отрицательные результаты при скрининговом анализе на инфекцию SARS-CoV-2.

Критерии включения: субъект должен соответствовать следующим критериям, чтобы иметь право на включение в исследование:

1. возраст от 18 лет до 90 лет (включительно) на момент подписания информированного согласия;

2. здоров или имеет хроническое (ие), но стабильное (-ые) и хорошо контролируемое (-ые) медицинское (-ие) состояние (состояния), по

заключению исследователя, и не требует медицинского вмешательства до конца исследования;

3. прием одних и тех же лекарственных средств от сопутствующего (-их) заболеваний (заболевания) в течение по меньшей мере 6 месяцев до скрининга;

4. желание и готовность соблюдать график посещений в рамках исследования и

проходить процедуры, связанные с исследованием, включая соблюдение требований предосторожности в медицинском учреждении, связанных с инфицированием и передачей SARS-CoV-2;

5. желание и готовность предоставить подписанное информированное согласие.

Критерии исключения: субъект, который удовлетворяет любому из следующих критериев, будет исключен из исследования:

1. положительный диагностический тест на инфекцию SARS-CoV-2 за ≤ 72 часа до рандомизации (*этот тест проводится в рамках скрининга. Проба для теста должна быть взята за ≤ 72 часа до рандомизации, а результат должен быть получен и признан отрицательным до введения дозы*);

2. раскрытый испытуемым факт предшествующего заболевания COVID-19, по определению исследователя;

3. раскрытый испытуемым факт предшествующего положительного результата диагностического теста на инфекцию SARS-CoV-2;

4. активные респираторные или нереспираторные симптомы, предположительно соответствующие или соответствующие COVID-19;

5. острое заболевание с обращением за медицинской помощью, прием системных антибиотиков или госпитализация (например, за > 24 часа) по любой причине в пределах 30 дней до скрининга;

6. клинически значимые аномальные результаты лабораторных исследований при скрининге, определяемые по 1 или более из следующих признаков (могут повторяться один раз):

• HbA1c ≥ 8,0%;

• гемоглобин < 10 г/дл;

• абсолютное количество нейтрофилов < 1,5 × 10^9/л;

• количество тромбоцитов < 75×10^9/л;

• уровень креатинина в сыворотке крови > 1,5x от верхней границы нормального диапазона (ULN) или оценочная скорость гломерулярной фильтрации ≤ 60 мл/мин/1,73 м2;

• нарушения функции печени, определяемые по 1 или более из следующих признаков:

- уровень аспартатаминотрансферазы (АСТ) и/или аланинаминотрансферазы (АЛТ), и/или щелочной фосфатазы (ЩФ) > 2x ULN;

- общий билирубин > 1x ULN.

7. острый приступ хронического заболевания легких (например, хронического обструктивного заболевания легких [COPD], обострение астмы) в последние 6 месяцев перед скринингом;

8. аномальное артериальное давление (АД) во время скрининга, определяемое как диастолическое АД > 100 мм рт. ст. и/или систолическое АД >160 мм рт. ст. Измерения артериального давления во время скрининга можно повторять один раз;

9. наличие в анамнезе госпитализации по поводу сердечной недостаточности,

диагностированного инфаркта миокарда, инсульта, транзиторной ишемической атаки, нестабильной стенокардии, процедуры чрескожной или хирургической реваскуляризации (коронарных, сонных или периферических сосудов) или установки внутрисердечных устройств (например, кардиостимулятора) в пределах 12 месяцев до скрининга;

10. наличие в настоящее время или в течение прошлых 5 лет требующего лечения рака, за исключением немеланомного рака кожи или рака шейки матки/заднего прохода in-situ;

11. наличие в анамнезе серьезных множественных и/или тяжелых аллергий (например, на латексные перчатки) или наличие в прошлом анафилактической реакции на рецептурные или нерецептурные лекарственные средства или продукты питания. Это связано со стремлением избежать потенциального искажения данных по безопасности и не связано с конкретным риском для безопасности;

12. лечение другим исследуемым лекарственным средством в течение последних 30 дней или менее 5 периодов полужизни исследуемого лекарственного средства, в зависимости от того, какой из периодов дольше, до скрининга;

13. прием исследуемой или одобренной вакцины от SARS-CoV-2;

14. прием проходящих клинические исследования или одобренных пассивных антител для профилактики инфекции SARS-CoV-2 (например, реконвалесцентной плазмы или сыворотки крови, полученной от выздоровевшего лица, моноклональных антител, гипериммунного глобулина);

15. применение ремдесивира, внутривенного иммуноглобулина (IVIG) или иных противовирусных агентов против SARS не позднее чем за два месяца до скрининга;

16. регулярное употребление алкоголя в количестве $\geq$ 21 напитков в неделю;

17. принадлежность к команде исследования клинического участка и/или близкое родство с членом такой команды;

18. беременность или грудное вскармливание у женщин;

19. Женщины детородного возраста (WOCBP)*, которые не желают применять высокоэффективную контрацепцию до получения начальной дозы/начала первого лечения, во время исследования и в течение по меньшей мере 8 месяцев после последней дозы. Высокоэффективные меры контрацепции включают:

A. стабильное применение комбинированной (содержащей эстроген и прогестоген) гормональной контрацепции (оральной, интравагинальной, трансдермальной) или только прогестогенной гормональной контрацепции (оральной, инъекционной, имплантируемой), связанной с ингибированием овуляции, инициированной за 2 или более менструальных цикла до скрининга;

b. внутриматочную спираль (ВМС) или внутриматочную гормон-высвобождающую-систему (ВМГВС);

c. двустороннее лигирование маточных труб;

*WOCBP определяется как женщины, которые фертильны после менархе до наступления постменопаузы, если только они не являются бесплодными. Способы

необратимой стерилизации включают гистерэктомию, двустороннюю сальпингэктомию и двустороннюю овариэктомию.

Постменопаузальное состояние определяется как отсутствие менструаций в течение 12 месяцев без альтернативной медицинской причины. Высокий уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в постменопаузальном периоде может использоваться для подтверждения постменопаузального состояния у женщин, не использующих гормональные контрацептивы или гормональную заместительную терапию. Однако при отсутствии аменореи в течение 12 месяцев однократного измерения ФСГ для определения наличия постменопаузального состояния недостаточно. Вышеуказанные определения приведены в соответствии с рекомендациями Группы координации клинических исследований (CTFG). Тестирование на беременность и контрацепция не требуются женщинам с подтвержденной гистероэктомией или перевязкой маточных труб;

20. ведущие половую жизнь мужчины, которые не желают применять следующие формы медицински приемлемого контроля рождаемости во время периода наблюдения для исследуемого лекарственного средства и в течение 8 месяцев после последней дозы исследуемого лекарственного средства: вазэктомия с медицинской оценкой успешности операции ИЛИ постоянное использование презерватива. Донорство спермы запрещено во время исследования и в течение до 8 месяцев после последнего введения дозы исследуемого лекарственного средства.

[0518] **Исследуемое лечение**: в исследовании лечение включало одновременное введение mAb10933+mAb10987 1200 мг (600 мг+600 мг) / подкожно (п/к) / Q4W (один раз в месяц) или плацебо/п/к/Q4W (один раз в месяц).

[0519] **Конечные показатели**: основные, вторичные и поисковые конечные показатели определены ниже.

Основные конечные показатели - основные конечные показатели были следующими:

• частота возникновения НЯОИ в пределах 4 дней после п/к введения mAb10933+mAb10987 или плацебо на исходном уровне и в дни 29, 57, 85, 113 и 141;

• концентрация mAb10933 и mAb10987 в сыворотке с течением времени.

[0520] Вторичные конечные показатели - вторичные конечные показатели являются следующими:

• доля субъектов со связанными с лечением нежелательными явлениями (СЛНЯ) и степень тяжести СЛНЯ на момент окончания исследования;

• доля субъектов, у которых достигнута или превышена целевая концентрация в сыворотке (20 мкг/мл) mAb10933 и mAb10987 на момент окончания каждого 4-недельного интервала между приемами mAb109333+mAb10987;

• иммуногенность, измеренная посредством антител к лекарственным средствам (ADA): mAb10933 и mAb10987 с течением времени.

[0521] Поисковые конечные показатели - поисковые конечные показатели являются следующими:

• частота и тяжесть симптоматической инфекции SARS-CoV-2 в течение периодов лечения и последующего наблюдения;

• доля субъектов, с отрицательной серологией на антитела к SARS-CoV-2 на исходном уровне и с положительной серологией в период после исходного уровня (имеющие у себя в крови антитела к N-белку) и до конца исследования.

[0522] Процедуры и оценки

[0523] Процедуры, выполняемые только при скрининге - процедуры скрининга включают исследование анамнеза (включая хронические заболевания), демографических данных (включая возраст, пол, расу, массу тела, рост) и оценку инфицирования SARS-CoV-2 (по результатам результата RT-qPCR, выполняемого в центральной лаборатории, по

[0524] мазкам из носоглотки [NP], или одобренного или авторизованного диагностического анализа, выполняемого в соответствии со стандартами и процедурами медицинского учреждения).

[0525] Процедура, выполняемая на исходном уровне - на исходном уровне субъекты подвергаются оценке RT-qPCR на инфицирование SARS-CoV-2, выполняемому в центральной лаборатории, по мазкам из NP.

[0526] Процедуры обеспечения и оценки безопасности - субъектам предложено сообщать обо всех нежелательных явлениях (НЯ) и приеме сопутствующих лекарственных средств с момента предоставления информированного согласия до последнего посещения в рамках исследования. Выполняют целевые медицинские обследования, определение показателей жизненно важных функций, клинические лабораторные исследования и клинические оценки. В течение периода лечения за субъектами наблюдают на предмет нежелательных явлений приблизительно через 24 часа и 2 недели после каждого введения исследуемого лекарственного средства. У субъектов, у которых в период лечения или в период последующего наблюдения проявлялись симптомы/признаки COVID-19, выполняют оценку инфицирования SARS-CoV-2 (посредством RT-PCR мазка из NP, проводимого в центральной лаборатории, или посредством утвержденного или авторизованного диагностического анализа, выполненного в соответствии со стандартами и процедурами медицинского учреждения).

[0527] Фармакокинетика, иммуногенность и серология - забирают образцы крови для оценки концентраций mAb10933 и mAb10987 в сыворотке, иммуногенности mAb10933 и mAb10987 и серологии на антитела к SARS-CoV-2.

[0528] Статистический план

[0529] Приблизительно 940 субъектов (705 субъектов в группе mAb10933+mAb10987 и 235 субъектов в группе плацебо) будут включены до конца исследования. При условии, что приблизительно 80% ранее включенных в исследование субъектов повторно дадут информированное согласие на продленный период лечения в соответствии с поправкой 3 к протоколу, ожидается, что примерно 856 субъектов будут рандомизированы в 6-месячный график лечения (642 субъектов в группу mAb10933+mAb10987 и 214 субъектов в группу плацебо).

[0530] Основываясь на предшествующем опыте подкожного (п/к) введения моноклональных антител (mAb), ожидаемая частота реакций в месте инъекции (ISR) и реакций гиперчувствительности составит приблизительно 10% и < 1% соответственно. Если наблюдаемое количество испытуемых с ISR составит ≤ 54 при размере выборки в 705 субъектов в группе mAb10933+mAb10987, риск ISR > 10% будет исключен. Аналогично риск реакций гиперчувствительности ≥ 1% (≥ 3 степени) будет исключен, если такие явления возникнут менее чем у 2 субъектов в исследовании.

[0531] **Результаты** - данное исследование демонстрирует, что множественные подкожные (п/к) дозы mAb10933+mAb10987 безопасны и хорошо переносятся.

Пример 7. Клиническая оценка вирусологической эффективности антител к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 в различных схемах введения доз амбулаторным пациентам, инфицированным SARS-CoV-2

[0532] Описанное ниже клиническое исследование представляет собой рандомизированное, двойное слепое с контролем по плацебо исследование фазы 2 параллельных групп для оценки влияния на эффективность величины дозы при однократном внутривенном (в/в) или однократном подкожном (п/к) введении mAb10933+mAb10987 амбулаторным пациентам, инфицированным SARS-CoV-2.

[0533] **Цели исследования:** основные и вторичные цели исследования изложены ниже.

[0534] **Основная цель** - основная цель заключалась в оценке вирусологической эффективности mAb10933+mAb10987 в различных внутривенных и подкожных дозах по сравнению с плацебо.

[0535] **Вторичные цели** - вторичными являлись следующие цели:

• оценить дополнительные индикаторы вирусологической эффективности mAb10933+mAb10987 по сравнению с плацебо;

• оценить безопасность и переносимость mAb10933+mAb10987 по сравнению с плацебо;

• оценить концентрации mAb10933 и mAb10987 в сыворотке с течением времени;

• оценить иммуногенность mAb10933 и mAb10987.

[0536] **Исследовательские цели** - исследовательскими являлись следующие цели:

● изучить частоту госпитализаций от всех причин, посещений отделения неотложной помощи (ER) или смертей у пациентов, получавших mAb10933+mAb10987, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо;

● изучить частоту непосредственных обращений за медицинской помощью (MAV) в связи с Covid-19 у пациентов, получавших mAb10933+mAb10987, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (непосредственное обращение за медицинской помощью в связи с Covid-19 будет определено следующим образом: госпитализация, посещение отделения ER, посещение отделения скорой помощи, посещение кабинета врача или сеанс телемедицины, в которых основной причиной посещения является COVID-19);

● оценить генетические вариации у вируса у пациентов с положительной

количественной полимеразной цепной реакцией с обратной транскрипцией (RT-qPCR) на SARS-CoV-2;

● изучить взаимосвязь между воздействием mAb10933+mAb10987 и выбранными конечными показателями эффективности, конечными показателями безопасности и/или биомаркерами.

[0537] **План исследования:** данное исследование представляет собой рандомизированное, двойное слепое с контролем по плацебо исследование параллельных групп для оценки влияния на эффективность величины дозы при однократном внутривенном (в/в) или однократном подкожном (п/к) введении REGN10933+REGN10987 амбулаторным пациентам, инфицированным SARS-CoV-2. Обзор исследования представлен на **ФИГ. 57**.

[0538] Пациентов, имеющих право на включение, рандомизировали в группы для однократного введения mAb10933+mAb10987 или плацебо посредством в/в или п/к пути. В день введения дозы у пациентов брали мазки из NP для RT-qPCR-тестов на SARS-CoV-2 и брали кровь на анализ безопасности, концентрации лекарственного средства, иммуногенности и серологические анализы. После введения исследуемого лекарственного средства у пациентов забирали кровь (в конце внутривенной инфузии либо через по меньшей мере 1 час после подкожного введения). Состояние пациентов отслеживали в течение по меньшей мере 1 часа после введения исследуемого лекарственного средства, а затем отпускали из центра проведения исследования, если к этому не было медицинских противопоказаний.

[0539] Информация, относящаяся к проблемам, связанным с безопасностью, и непосредственным обращениям за медицинской помощью в связи с COVID-19, документировалась во время плановых посещений в рамках исследования. Пациентов также просили как можно скорее уведомлять исследовательский персонал о любых непосредственных обращениях за медицинской помощью. СЛНЯ, которые регистрировали в ходе исследования, могут отличаться в различные периоды графика исследования. Для получения дополнительной информации о сообщениях о СЛНЯ и отклонениях лабораторных показателей от нормы в связи с лечением см. раздел отчета по безопасности в протоколе.

[0540] В течение первой недели исследования у пациентов через день забирали мазки из NP и образцы крови. В течение следующих 2 недель у пациентов один раз в неделю брали дополнительные образцы-мазки из NP для оценки потенциальной устойчивости вирусной нагрузки. В течение четвертой недели пациенты совершали посещение по телефону для сбора информации по безопасности.

[0541] По истечении первого месяца и в течение следующих 4 месяцев пациенты совершали посещения приблизительно один раз в месяц. Предпоследнее посещение было очным, у пациентов забирали образцы крови для анализа на концентрацию препарата и иммуногенность. Конечное посещение (EOS) представляло собой телефонный звонок.

[0542] **Продолжительность исследования**: продолжительность исследования для

каждого пациента составляла 170 дней.

[0543] **Популяция исследования**: в это исследование включали взрослых негоспитализированных пациентов, которые имели положительный диагностический тест на SARS-CoV-2. Протокол предусматривал включение до приблизительно 1400 пациентов к концу исследования.

Критерии включения: пациент должен соответствовать следующим критериям, чтобы иметь право на включение в исследование:

14. мужчины или женщины в возрасте ≥ 18 лет (или достигшие совершеннолетия в соответствии с законодательством страны) при рандомизации.

Примечание. Может применяться верхний предел по возрасту; см. другие критерии включения;

15. Положительный диагностический тест на SARS-CoV-2 из пробы, взятой за ≤ 72 часа до рандомизации, выполненный с использованием проверенного антигена к SARS-CoV-2, RT-PCR или другого молекулярно-диагностического анализа и соответствующей пробы, такой как проба из носоглотки (NP), назальная проба, проба из ротоглотки (OP) или проба слюны.

Примечание. Наличие в анамнезе положительного результата теста является приемлемым критерием, если проба была взята за ≤ 72 часа до рандомизации;

16. *симптоматический пациент из группы низкого риска:* наличие симптомов, соответствующих COVID-19 (как определено исследователем), наступивших за ≤ 7 дней до рандомизации и **соответствие всем из следующих 8 критериев:**

a. возраст ≤ 50 лет;

b. отсутствие ожирения, где ожирение определяется как ИМТ ≥ 30 кг/м^2;

c. отсутствие сердечно-сосудистых заболеваний или гипертензии;

d. отсутствие хронического заболевания легких или астмы;

e. отсутствие сахарного диабета 1 или 2 типа;

f. отсутствие хронического заболевания почек, с диализом или без него;

g. отсутствие хронического заболевания печени;

h. отсутствие беременности.

или

бессимптомный пациент: отсутствие симптомов, соответствующих COVID-19 (как определено исследователем), наступивших в любое время за ≤ 2 месяца до рандомизации;

17. сохранение насыщения O_2 > 93% при дыхании атмосферным воздухом;

18. выражение желания и предоставление информированного согласия, подписанного пациентом или законным представителем;

19. выражение желания и готовность соблюдать процедуры исследования, включая предоставление проб для тестирования на выделение вирусов.

Критерии исключения: пациент, который удовлетворял любому из следующих критериев, был исключен из исследования:

1. госпитализация с COVID-19 до рандомизации или госпитализация (стационарный

пациент) по любой причине во время рандомизации;

2. наличие известного положительного серологического теста на SARS-CoV-2;

3. наличие положительного результата теста на антигены к SARS-CoV-2 или молекулярного диагностического теста пробы, взятой за > 72 часа до рандомизации;

4. иммуносупрессивность на основании оценки исследователя.

Примечание. Примеры включают лечение рака, трансплантацию костного мозга или органов, иммунодефицит, ВИЧ (при плохом контроле или признаках СПИДа), серповидно-клеточную анемию, талассемию и длительное применение иммуноослабляющих лекарственных средств;

5. участие в прошлом или настоящем в клиническом исследовании по оценке реконвалесцентной плазмы для лечения COVID-19, mAb к SARS-CoV-2 или внутривенного иммуноглобулина (IVIG) в течение 3 месяцев или менее 5 периодов полужизни исследуемого продукта (более длинный период) до скринингового посещения;

6. предшествующее, текущее или планируемое в будущем использование любого из следующих видов лечения: реконвалесцентная плазма для лечения COVID-19, моноклональные антитела к SARS-CoV-2 (например, бамланивимаб), IVIG (по любым показаниям), системные кортикостероиды (по любым показаниям) или виды лечения COVID-19 (разрешенные, одобренные или исследовательские).

Примечание. Предшествующее применение определяется как последние 30 дней или менее 5 периодов полужизни исследуемого продукта (более длинный период) до скрининга;

7. предшествующее применение (до рандомизации), текущее применение (во время рандомизации) или планируемое применение (в течение периода времени, указанного в руководстве CDC, но не ранее, чем через 22 дня после введения исследуемого лекарственного средства) любой авторизованной или одобренной вакцины против SARS-CoV-2;

8. наличие известной активной инфекции гриппа или другого респираторного патогена, отличного от SARS-CoV-2, подтвержденной диагностическим анализом;

9. наличие известной аллергии или гиперчувствительности к компонентам исследуемого лекарственного средства;

10. выписка или планирование к выписке в карантинный центр;

11. участие в прошлом или настоящем или планирование участия в клиническом исследовании, в котором оценивается какая-либо разрешенная, одобренная или исследовательская вакцина против SARS-CoV-2;

12. принадлежность к исследовательской группе клинического центра и/или к ближайшим родственникам какого-либо участника исследовательской группы клинического центра.

[0544] **Исследуемое лечение**: в исследовании лечение включало одновременное введение mAb10933+mAb10987 внутривенно или подкожно в форме однократной дозы, выбранной из:

Однократн Одновременное введение внутривенно (в/в) в однократной дозе

ая доза в/в комбинированной терапии mAb10933+mAb10987:

- 2400 мг (по 1200 мг каждого моноклонального антитела [mAb]);
- 1200 мг (по 600 мг каждого mAb);
- 600 мг (по 300 мг каждого mAb);
- 300 мг (по 150 мг каждого mAb);
- однократная доза плацебо в/в.

Однократная доза п/к Одновременное введение подкожно (п/к) в однократной дозе комбинированной терапии mAb10933+mAb10987:

- 1200 мг (по 600 мг каждого mAb);
- 600 мг (по 300 мг каждого mAb);
- однократная доза плацебо п/к.

[0545] **Конечные показатели**: основные, вторичные и поисковые конечные показатели определены ниже.

[0546] Основные конечные показатели - основной конечный показатель представлял собой средневзвешенное по времени изменение суточной вирусной нагрузки (log_{10} копий/мл) относительно исходного показателя с дня 1 до дня 7, измеренное посредством RT-qPCR образцов-мазков из NP у серонегативных на исходном уровне пациентов с положительными результатами RT-qPCR-теста, полученными в центральной лаборатории.

[0547] Вторичные конечные показатели - вторичные конечные показатели были следующими:

- средневзвешенное по времени изменение суточной вирусной нагрузки (log10 копий/мл) относительно исходного показателя с дня 1 до дня 5;
- средневзвешенное по времени изменение суточной вирусной нагрузки (log_{10} копий/мл) относительно исходного показателя у пациентов с высокой вирусной нагрузкой ($> 10^4$ копий/мл, $> 10^5$ копий/мл, $> 10^6$ копий/мл,

$> 10^7$ копий/мл) с дня 1 до дня 7;

- средневзвешенное по времени изменение суточной вирусной нагрузки (log_{10} копий/мл) относительно исходного показателя у пациентов с высокой вирусной нагрузкой ($> 10^4$ копий/мл, $> 10^5$ копий/мл, $> 10^6$ копий/мл,

$> 10^7$ копий/мл) с дня 1 до дня 5;

- доля пациентов с высокой вирусной нагрузкой ($> 10^4$ копий/мл, $> 10^5$ копий/мл,

> 106 копий/мл, > 107 копий/мл) при каждом посещении;

- доля пациентов с вирусными нагрузками ниже предела обнаружения при каждом посещении;
- доля пациентов с вирусными нагрузками ниже нижнего предела количественного определения при каждом посещении;
- средневзвешенное по времени изменение значений порогового цикла (Ct) по сравнению с исходным уровнем со дня 1 до дня 7, измеренное посредством RT-qPCR проб

из NP;

• средневзвешенное по времени изменение значений Ct по сравнению с исходным уровнем со дня 1 до дня 5, измеренное посредством RT-qPCR проб мазков из NP;

• изменение значений Ct по сравнению с исходным уровнем при каждом посещении, измеренное посредством RT-qPCR проб мазков из NP;

• изменение вирусной нагрузки по сравнению с исходным показателем при каждом посещении, измеренное посредством RT-qPCR проб мазков из NP;

• доля пациентов со связанными с лечением СНЯ на день 29;

• доля пациентов с инфузионными реакциями (степень $\geq$ 2), на день 4;

• доля пациентов с реакциями в месте инъекции (степень $\geq$ 3) на день 4;

• доля пациентов с реакциями гиперчувствительности (степень $\geq$ 2) на день 29;

• концентрации mAb10933 и mAB10987 в сыворотке с течением времени;

• иммуногенность, измеренная посредством антител к лекарственным средствам (ADA) и нейтрализующих антител (NAb) к mAb10933 и mAb10987.

[0548] Поисковые конечные показатели - поисковые конечные показатели были следующими:

● кумулятивная частота возникновения (на день 29 и день 169) непосредственных обращений за медицинской помощью в связи с COVID-19 или смертей от всех причин;

● кумулятивная частота возникновения (на день 29 и день 169) госпитализаций, посещений отделения неотложной помощи в связи с COVID-19 или смертей от всех причин;

● кумулятивная частота возникновения (на день 29 и день 169) госпитализаций в связи с COVID-19 или смертей от всех причин;

● кумулятивная частота возникновения (на день 29 и день 169) посещений отделения неотложной помощи в связи с COVID-19 или смертей от всех причин;

● доля пациентов (на день 29 и день 169) с $\geq$ 1 непосредственным обращением за медицинской помощью в связи с COVID-19 или смертью от всех причин;

● доля пациентов (на день 29 и день 169) с $\geq$ 1 непосредственным обращением за медицинской помощью в связи с COVID-19 с разбивкой по типу посещений (госпитализация, посещение отделения неотложной помощи, посещение отделения скорой помощи, посещение кабинета врача и/или сеанс телемедицины);

● доля пациентов (на день 29 и день 169) с $\geq$ 2 непосредственными обращениями за медицинской помощью в связи с COVID-19 или смертями от всех причин;

● дни госпитализации в связи с COVID-19;

● доля пациентов (на день 29 и день 169), поступивших в блок интенсивной терапии (ICU) в связи с COVID-19;

● доля пациентов (на день 29 и день 169), нуждающихся в кислородной поддержке в связи с COVID-19;

● доля пациентов (на день 29 и день 169), нуждающихся в искусственной вентиляции легких в связи с COVID-19;

● общее число MAV в связи с COVID-19 на день 29 и день 169;

● кумулятивная частота возникновения (на день 29 и день 169) госпитализаций, посещений отделения неотложной помощи или смертей от всех причин;

● смертность от всех причин на день 29 и день 169;

● доля пациентов со связанными с лечением СНЯ на день 169.

[0549] **Процедуры и оценки**

[0550] Процедуры и оценка включали:

• мазки из NP для RT-qPCR на SARS-CoV-2;

• непосредственные обращения за медицинской помощью в связи с COVID-19;

• СЛНЯ, связанные с лечением СНЯ и связанные с лечением НЯОИ (инфузионные реакции $\geq$ 2 степени, реакции в месте инъекции $\geq$ 3 степени или реакции гиперчувствительности $\geq$ 2 степени, а также любое СЛНЯ, которое приводило к госпитализации или посещению отделения неотложной помощи, независимо от того, было ли связано такое посещение с COVID-19);

• адресные сопутствующие лекарственные средства, лабораторные анализы безопасности, показатели жизненно важных функций и состояние беременности.

[0551] **Статистический план**

[0552] основной показатель вирусологической эффективности представлял собой средневзвешенное по времени изменение суточной вирусной нагрузки относительно исходного показателя с дня 1 до дня 7, измеренное посредством RT-qPCR в образцах-мазках из NP. Первый анализ проводили в популяции серонегативной модифицированной группы полного анализа (mFAS).

[0553] В группу MFAS были включены все рандомизированные пациенты с полученным в центральной лаборатории положительным результатом RT-qPCR на SARS-CoV-2 в образцах-мазках из NP во время рандомизации и на основании получаемого лечения (в зависимости от лечения). Серонегативная группа mFAS представляла собой подмножество пациентов в популяции мFAS, которые были серонегативными на исходном уровне.

[0554] **Результаты** - данное исследование демонстрирует, что различные внутривенные и подкожные дозы mAb10933+mAb10987 обеспечивают вирусологическую эффективность по сравнению с плацебо (**ФИГ. 74**). Все протестированные дозы соответствовали основному конечному показателю, быстро и существенно уменьшали вирусную нагрузку у пациентов ($\log_{10}$ копий/мл) по сравнению с плацебо ($p \leq 0{,}001$). В исходной когорте, в которую было включено 816 пациентов, это исследование продемонстрировало существенное и сопоставимое снижение вирусной нагрузки на день 7 у пациентов с положительными ПЦР-тестами на SARS-COV-2, и которые были серонегативными на исходном уровне, на всех 6 протестированных уровнях дозы REGEN-COV. Несмотря на наличие незначительных численных различий в среднем снижении вирусной нагрузки между группой, получавшей 2400 мг и другими экспериментальными группами, они не были статистически разными и клинически значимыми. Действительно, REGEN-COV значительно и существенно снижал вирусную нагрузку на всех

протестированных уровнях дозы, вплоть до однократных доз 300 мг внутривенно или 600 мг подкожно (**ФИГ. 47**). Более того, эти результаты были сопоставимы с результатами из примера 2, несмотря на более низкие дозы, применявшиеся в данном исследовании (**ФИГ. 48 и ФИГ. 51**); исследование примера 2 имеет номер «2067», а данное исследование имеет номер «20145»). Также наблюдалось дозозависимое повышение концентраций REGEN-COV в сыворотке у пациентов после внутривенного (в/в) и подкожного (п/к) введения (**ФИГ. 75**). Лечение обычно переносилось хорошо, смертельных случаев не было, отмечены только два серьезных нежелательных явления, оба из которых, по оценкам, не были связаны с COVID-19 или REGEN-COV (**ФИГ. 49 и ФИГ. 50**). Сводные демографические и исходные показатели серонегативных пациентов, которым лекарственное средство вводилось внутривенно и подкожно (модифицированная группа полного анализа), показаны на **ФИГ. 45** и **ФИГ. 46** соответственно.

[0555] Таблица 17. Средневзвешенное по времени изменение относительно исходного показателя (день 1) до дня 7 вирусной нагрузки (log_{10} копий/мл) у пациентов с положительным ПЦР и серонегативных на исходном уровне

	Предварительно определенная иерархия тестирования		
Сравнение	**Среднее по МНК**	**95%-й ДИ**	**p-значение**
REGEN-COV 2400 мг в/в (n=61) по сравнению с объединенной группой плацебо (n=74)	-0,71	(-1,05, -0,38)	< 0,0001
REGEN-COV 1200 мг в/в (n=67) по сравнению с объединенной группой плацебо (n=74)	-0,56	(-0,89, -0,24)	0,0007
REGEN-COV 1200 мг в/в (n=71) по сравнению с объединенной группой плацебо (n=74)	-0,56	(-0,87, -0,24)	0,0007
REGEN-COV 600 мг в/в (n=66) по сравнению с объединенной группой плацебо (n=74)	-0,66	(-0,99, -0,34)	< 0,0001
REGEN-COV 600 мг п/к (n=71) по сравнению с объединенной группой плацебо (n=74)	-0,56	(-0,88, -0,24)	0,0006
REGEN-COV 300 мг в/в (n=76) по сравнению с объединенной группой плацебо (n=74)	-0,57	(-0,88, -0,25)	0,0004

ДИ - доверительный интервал; в/в - внутривенно; МНК - метод наименьших

квадратов; ПЦР - полимеразная цепная реакция; п/к - подкожно.

[0556] Объем настоящего изобретения не ограничен конкретными вариантами осуществления, описанными в настоящем документе. Напротив, специалистам в данной области будут очевидны различные модификации данного изобретения, помимо модификаций, описанных настоящем документе, из предшествующего описания. Предполагается, что такие модификации включены в объем приложенной формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ улучшения одного или более клинических параметров COVID-19, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтической композиции, причем терапевтическая композиция содержит по меньшей мере одну антигенсвязывающую молекулу, которая связывает поверхностный белок SARS-CoV-2.

2. Способ по п. 1, в котором субъект представляет собой пациента-человека с лабораторно подтвержденным SARS-CoV-2 и одним или более симптомами COVID-19.

3. Способ по п. 2, в котором один или более симптомов COVID-19 включают лихорадку, кашель или одышку.

4. Способ по п. 2 или 3, в котором субъект выбран из группы, состоящей из: (a) пациента-человека с COVID-19, нуждающегося в кислородной поддержке с низким расходом; (b) пациента-человека с COVID-19, нуждающегося в высокоинтенсивной кислородной терапии, но не находящегося на искусственной вентиляции легких; и (c) пациента-человека с COVID-19, нуждающегося в искусственной вентиляции легких.

5. Способ по любому одному из пп. 1-4, в котором субъект госпитализирован в связи с одним или более симптомами COVID-19.

6. Способ по любому одному из пп. 1-4, в котором субъект является амбулаторным пациентом.

7. Способ профилактики инфекции SARS-CoV-2 или COVID-19 у субъекта, включающий введение субъекту профилактической композиции, причем профилактическая композиция содержит по меньшей мере одну антигенсвязывающую молекулу, которая связывает поверхностный белок SARS-CoV-2.

8. Способ по п. 7, в котором субъект является неинфицированным лицом с высоким риском инфицирования SARS-CoV-2.

9. Способ по п. 8, в котором субъект с высоким риском инфицирования SARS-CoV-2 является медицинским работником, непосредственно принимающим пациентов медработником или лицом, проживающим совместно с человеком с положительным тестом на инфекцию SARS-CoV-2.

10. Способ по любому одному из пп. 1-9, в котором терапевтическая или профилактическая композиция содержит первую антигенсвязывающую молекулу, которая связывает первый эпитоп на поверхностном белке SARS-CoV-2, и вторую антигенсвязывающую молекулу, которая связывает второй эпитоп на поверхностном белке SARS-CoV-2, причем первый эпитоп и второй эпитоп являются структурно неперекрывающимися.

11. Способ по п. 10, в котором терапевтическая или профилактическая композиция дополнительно содержит третью антигенсвязывающую молекулу, которая связывает третий эпитоп на поверхностном белке SARS-CoV-2, причем третий эпитоп структурно не перекрывается с первым эпитопом и вторым эпитопом.

12. Способ по любому одному из пп. 1-9, в котором терапевтическая или профилактическая композиция содержит первую антигенсвязывающую молекулу, которая

связывает первый эпитоп на поверхностном белке SARS-CoV-2, и вторую антигенсвязывающую молекулу, которая связывает второй эпитоп на поверхностном белке SARS-CoV-2, причем первая антигенсвязывающая молекула и вторая антигенсвязывающая молекула способны одновременно связывать поверхностный белок SARS-CoV-2.

13. Способ по п. 12, в котором терапевтическая или профилактическая композиция дополнительно содержит третью антигенсвязывающую молекулу, которая связывает третий эпитоп на поверхностном белке SARS-CoV-2, причем первая антигенсвязывающая молекула, вторая антигенсвязывающая молекула и третья антигенсвязывающая молекула способны одновременно связывать поверхностный белок SARS-CoV-2.

14. Способ по любому одному из пп. 10-13, в котором:

a) первая антигенсвязывающая молекула содержит три определяющих комплементарность области тяжелой цепи (CDR) (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), содержащиеся в вариабельной области тяжелой цепи (HCVR), которая содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 2, и три определяющие комплементарность области легкой цепи (CDR) (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), содержащиеся в вариабельной области легкой цепи (LCVR), которая содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 10;

b) вторая антигенсвязывающая молекула содержит три определяющих комплементарность области тяжелой цепи (CDR) (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), содержащиеся в вариабельной области тяжелой цепи (HCVR), которая содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 22, и три определяющие комплементарность области легкой цепи (CDR) (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), содержащиеся в вариабельной области легкой цепи (LCVR), которая содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 30; и

c) третья антигенсвязывающая молекула содержит три определяющих комплементарность области тяжелой цепи (CDR) (HCDR1, HCDR2 и HCDR3), содержащиеся в вариабельной области тяжелой цепи (HCVR), которая содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 73, и три определяющие комплементарность области легкой цепи (CDR) (LCDR1, LCDR2 и LCDR3), содержащиеся в вариабельной области легкой цепи (LCVR), которая содержит аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 81.

15. Способ по любому одному из пп. 1-13, в котором поверхностный белок SARS-CoV-2 представляет собой шиповидный (S) белок, содержащий рецептор-связывающий домен, который содержит аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 80% идентичную SEQ ID NO: 59.

16. Способ по любому одному из пп. 1-15, в котором антигенсвязывающая молекула представляет собой антитело к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащий три определяющие комплементарность области тяжелой цепи (HCVR) и три определяющие комплементарность области легкой цепи (LCDR), HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3, содержащиеся в паре

аминокислотных последовательностей вариабельной области тяжелой цепи (HCVR) и вариабельной области легкой цепи (LCVR), которая содержит аминокислотные последовательности, выбранные из группы, состоящей из SEQ ID NO: 2/10, 22/30, 42/50 и 73/81.

17. Способ по п. 16, в котором антитело к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 или антигенсвязывающий фрагмент содержит домены HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3, которые содержат аминокислотные последовательности, соответственно выбранные из группы, состоящей из SEQ ID NO: 4-6-8-12-14-16, 24-26-28-32-34-36, 44-46-48-52-34-54 и 75-77-79-83-85-87.

18. Способ по п. 17, в котором антитело к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 или антигенсвязывающий фрагмент содержит пару аминокислотных последовательностей HCVR/LCVR, содержащих аминокислотные последовательности, выбранные из группы, состоящей из: SEQ ID NO: 2/10, 22/30, 42/50 и 73/81.

19. Способ по любому одному из пп. 16-18, в котором антитело к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 содержит константную область тяжелой цепи IgG человека.

20. Способ по п. 19, в котором антитело к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 содержит константную область тяжелой цепи изотипа IgG1 или IgG4.

21. Способ по п. 19, в котором антитело к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 содержит пару аминокислотных последовательностей тяжелой цепи и легкой цепи, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 18/20, 38/40, 56/58 и 89/91.

22. Способ по любому одному из пп. 1-15, в котором антигенсвязывающая молекула представляет собой антитело к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2, которое имеет те же связывающие и/или блокирующие свойства, что и эталонное антитело, содержащее пару аминокислотных последовательностей HCVR/LCVR, которая содержит аминокислотные последовательности, выбранные из группы, состоящей из SEQ ID NO: 2/10, 22/30, 42/50 и 73/81.

23. Способ по любому одному из пп. 1-15, в котором антигенсвязывающая молекула представляет собой антитело к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2, которое имеет те же связывающие и/или блокирующие свойства, что и эталонное антитело, содержащее пару аминокислотных последовательностей тяжелой цепи и легкой цепи, выбранную из группы, состоящей из SEQ ID NO: 18/20, 38/40, 56/58 и 89/91.

24. Способ по п. 10 или п. 12, в котором первая антигенсвязывающая молекула представляет собой первое антитело к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащий шесть определяющих комплементарность областей, HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3, содержащихся в паре аминокислотных последовательностей вариабельной области тяжелой цепи (HCVR) и вариабельной области легкой цепи (LCVR), которая содержит аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 2/10, а вторая антигенсвязывающая молекула представляет собой второе антитело к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащий шесть определяющих комплементарность

областей, HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3, содержащихся в паре аминокислотных последовательностей вариабельной области тяжелой цепи (HCVR) и вариабельной области легкой цепи (LCVR), которая содержит аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 22/30.

25. Способ по п. 24, в котором первое антитело к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 или антигенсвязывающий фрагмент содержит шесть определяющих комплементарность областей, HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3, содержащих аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 4-6-8-12-14-16 соответственно, а второе антитело к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 или антигенсвязывающий фрагмент, содержит шесть определяющих комплементарность областей, HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3, содержащих аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 24-26-28-32-34-36 соответственно.

26. Способ по п. 25, в котором первое антитело к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 или антигенсвязывающий фрагмент содержит пару аминокислотных последовательностей HCVR/LCVR, которая содержит аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 2/10, а второе антитело к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 или антигенсвязывающий фрагмент содержит пару аминокислотных последовательностей HCVR/LCVR, которая содержит аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 22/30.

27. Способ по любому одному из пп. 24-26, в котором первое и второе антитела к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 содержат константные области тяжелой цепи IgG человека.

28. Способ по п. 27, в котором первое и второе антитела к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 содержат константные области тяжелой цепи изотипа IgG1 или IgG4.

29. Способ по п. 27, в котором первое антитело к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 18, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 20, а второе антитело к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 38, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 40.

30. Способ по п. 10 или 12, в котором первая антигенсвязывающая молекула представляет собой первое антитело к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 или его антигенсвязывающий фрагмент, который имеет те же связывающие и/или блокирующие свойства, что и эталонное антитело, содержащее пару аминокислотных последовательностей HCVR/LCVR, которая содержит аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 2/10, а вторая антигенсвязывающая молекула представляет собой второе антитело к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 или его антигенсвязывающий фрагмент, который имеет те же связывающие и/или блокирующие свойства, что и эталонное антитело, содержащее пару аминокислотных

последовательностей HCVR/LCVR, которая содержит аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 22/30.

31. Способ по п. 10 или 12, в котором первая антигенсвязывающая молекула представляет собой первое антитело к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 или его антигенсвязывающий фрагмент, который имеет те же связывающие и/или блокирующие свойства, что и эталонное антитело, содержащее пару аминокислотных последовательностей тяжелой цепи и легкой цепи, которая содержит аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 18/20, а вторая антигенсвязывающая молекула представляет собой первое антитело к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 или его антигенсвязывающий фрагмент, который имеет те же связывающие и/или блокирующие свойства, что и эталонное антитело, содержащее пару аминокислотных последовательностей тяжелой цепи и легкой цепи, которая содержит аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 38/40.

32. Способ по любому одному из пп. 1-9, в котором антигенсвязывающая молекула представляет собой антитело к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащий шесть определяющих комплементарность областей, HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3, которые содержатся в вариабельной области тяжелой цепи (HCVR), содержащей аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 42, и вариабельной области легкой цепи (LCVR), которая содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 50.

33. Способ по п. 32, в котором антитело к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит шесть определяющих комплементарность областей, HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3, содержащих аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 44-46-48-52-34-54 соответственно.

34. Способ по п. 33, в котором антитело к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 или его антигенсвязывающий фрагмент содержит HCVR, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 42, и LCVR, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 50.

35. Способ по любому одному из пп. 32-34, в котором антитело к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 содержит константную область тяжелой цепи IgG человека.

36. Способ по п. 35, в котором антитело к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 содержит константную область тяжелой цепи изотипа IgG1 или IgG4.

37. Способ по п. 35, в котором антитело к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 56, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 58.

38. Способ по любому одному из пп. 1-9, в котором антигенсвязывающая молекула представляет собой антитело к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2, которое имеет те же связывающие и/или блокирующие свойства, что и эталонное антитело, содержащее пару аминокислотных последовательностей HCVR/LCVR, которая содержит

аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 42/50.

39. Способ по любому одному из пп. 1-9, в котором антигенсвязывающая молекула представляет собой антитело к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2, которое имеет те же связывающие и/или блокирующие свойства, что и эталонное антитело, содержащее пару тяжелой цепи и легкой цепи, которая содержит аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 56/58.

40. Способ по любому одному из пп. 1-39, в котором терапевтическая композиция содержит от 1 мг до 10 г антигенсвязывающей (-их) молекулы (молекул).

41. Способ по любому одному из пп. 1-21 или 24-29, в котором терапевтическая композиция содержит примерно 1,2 г mAb10933 и примерно 1,2 г mAb10987.

42. Способ по п. 41, в котором терапевтическая композиция дополнительно содержит примерно 1,2 г mAb10985.

43. Способ по любому одному из пп. 1-21 или 24-29, в котором терапевтическая композиция содержит примерно 150 мг mAb10933 и примерно 150 мг mAb10987.

44. Способ по п. 43, в котором терапевтическая композиция дополнительно содержит примерно 150 мг mAb10985.

45. Способ по любому одному из пп. 1-21 или 24-29, в котором терапевтическая композиция содержит примерно 300 мг mAb10933 и примерно 300 мг mAb10987.

46. Способ по п. 45, в котором терапевтическая композиция дополнительно содержит примерно 300 мг mAb10985.

47. Способ по любому одному из пп. 1-21 или 24-29, в котором терапевтическая композиция содержит примерно 600 мг mAb10933 и примерно 600 мг mAb10987.

48. Способ по п. 47, в котором терапевтическая композиция дополнительно содержит примерно 600 мг mAb10985.

49. Способ по любому одному из пп. 1-21 или 24-29, в котором терапевтическая композиция содержит от 150 мг до 1200 мг mAb10933 и от 150 мг до 1200 мг mAb10987.

50. Способ по п. 49, в котором терапевтическая композиция дополнительно содержит от 150 мг до 1200 мг mAb10985.

51. Способ по любому одному из пп. 1-50, в котором терапевтическую или профилактическую композицию вводят субъекту путем внутривенной инфузии или подкожной инъекции.

52. Способ по любому одному из пп. 1-6 или 10-51, в котором после введения терапевтической композиции субъект демонстрирует один или более параметров эффективности, выбранных из группы, состоящей из:

(a) уменьшения выделения вирусов SARS-CoV-2 относительно исходного показателя;

(b) улучшения клинического состояния на по меньшей мере 1 пункт по 7-балльной порядковой шкале;

(c) уменьшения или устранения потребности в кислородной поддержке;

(d) уменьшения или устранения потребности в искусственной вентиляции легких;

(e) профилактики смертности, вызванной COVID-19;

(f) профилактики смертности от всех причин; и

(g) изменения концентрации в сыворотке одного или более биомаркеров, связанных с заболеванием.

53. Способ по п. 52, в котором 7-балльная порядковая шкала представляет собой следующую:

[1] смерть;

[2] госпитализация, требующая инвазивной искусственной вентиляции легких или экстракорпоральной мембранной оксигенации;

[3] госпитализация, требующая неинвазивной вентиляции легких или устройств, обеспечивающих высокий расход кислорода;

[4] госпитализация, требующая кислородной поддержки;

[5] госпитализация, не требующая кислородной поддержки, но требующая постоянной медицинской помощи (в связи с COVID-19 или иной причиной);

[6] госпитализация, не требующая кислородной поддержки и больше не требующая постоянной медицинской помощи; и

[7] госпитализация не требуется.

54. Способ по п. 52 или 53, в котором один или более параметров эффективности измеряют через 21 день после введения первой дозы терапевтической композиции.

55. Способ по любому одному из пп. 52-54, в котором уменьшение выделения вирусов SARS-CoV-2 относительно исходного показателя определяют посредством количественной полимеразной цепной реакции в реальном времени (RT-qPCR) в образцах-мазках из носоглотки, назальных пробах или пробах слюны.

56. Способ по любому одному из пп. 52-54, в котором изменение концентрации в сыворотке крови одного или более биомаркеров, связанных с заболеванием, представляет собой изменение уровня С-реактивного белка, лактатдегидрогеназы, D-димера или ферритина.

57. Способ по п. 6, в котором после введения терапевтической композиции субъект менее 5 раз непосредственно обращается за медицинской помощью, участвует в сеансах телемедицины, подвергается госпитализации и/или направляется в блок интенсивной терапии (ICU) в связи с COVID-19.

58. Способ по п. 57, в котором в течение 29 дней после введения первой дозы терапевтической композиции субъект менее 5 раз непосредственно обращался за медицинской помощью, участвовал в сеансах телемедицины, был госпитализирован и/или был направлен в блок интенсивной терапии (ICU) в связи с COVID-19.

59. Способ по п. 57 или 58, в котором субъект менее 4 раз, менее 3 раз, менее 2 раз или менее 1 раза непосредственно обращался за медицинской помощью, участвовал в сеансах телемедицины, был госпитализирован и/или был направлен в блок интенсивной терапии (ICU) в связи с COVID-19.

60. Способ по любому одному из пп. 52-59, в котором у субъекта были получены

отрицательные тесты на SARS-CoV-2 в течение периода времени от 2 дней до 3 недель после первого введения терапевтической композиции.

61. Способ по п. 60, в котором отрицательный тест на SARS-CoV-2 определяют посредством RT-qPCR в образцах-мазках из носоглотки, назальных пробах или пробах слюны.

62. Способ по любому одному из пп. 1-6 или 10-62, дополнительно включающий введение субъекту дополнительного терапевтического агента.

63. Способ по п. 62, в котором дополнительный терапевтический агент представляет собой противовирусное соединение.

64. Способ по п. 63, в котором противовирусное соединение представляет собой ремдесивир.

65. Способ по п. 62, в котором дополнительный терапевтический агент представляет собой блокатор IL-6 или IL-6R.

66. Способ по п. 65, в котором дополнительный терапевтический агент представляет собой тоцилизумаб или сарилумаб.

67. Способ по п. 62, в котором дополнительный терапевтический агент представляет собой стероид.

68. Способ по любому одному из пп. 62-67, в котором дополнительный терапевтический агент вводят до введения терапевтической композиции.

69. Способ по любому одному из пп. 62-67, в котором дополнительный терапевтический агент вводят после введения терапевтической композиции или одновременно с введением терапевтической композиции.

70. Способ по любому одному из предшествующих пунктов, в котором субъект является серонегативным на инфекцию SARS-CoV-2.

71. Способ улучшения одного или более клинических параметров при инфицировании SARS-CoV-2, включающий введение терапевтической композиции субъекту, инфицированному SARS-CoV-2, причем терапевтическая композиция содержит первое антитело к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащий три определяющих комплементарность области тяжелой цепи (HCDR) и три определяющих комплементарность области легкой цепи (LCDR), которые содержатся в паре аминокислотных последовательностей вариабельной области тяжелой цепи (HCVR) и вариабельной области легкой цепи (LCVR), содержащей аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 2/10, и второе антитело к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащий три HCDR и три LCDR, содержащиеся в паре аминокислотных последовательностей HCVR и LCVR, которые содержат аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 22/30, при этом указанная терапевтическая композиция облегчает по меньшей мере один симптом инфекции SARS-CoV-2 в случае ее введения группе серонегативных субъектов быстрее по сравнению с контрольной группой серонегативных субъектов, которым вводили плацебо.

72. Способ улучшения одного или более клинических параметров при

инфицировании SARS-CoV-2, включающий введение терапевтической композиции субъекту, инфицированному SARS-CoV-2, причем терапевтическая композиция содержит первое антитело к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащий три определяющих комплементарность области тяжелой цепи (HCDR) и три определяющих комплементарность области легкой цепи (LCDR), которые содержатся в паре аминокислотных последовательностей вариабельной области тяжелой цепи (HCVR) и вариабельной области легкой цепи (LCVR), содержащей аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 2/10, и второе антитело к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащий три HCDR и три LCDR, которые содержатся в паре аминокислотных последовательностей HCVR и LCVR, содержащей аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 22/30, при этом указанная терапевтическая композиция облегчает по меньшей мере один симптом инфекции SARS-CoV-2 в случае ее введения группе серонегативных субъектов быстрее по сравнению с контрольной группой серопозитивных субъектов.

73. Способ улучшения одного или более клинических параметров при инфицировании SARS-CoV-2, включающий введение терапевтической композиции субъекту, инфицированному SARS-CoV-2, причем терапевтическая композиция содержит первое антитело к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащий три определяющих комплементарность области тяжелой цепи (HCDR) и три определяющих комплементарность области легкой цепи (LCDR), которые содержатся в паре аминокислотных последовательностей вариабельной области тяжелой цепи (HCVR) и вариабельной области легкой цепи (LCVR), содержащей аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 2/10, и второе антитело к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащий три HCDR и три LCDR, которые содержатся в паре аминокислотных последовательностей HCVR и LCVR, содержащей аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 22/30, при этом указанная терапевтическая композиция снижает вирусную нагрузку в течение 7 дней после введения (день 7) группе субъектов по сравнению с днем введения (день 0).

74. Способ по п. 73, в котором средневзвешенное по времени изменение вирусной нагрузки в носоглотке (NP) относительно исходного показателя на день 7 в группе серонегативных субъектов было на по меньшей мере 0,86 log10 копий/мл больше ($p < 0,0001$) у пациентов, получавших 0,6 г первого антитела к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 и 0,6 г второго антитела к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2, по сравнению с контрольной группой субъектов, получавших плацебо.

75. Способ по п. 73, в котором снижение вирусной нагрузки в носоглотке (NP) относительно исходного показателя на день 7 в группе серонегативных субъектов было на по меньшей мере 1,04 log10 копий/мл больше ($p < 0,0001$) у пациентов, получавших 1,2 г первого антитела к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 и 1,2 г второго антитела к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2, по сравнению с контрольной группой субъектов, получавших плацебо.

76. Способ по п. 73, в котором среднее изменение вирусной нагрузки в носоглотке (NP) относительно исходного показателя на день 7 в группе субъектов было на по меньшей мере 0,71 log10 копий/мл больше ($p < 0,0001$) у пациентов, получавших 0,6 г первого антитела к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 и 0,6 г второго антитела к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2, по сравнению с контрольной группой субъектов, получавших плацебо.

77. Способ по п. 73, в котором среднее по времени изменение вирусной нагрузки в носоглотке (NP) относительно исходного показателя на день 7 в группе субъектов было на по 0,86 log10 копий/мл больше ($p < 0,0001$) у пациентов, получавших 1,2 г первого антитела к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 и 1,2 г второго антитела к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2, по сравнению с контрольной группой субъектов, получавших плацебо.

78. Способ улучшения одного или более клинических параметров при инфицировании SARS-CoV-2, включающий введение терапевтической композиции субъекту, инфицированному SARS-CoV-2, причем терапевтическая композиция содержит первое антитело к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащий три определяющих комплементарность области тяжелой цепи (HCDR) и три определяющих комплементарность области легкой цепи (LCDR), которые содержатся в паре аминокислотных последовательностей вариабельной области тяжелой цепи (HCVR) и вариабельной области легкой цепи (LCVR), содержащей аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 2/10, и второе антитело к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащий три HCDR и три LCDR, которые содержатся в паре аминокислотных последовательностей HCVR и LCVR, содержащей аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 22/30, при этом указанная терапевтическая композиция снижает вирусную нагрузку в группе субъектов.

79. Способ по п. 78, в котором введение указанной терапевтической композиции включает введение 0,6 г первого антитела к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 и 0,6 г второго антитела к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2, и при этом указанное введение обеспечивает среднее снижение вирусной нагрузки на день 7 после введения по сравнению с исходной вирусной нагрузкой, измеренной в день 0 перед введением, на по меньшей мере 3,00 log10 копий/мл.

80. Способ по п. 79, в котором указанное снижение составляет по меньшей мере 3,50 log10 копий/мл.

81. Способ по п. 79, в котором указанное снижение составляет по меньшей мере 3,90 log10 копий/мл.

82. Способ по п. 78, в котором введение указанной терапевтической композиции включает введение 1,2 г первого антитела к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 и 1,2 г второго антитела к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2, и при этом указанное введение обеспечивает среднее снижение вирусной нагрузки на день 7 после введения по сравнению с исходной вирусной нагрузкой, измеренной в день 0 перед введением, на по

меньшей мере 3,50 log10 копий/мл.

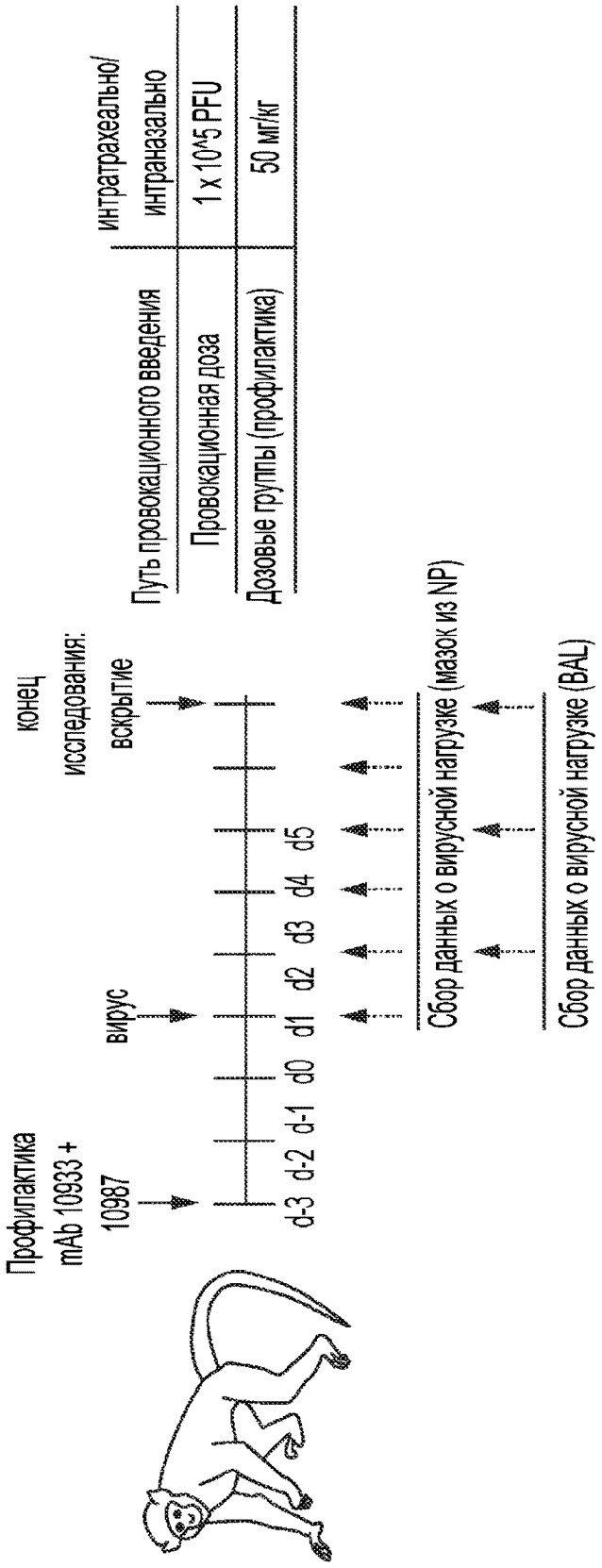
83. Способ по п. 79, в котором указанное снижение составляет по меньшей мере 3,75 log10 копий/мл.

84. Способ по п. 79, в котором указанное снижение составляет по меньшей мере 4,09 log10 копий/мл.

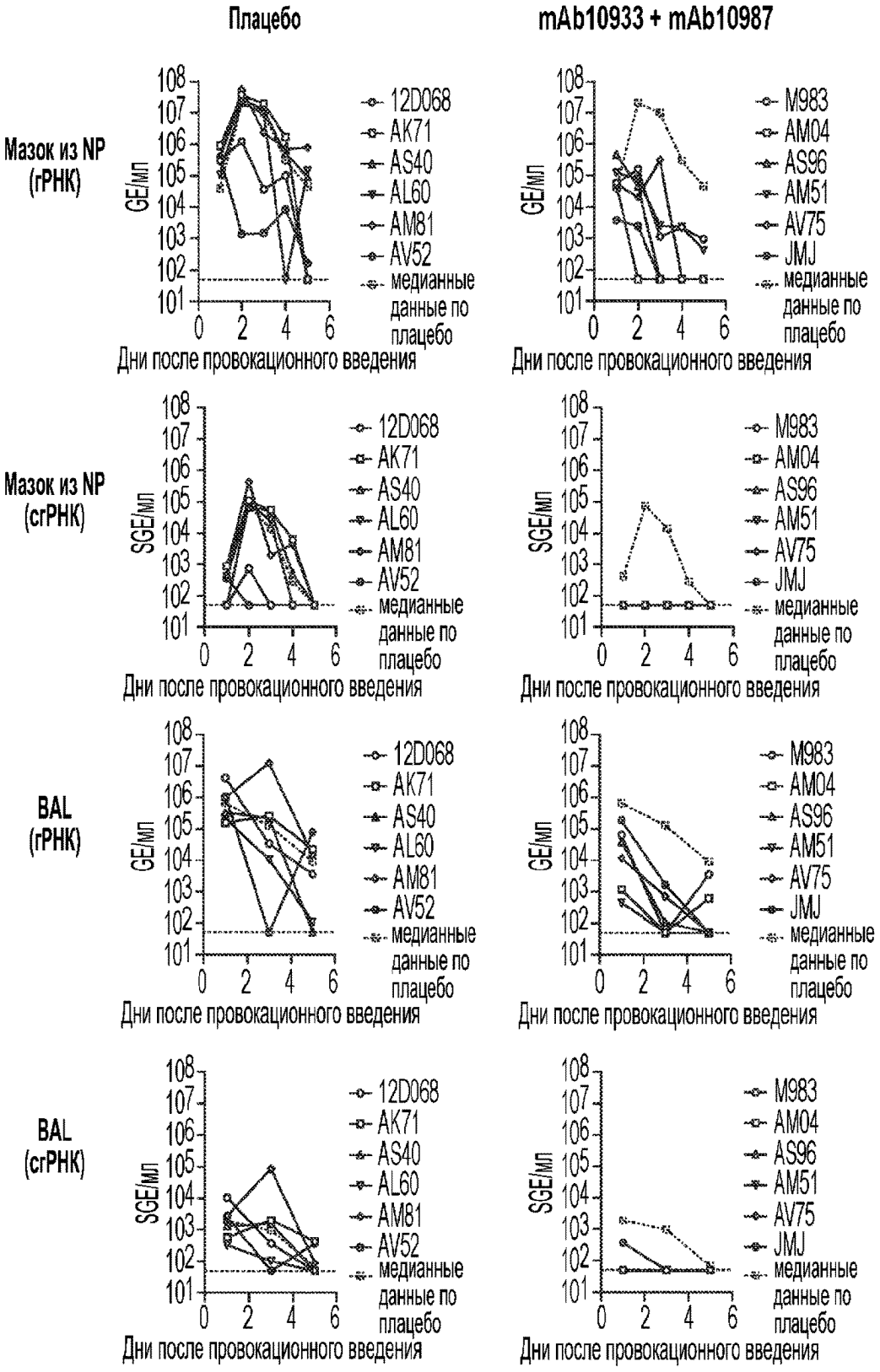
85. Способ улучшения одного или более клинических параметров при инфицировании SARS-CoV-2, включающий введение терапевтической композиции субъекту, инфицированному SARS-CoV-2, причем терапевтическая композиция содержит первое антитело к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащий три определяющих комплементарность области тяжелой цепи (HCDR) и три определяющих комплементарность области легкой цепи (LCDR), которые содержатся в паре аминокислотных последовательностей вариабельной области тяжелой цепи (HCVR) и вариабельной области легкой цепи (LCVR), содержащей аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 2/10, и второе антитело к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 или его антигенсвязывающий фрагмент, содержащий три HCDR и три LCDR, которые содержатся в паре аминокислотных последовательностей HCVR и LCVR, содержащей аминокислотные последовательности SEQ ID NO: 22/30, при этом указанная терапевтическая композиция сокращает время до ослабления симптомов (определяется как время, когда симптомы становятся слабыми или исчезают) в среднем до 4 дней в группе субъектов, получавших 0,6 г первого антитела к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 и 0,6 г второго антитела к шиповидному гликопротеину SARS-CoV- 2 или 1,2 г первого антитела к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2 и 1,2 г второго антитела к шиповидному гликопротеину SARS-CoV-2, по сравнению с контрольной группой субъектов, получавших плацебо.

86. Способ по любому одному из пп. 78-85, в котором указанные субъекты и/или группа субъектов, включающая в себя субъектов, не госпитализированы в связи с COVID-19.

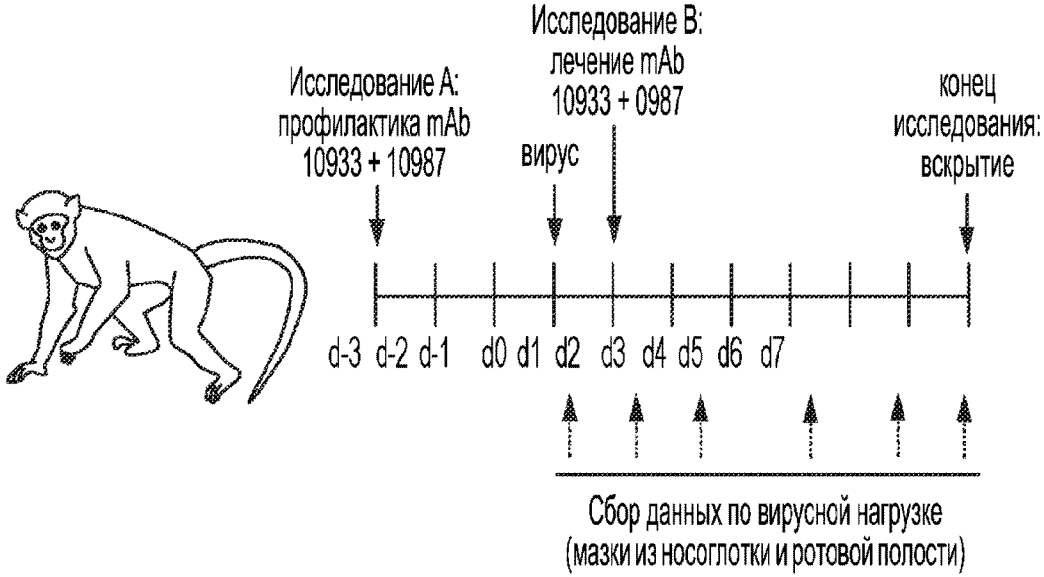
По доверенности


Профилактика
mAb 10933 +
10987
вирус
конец
исследования:
вскрытие
Путь провокационного введения
интратрахеально/
интраназально
Провокационная доза
1 x 10^5 PFU
Дозовые группы (профилактика)
50 мг/кг
d-3 d-2 d-1 d0 d1 d2 d3 d4 d5
Сбор данных о вирусной нагрузке (мазок из NP)
Сбор данных о вирусной нагрузке (BAL)

ФИГ. 1А

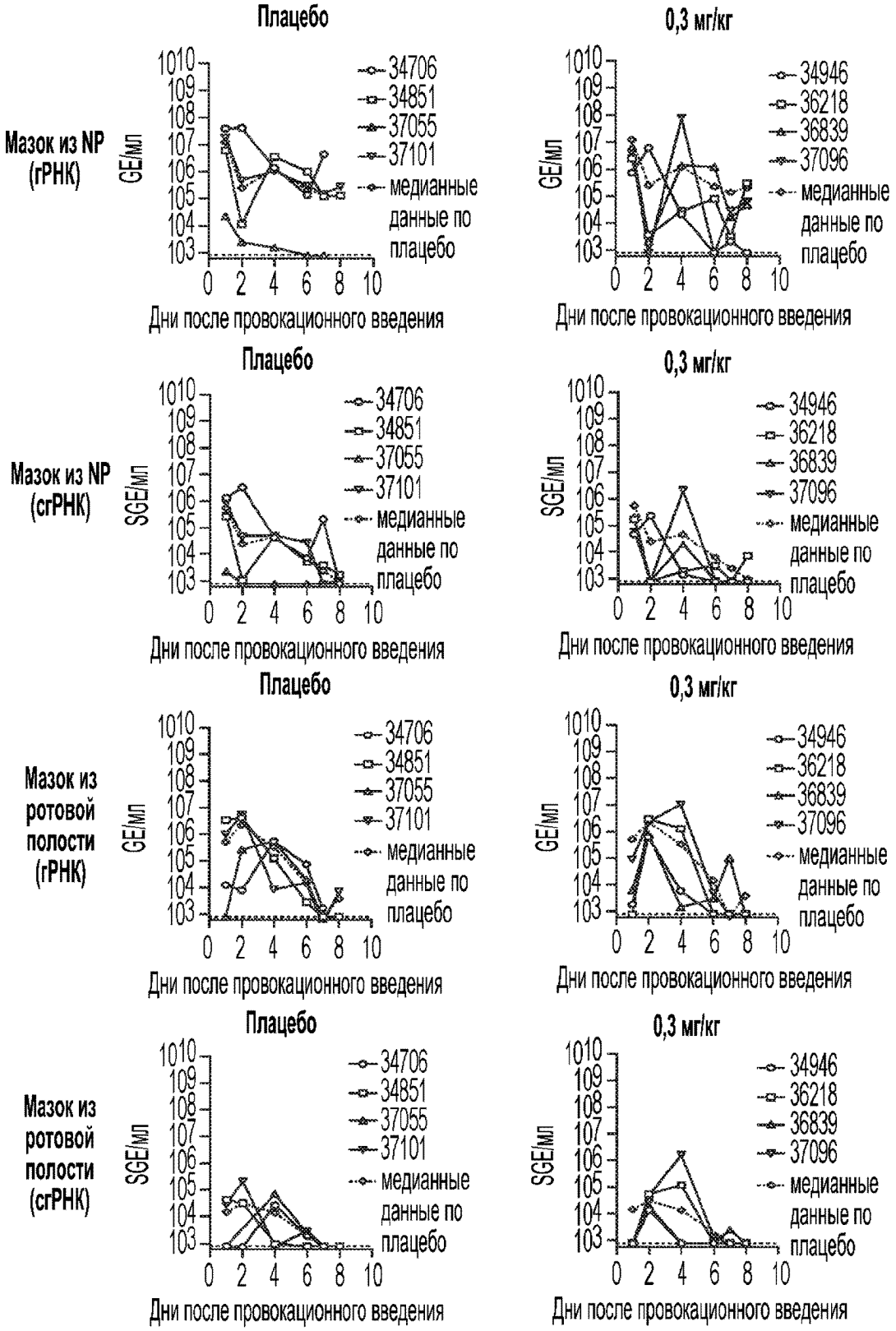

Плацебо
mAb10933 + mAb10987
Мазок из NP (гРНК)
Мазок из NP (сгРНК)
BAL (гРНК)
BAL (сгРНК)
GE/мл
SGE/мл
108
107
106
105
104
103
102
101
0
2
4
6
12D068
AK71
AS40
AL60
AM81
AV52
медианные данные по плацебо
M983
AM04
AS96
AM51
AV75
JMJ
Дни после провокационного введения

ФИГ. 1B

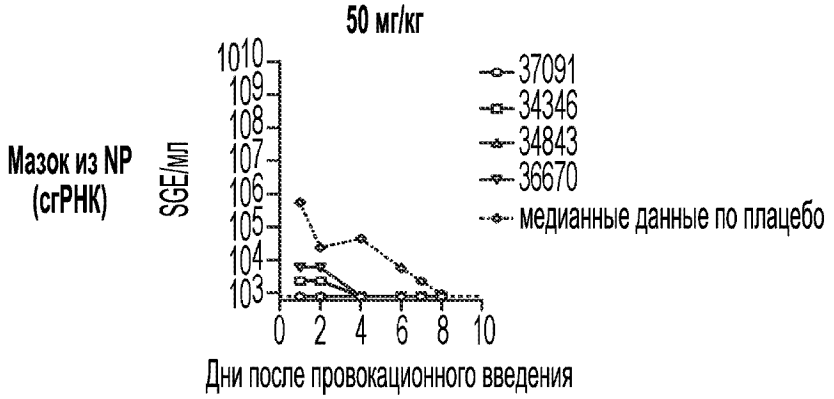


Путь провокационного введения	интратрахеально/ интраназально
Провокационная доза	1,05 x 10^6 PFU
Дозовая группа исследования A (профилактика)	0,3, 50 (мг/кг)
Дозовая группа исследования B (лечение)	25, 150 (мг/кг)

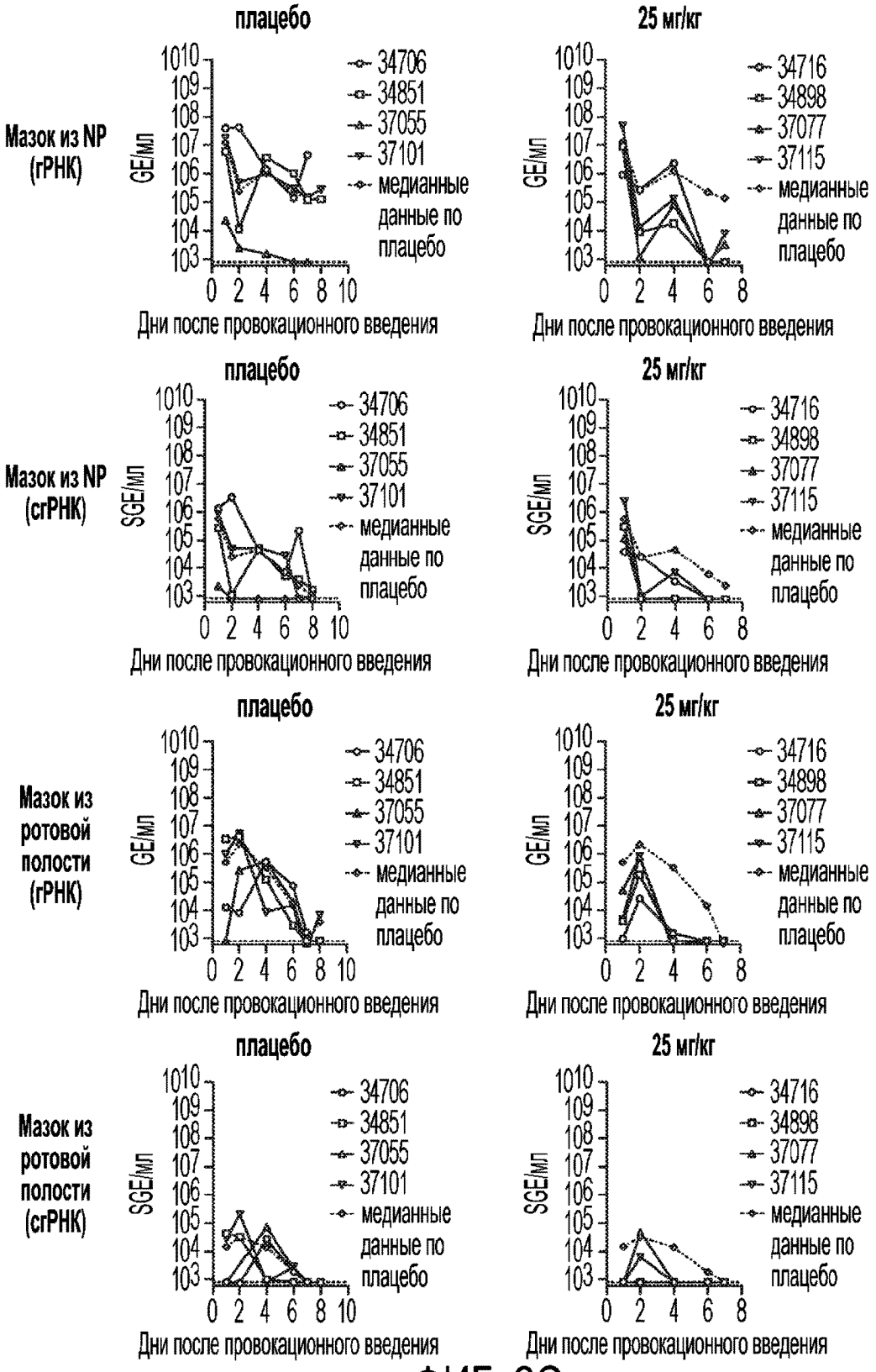
ФИГ. 2A


Плацебо
0,3 мг/кг
Мазок из NP (гРНК)
Мазок из NP (сгРНК)
Мазок из ротовой полости (гРНК)
Мазок из ротовой полости (сгРНК)
GE/мл
SGE/мл
1010
109
108
107
106
105
104
103
0 2 4 6 8 10
Дни после провокационного введения
34706
34851
37055
37101
медианные данные по плацебо
34946
36218
36839
37096

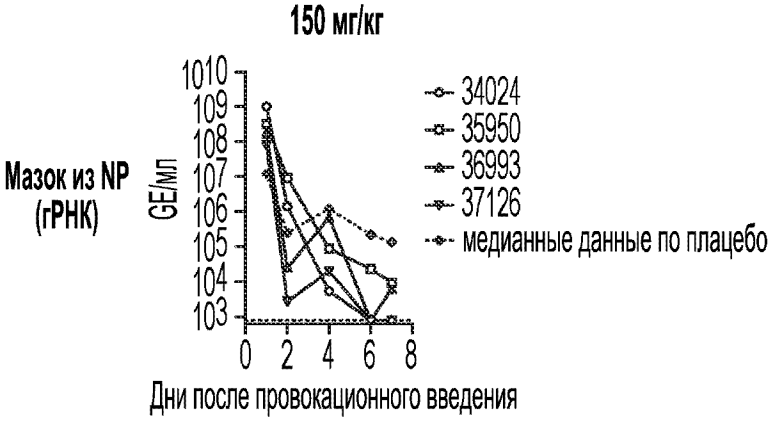
ФИГ. 2В



ФИГ. 2В (продолжение)

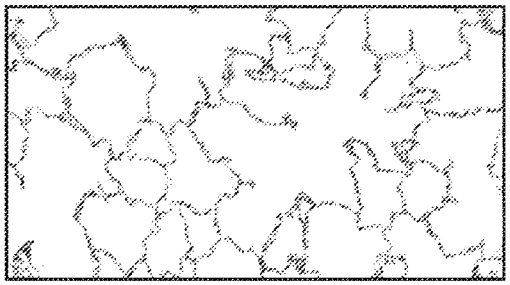

плацебо
25 мг/кг
Мазок из NP (гРНК)
Мазок из NP (сгРНК)
Мазок из ротовой полости (гРНК)
Мазок из ротовой полости (сгРНК)
GE/мл
SGE/мл
1010
109
108
107
106
105
104
103
0 2 4 6 8 10
0 2 4 6 8
34706
34851
37055
37101
медианные данные по плацебо
34716
34898
37077
37115
Дни после провокационного введения

ФИГ. 2С

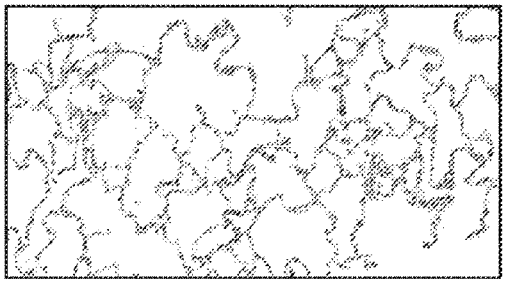


ФИГ. 2С (продолжение)

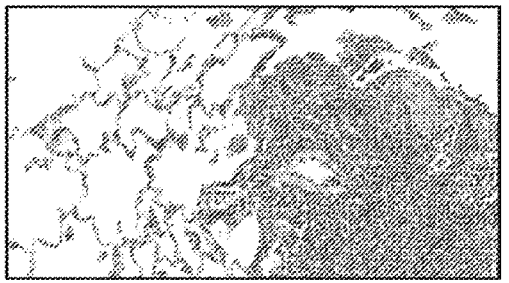
Профилактика, 150 мг/кг



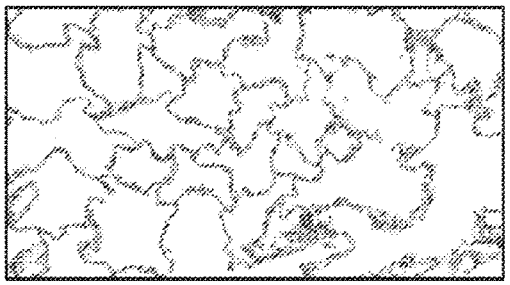
Профилактика, 25 мг/кг



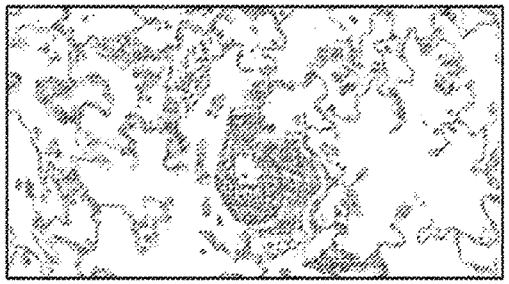
плацебо



Профилактика, 50 мг/кг



Профилактика, 0,3 мг/кг



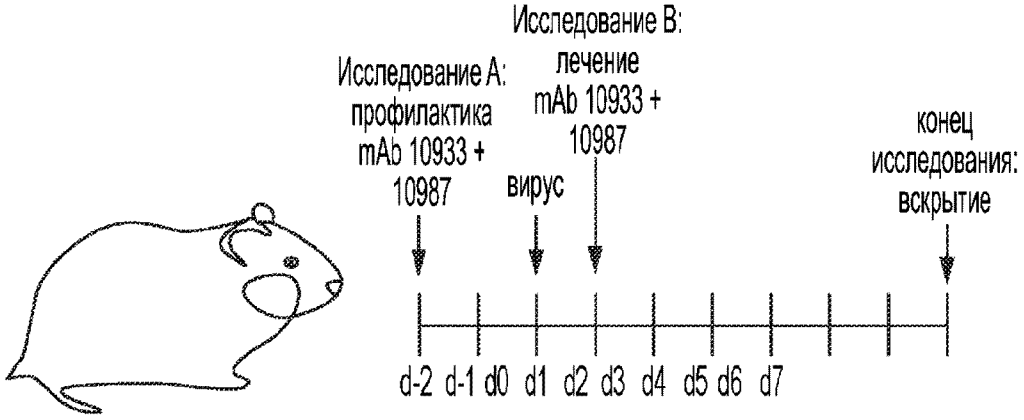
ФИГ. 2D

Частота варианта (%)
1,0
0,8
0,6
0,4
0,2
0,0
Плацебо
H69R
D215H
H245R
T259K
T259R
G261R
K558M
Q607L
H655Y
R682Q
R682L
S686G
A701V
E1262K
Частота варианта (%)
Профилактика
Частота варианта (%)
Терапия

ФИГ. 3А

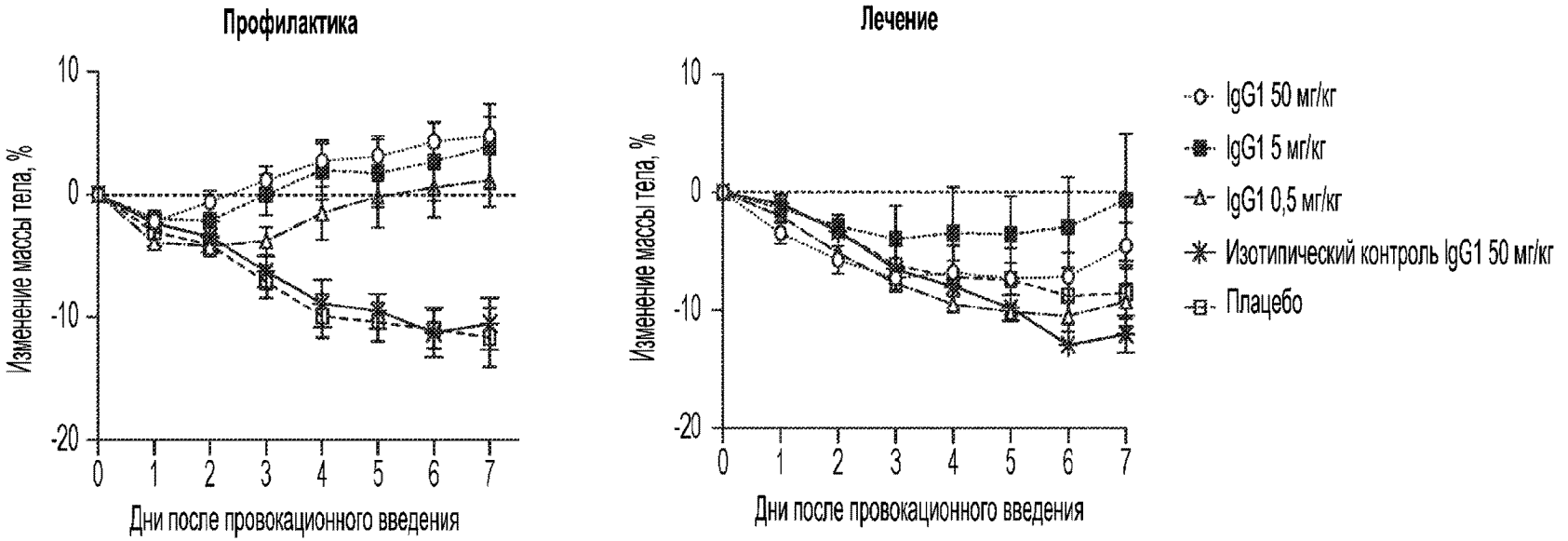
Геномное положение	21768	22205	22296	22338	22338	22343	23235	23382	23525	23607	23607	23618	23664	25346
Эталонный нуклеотид	A	G	A	C	C	G	A	A	C	G	G	A	C	G
Вариантный нуклеотид	G	C	G	A	G	C	T	T	T	A	T	G	T	A
Название гена	Шип	Шип	Шип	Шип	Шип	Шип	Шип	Шип	Шип	Шип	Шип	Шип	Шип	Шип
Положение гена	206	643	734	776	776	781	1673	1820	1963	2045	2045	2056	2102	3784
Характер мутации	nSNP	nSNP	nSNP	nSNP	nSNP	nSNP	nSNP	nSNP	nSNP	nSNP	nSNP	nSNP	nSNP	nSNP
Положение аминокислот	69	215	245	259	259	261	558	607	655	682	682	686	701	1262
Эталонная аминокислота	H	D	H	T	T	G	K	Q	H	R	R	S	A	E
Вариантная аминокислота	R	H	R	K	R	R	M	L	Y	Q	L	G	V	K
Инокулят	1%	39%	1%	1%	0%	1%	0%	14%	3%	0%	0%	2%	0%	0%
Группа плацебо	0%-14%	0%-100%	0%-55%	0%-4%	0%	0%-6%	0%	0%-16%	0%-41%	0%	0%-32%	0%-3%	0%-58%	0%-1%
Профилактическая группа	0%-6%	0%-60%	0%-21%	0%-81%	0%-12%	0%-16%	0%-7%	0%-40%	0%-46	0%-17%	0%-6%	0%-16%	0%	0%-2%
Терапевтическая группа	0%-5%	0%-100%	0%-79%	0%-7%	0%-1%	0%-23%	0%-8%	0%-80%	0%-83%	0%-20%	0%-7%	0%-23%	0%-1%	0%-10%

ФИГ. 3В

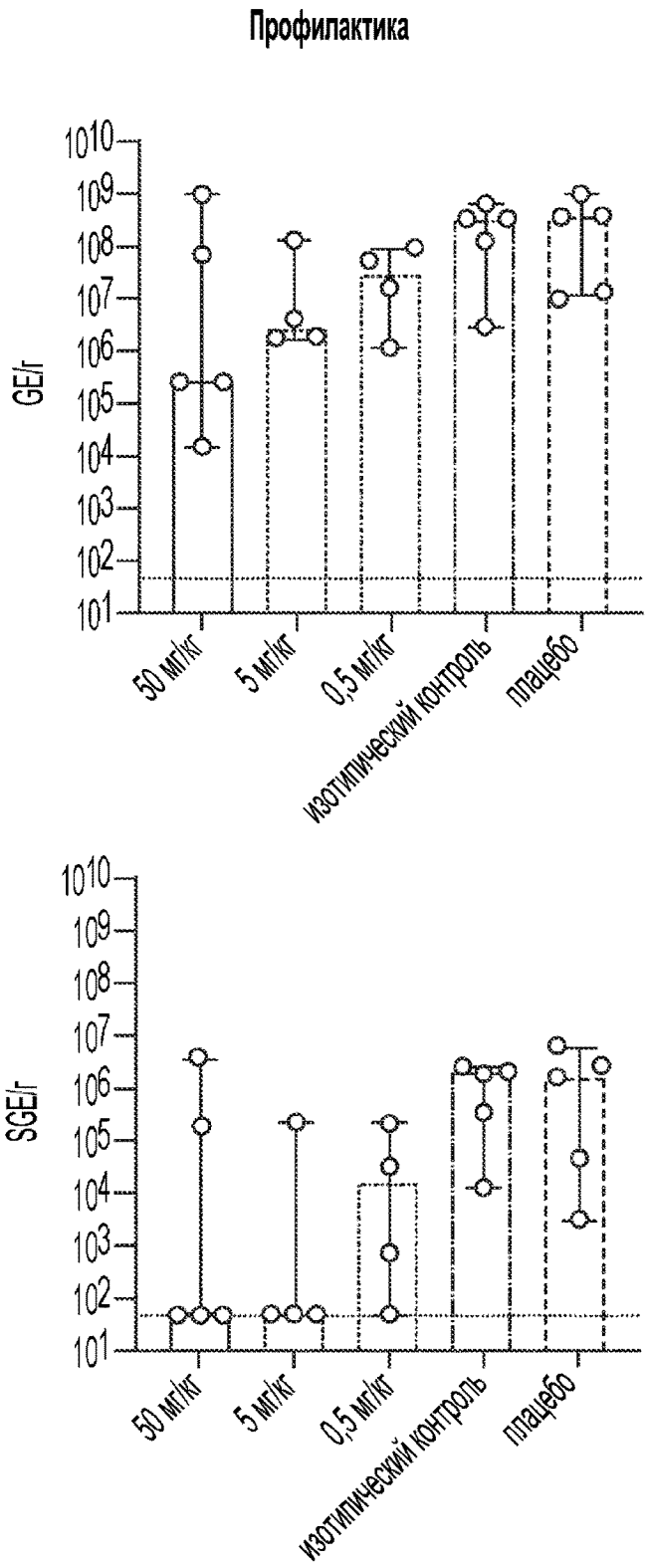


Путь провокационного введения	интраназальный
Провокационная доза	5,6 x 10^4 PFU
Дозовая группа исследования A (профилактика)	50,5, 0,5 (мг/кг)
Дозовая группа исследования B (лечение)	50,5, 0,5 (мг/кг)

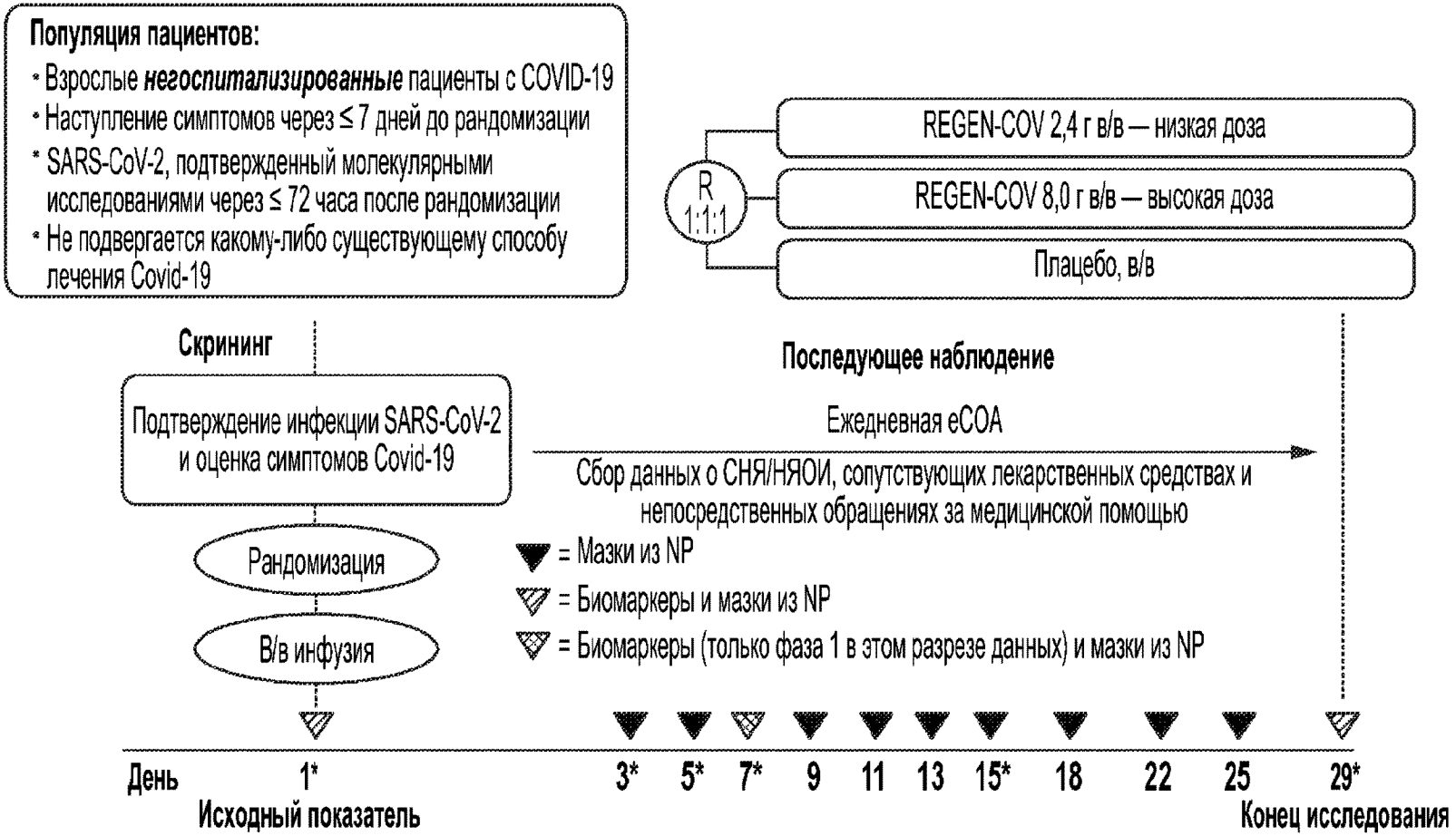
ФИГ. 4A


Профилактика
Лечение
Изменение массы тела, %
10
0
-10
-20
0
1
2
3
4
5
6
7
Дни после провокационного введения
IgG1 50 мг/кг
IgG1 5 мг/кг
IgG1 0,5 мг/кг
Изотипический контроль IgG1 50 мг/кг
Плацебо

ФИГ. 4B

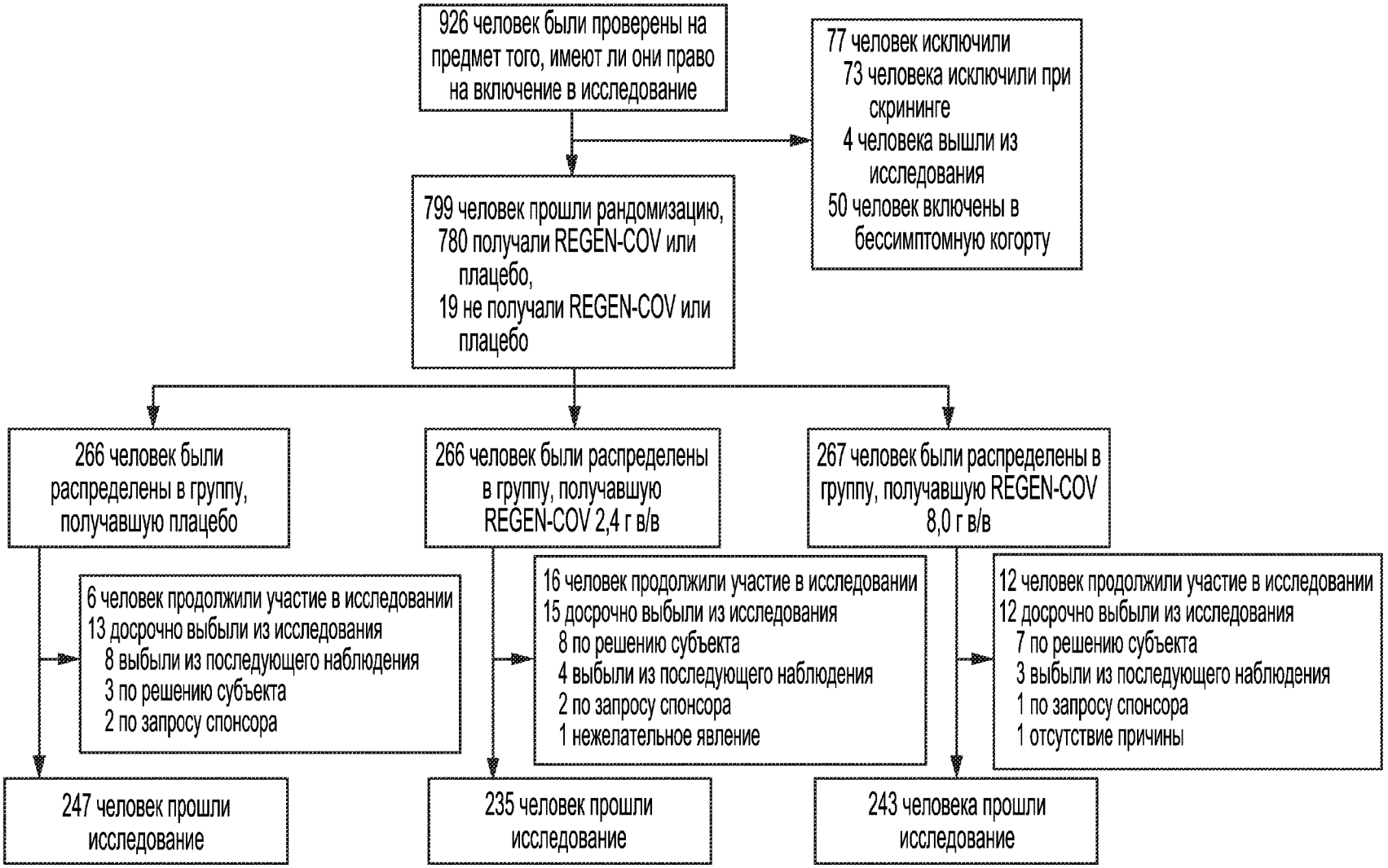

Профилактика
GE/г
SGE/г
10^{10}
10^{9}
10^{8}
10^{7}
10^{6}
10^{5}
10^{4}
10^{3}
10^{2}
10^{1}
50 мг/кг
5 мг/кг
0,5 мг/кг
изотипический контроль
плацебо

ФИГ. 4С

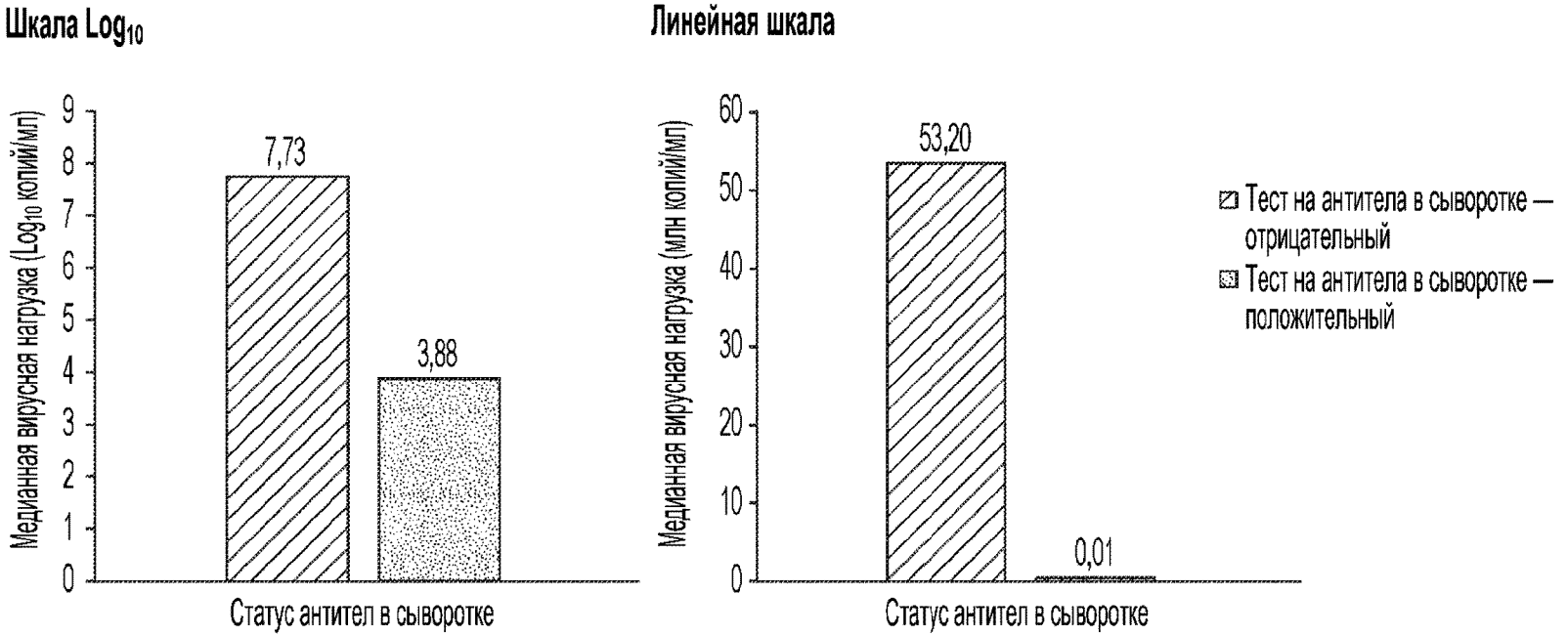


* Пробы сыворотки для фармакокинетического анализа отбирали только в дни 3, 5, 7 и 15 в части фазы 1. НЯОИ — нежелательные явления, представляющие особый интерес; con med — сопутствующее лекарственное средство; eCOA — оценка исходов лечения с электронным сбором данных; в/в — внутривенно; NP — мазок из носоглотки; R — рандомизованный; СНЯ — серьезное нежелательное явление.

ФИГ. 5


926 человек были проверены на предмет того, имеют ли они право на включение в исследование
77 человек исключили
73 человека исключили при скрининге
4 человека вышли из исследования
50 человек включены в бессимптомную когорту
799 человек прошли рандомизацию,
780 получали REGEN-COV или плацебо,
19 не получали REGEN-COV или плацебо
266 человек были распределены в группу, получавшую плацебо
266 человек были распределены в группу, получавшую REGEN-COV 2,4 г в/в
267 человек были распределены в группу, получавшую REGEN-COV 8,0 г в/в
6 человек продолжили участие в исследовании
13 досрочно выбыли из исследования
8 выбыли из последующего наблюдения
3 по решению субъекта
2 по запросу спонсора
16 человек продолжили участие в исследовании
15 досрочно выбыли из исследования
8 по решению субъекта
4 выбыли из последующего наблюдения
2 по запросу спонсора
1 нежелательное явление
12 человек продолжили участие в исследовании
12 досрочно выбыли из исследования
7 по решению субъекта
3 выбыли из последующего наблюдения
1 по запросу спонсора
1 отсутствие причины
247 человек прошли исследование
235 человек прошли исследование
243 человека прошли исследование

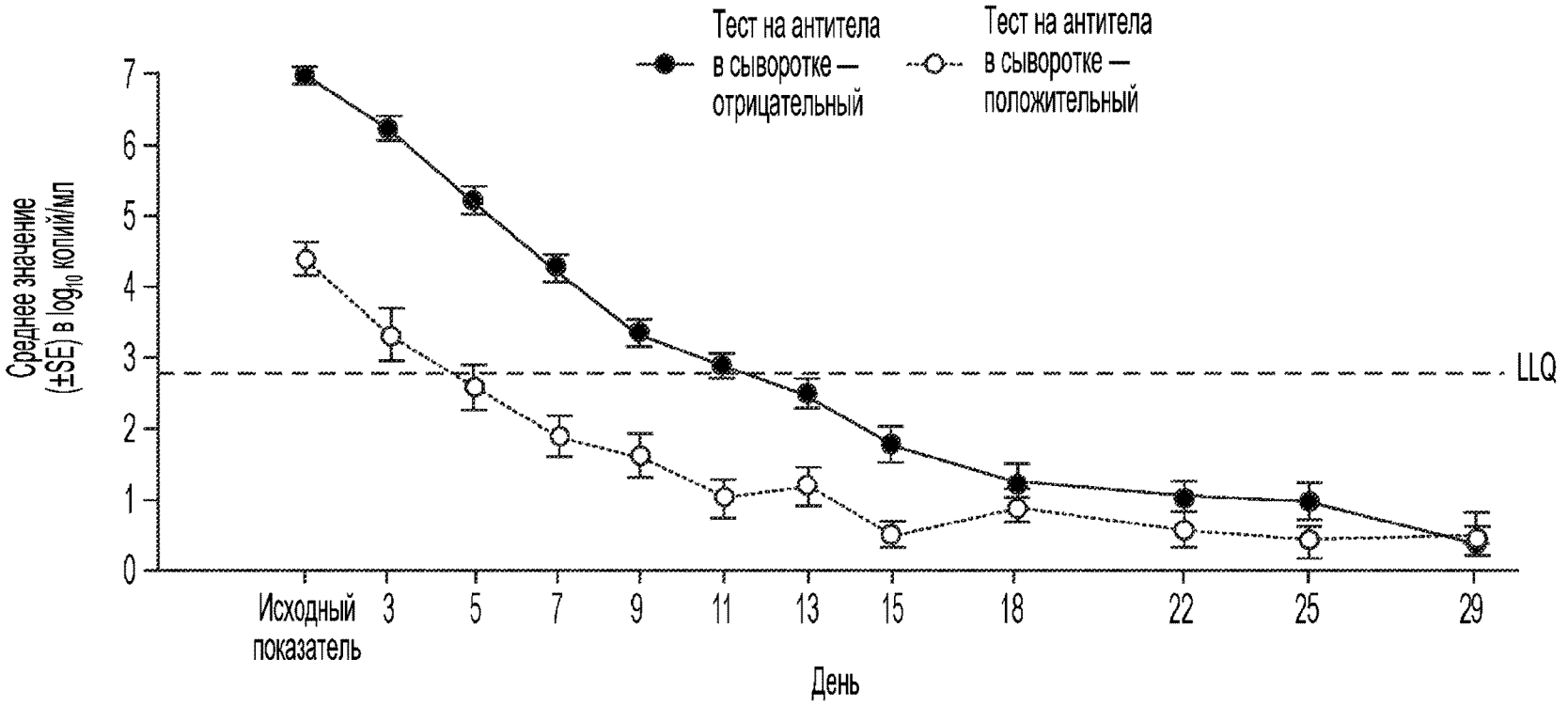
ФИГ. 6



Кол-во пациентов по статусу антител в сыворотке	**Медианная (Q1, Q3) вирусная нагрузка в мазках из носоглотки, шкала log_{10} по статусу антител в сыворотке:**	**Медианная (Q1, Q3) вирусная нагрузка в мазках из носоглотки, линейная шкала по статусу антител в сыворотке:**	**Медианное время наступления симптомов Covid-19 до рандомизации:**
Отрицательный: 292/524 (55,7%) Положительный: 176/524 (33,6%) Неизвестно: 56/524 (10,7%)	Отрицательный: 7,73 (6,28, 7,85) log_{10} копий/мл Положительный: 3,88 (3,18, 5,55) log_{10} копий/мл	Отрицательный: 53,20 (1,91, 71,00) млн копий/мл Положительный: 0,001 (0,00, 0,35) млн копий/мл	3,0 дня

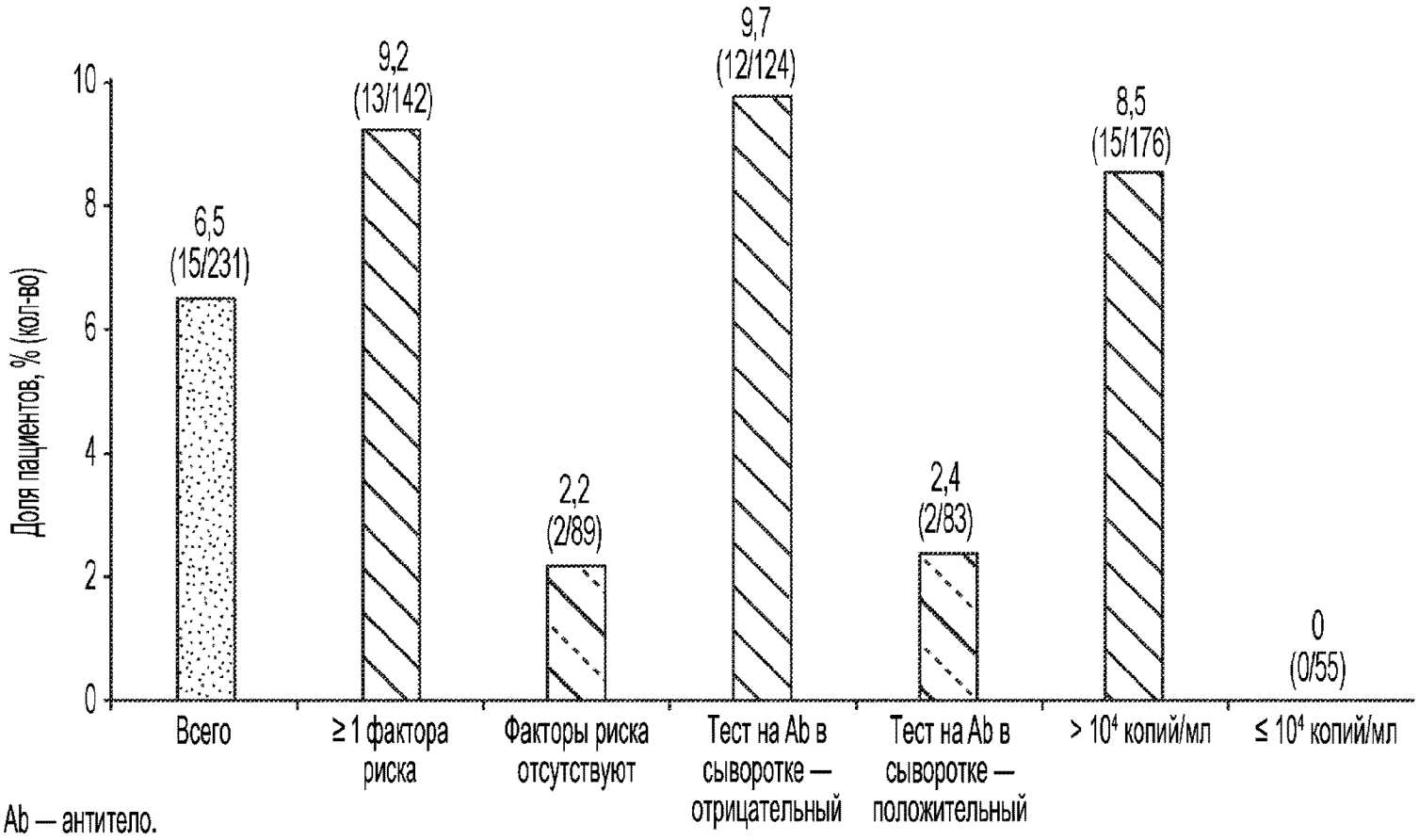
Q, квартиль.

ФИГ. 7



SE — стандартная ошибка.

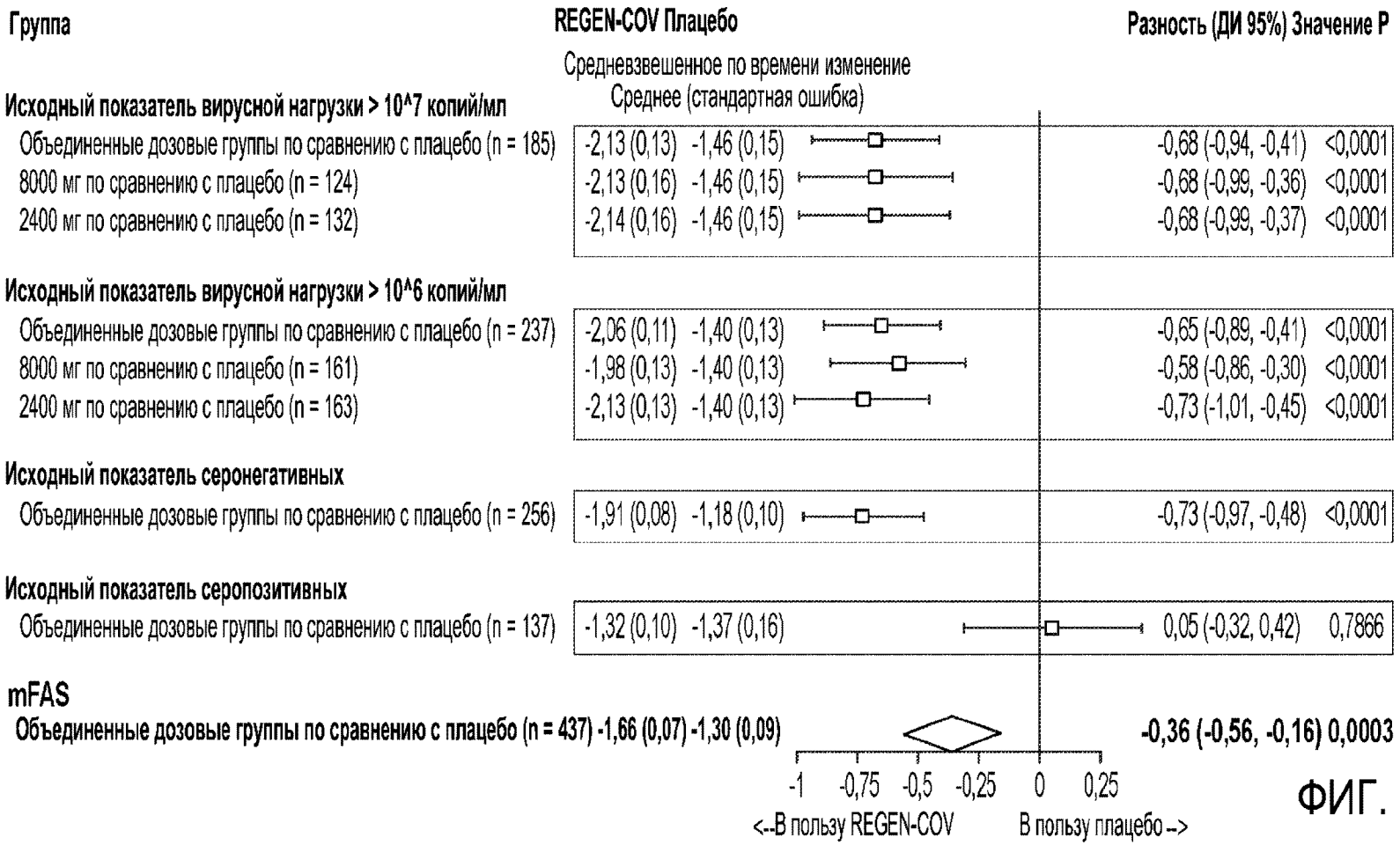
ФИГ. 8



Ab — антитело.

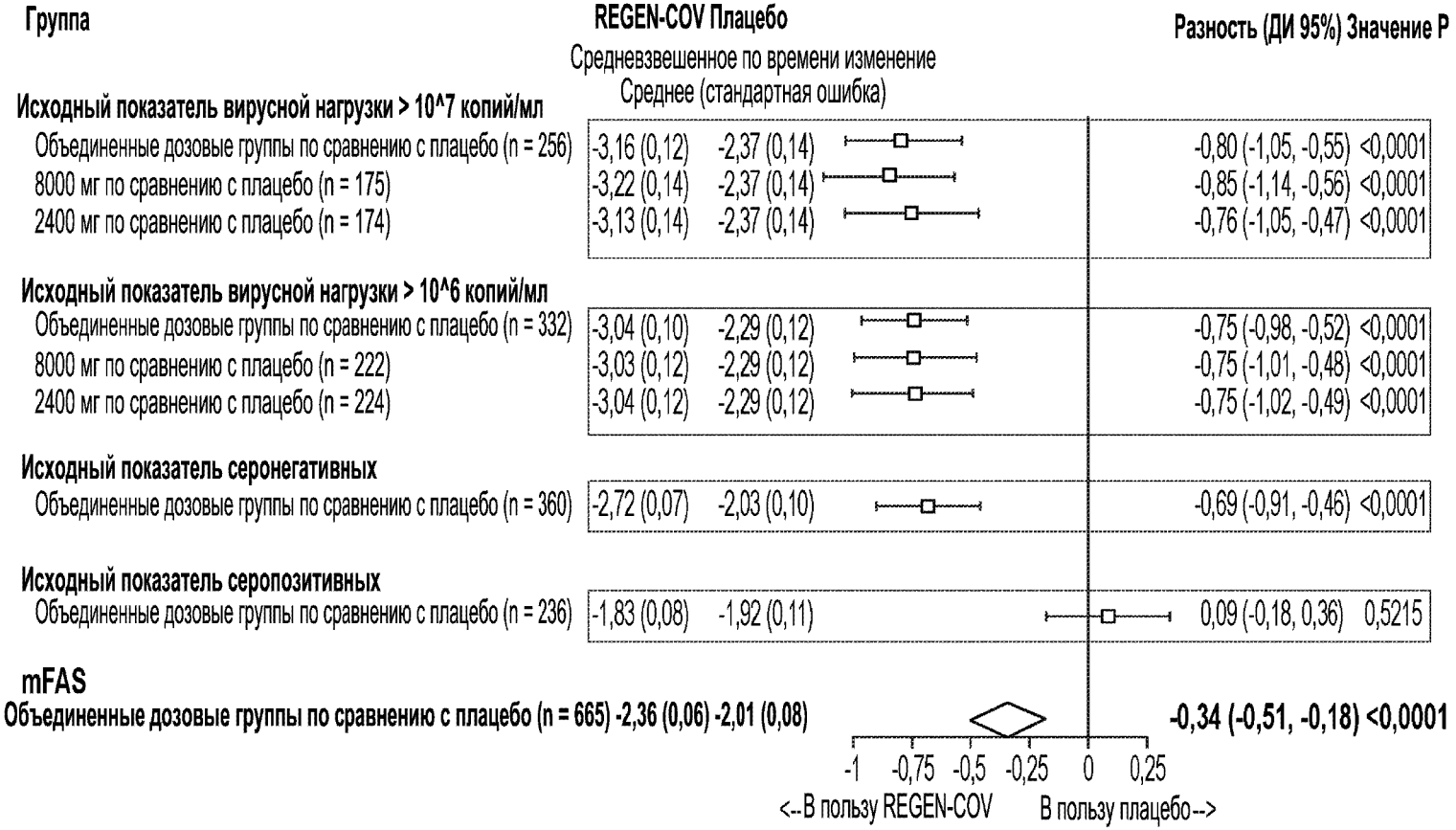
ФИГ. 9

A. Среднесуточная вирусная нагрузка (log10 копий/мл) на день 7 (группа 2 анализа)*



ФИГ. 10A

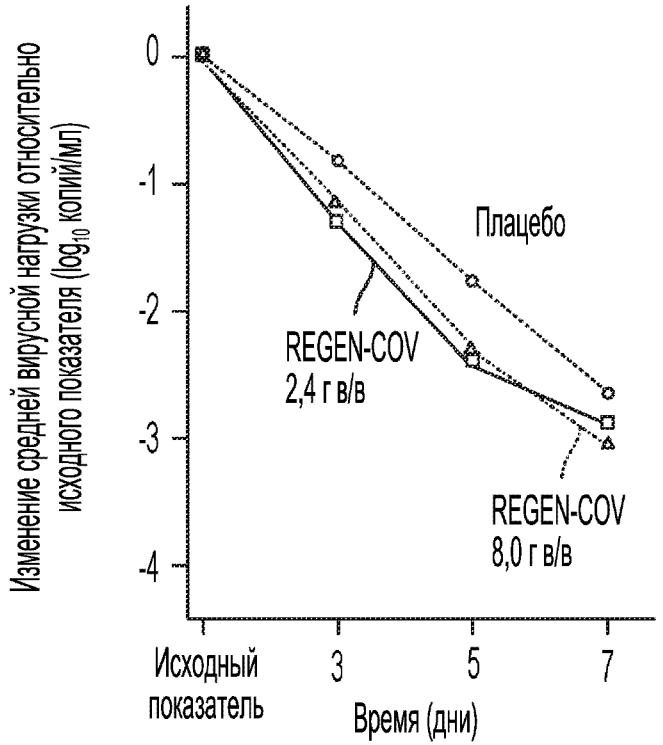
B. Среднесуточная вирусная нагрузка (log10 копий/мл) на день 7 (группа 1 + 2 анализа)*



* Скорректированный анализ средневзвешенного по времени (TWA) изменения суточной вирусной нагрузки относительно исходного показателя (log_{10} копий/мл) был основан на модели анализа ковариансы (ANCOVA) с использованием группы лечения, страны, фактора риска и исходного серологического статуса в качестве критерия постоянных эффектов и исходного показателя вирусной нагрузки и лечения в зависимости от исходного показателя вирусной нагрузки в качестве ковариатов, ДИ — доверительный интервал.

ФИГ. 10B

A. Вирусная нагрузка с течением времени в общей популяции (мFAS)

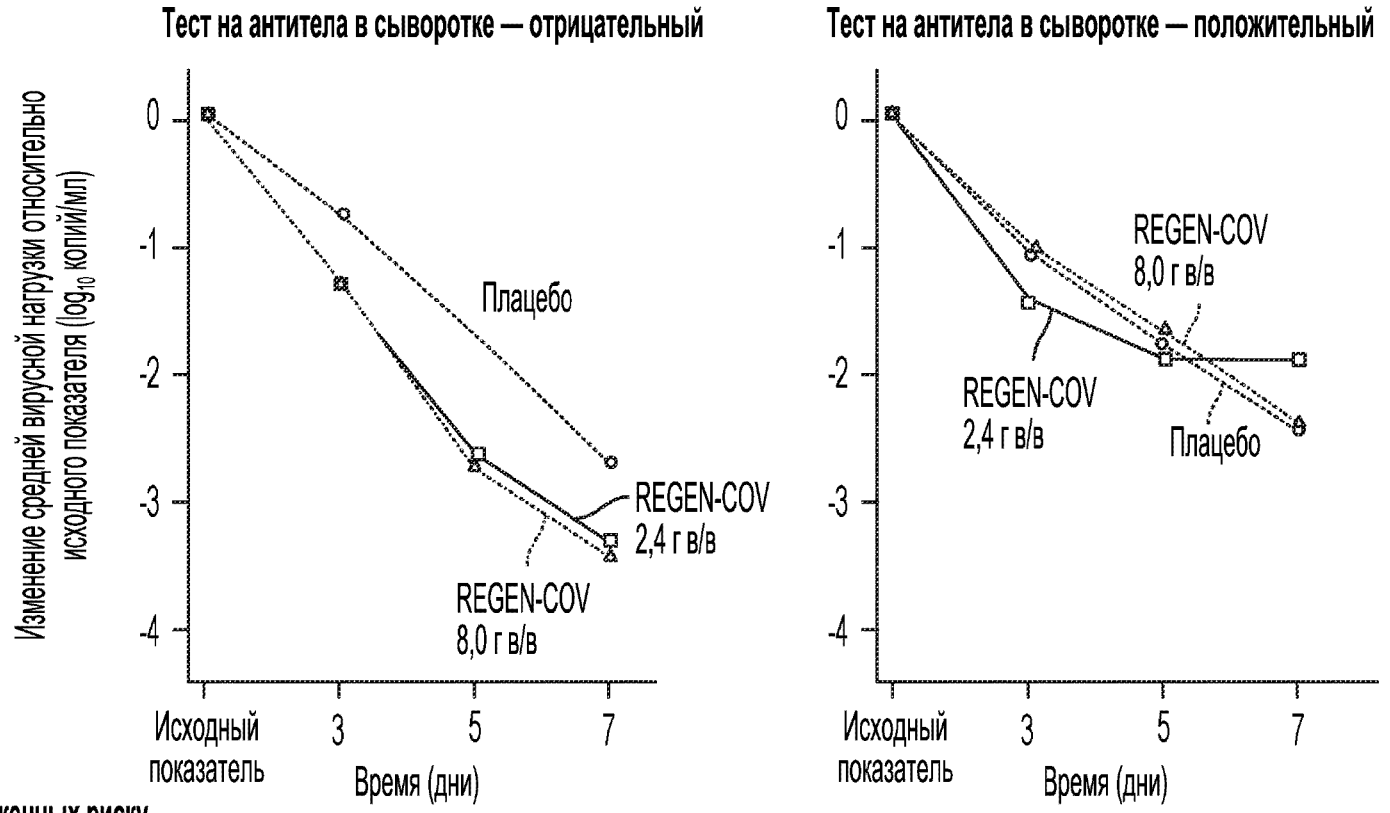


Кол-во подверженных риску

Плацебо	156	136	143	148
REGEN-COV 2,4 г в/в	142	132	137	137
REGEN-COV 8,0 г в/в	146	135	140	141

ФИГ. 11

B. Вирусная нагрузка с течением времени в зависимости от исходного статуса антител (mFAS)

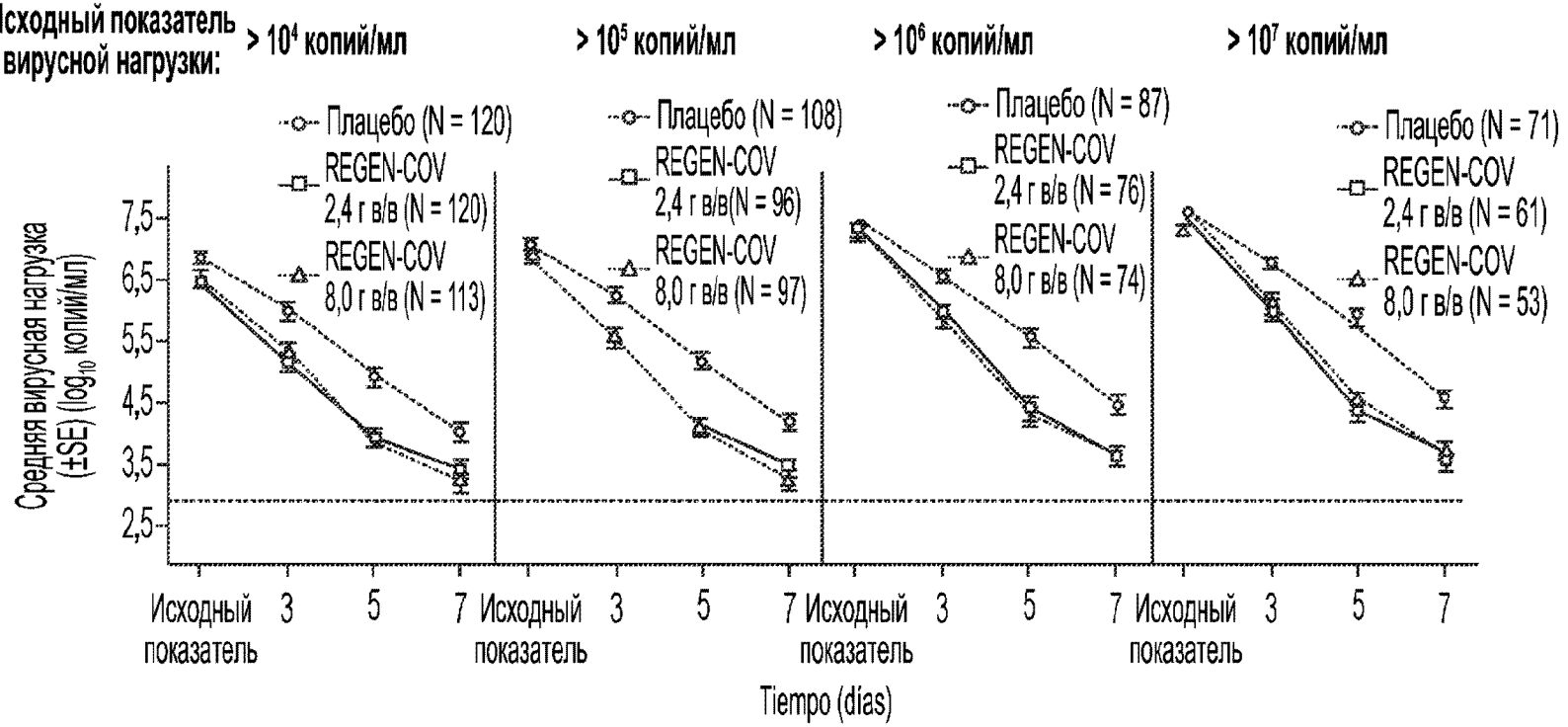


Кол-во подверженных риску

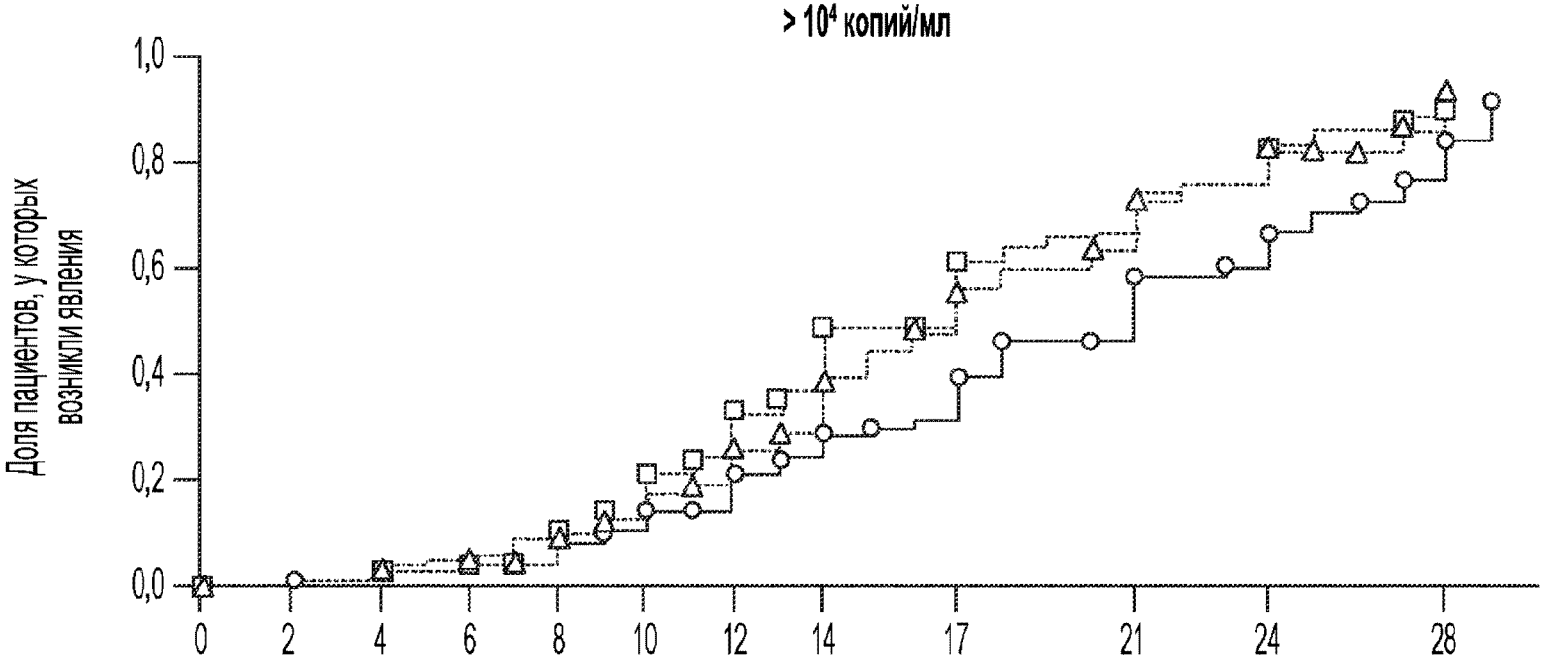
Плацебо	94	87	91	93	42	30	40	41
REGEN-COV 2,4 г в/в	83	78	80	90	46	42	46	45
REGEN-COV 8,0 г в/в	79	73	78	77	50	49	50	60

ФИГ. 11 (продолжение)

C. Вирусная нагрузка с течением времени в зависимости от исходного показателя вирусной нагрузки (mFAS)



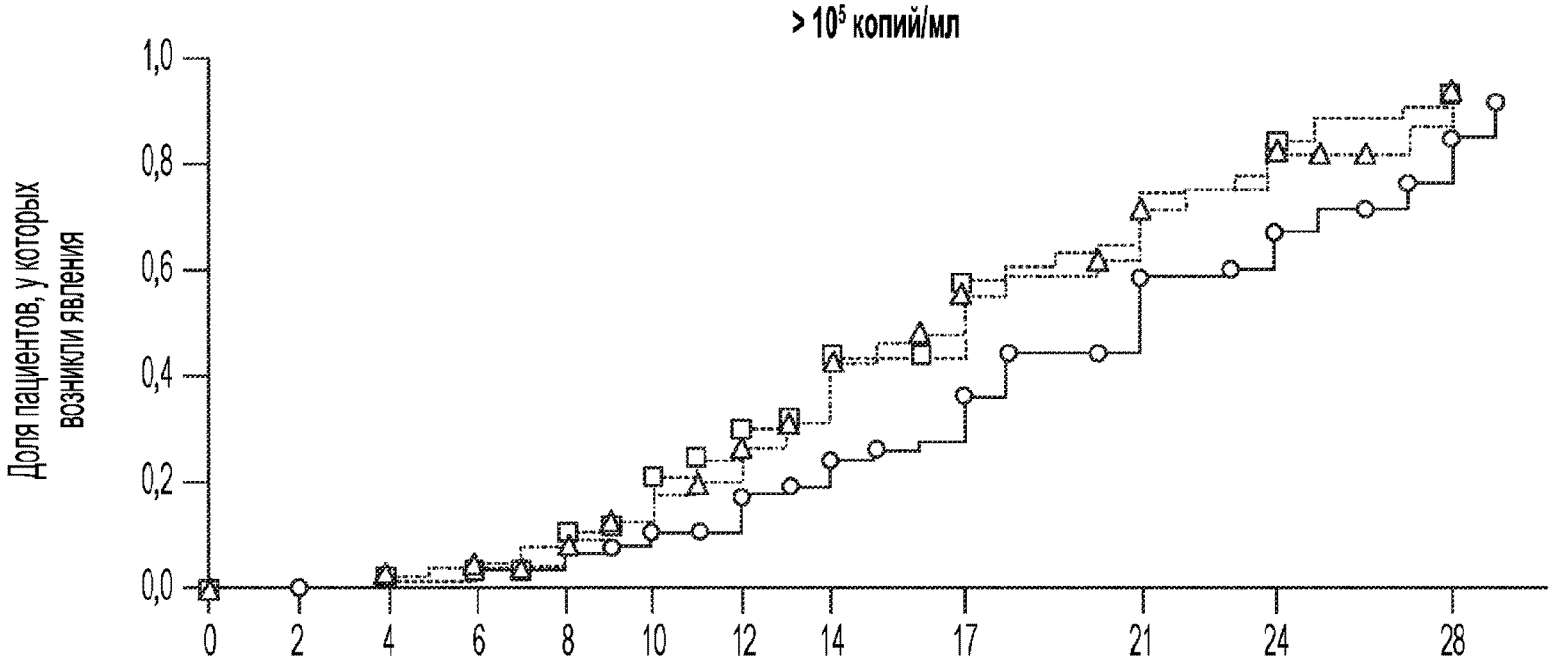
ФИГ. 11 (продолжение)



№											
Плацебо	120	118	116	113	105	90	82	63	51	35	24	9
REGEN-COV 2,4 г в/в	120	117	117	113	104	87	74	55	38	24	16	6
REGEN-COV 8,0 г в/в	113	111	111	104	95	81	73	57	40	26	16	5

Время до отрицательного результата RT-qPCR в мазках из NP без последующего положительного результата RT-qPCR для группы 2 анализа показано выше, в/в — внутривенно; NP — мазок из носоглотки; RT-qPCR — количественная RT-PCR в реальном времени.

ФИГ. 12

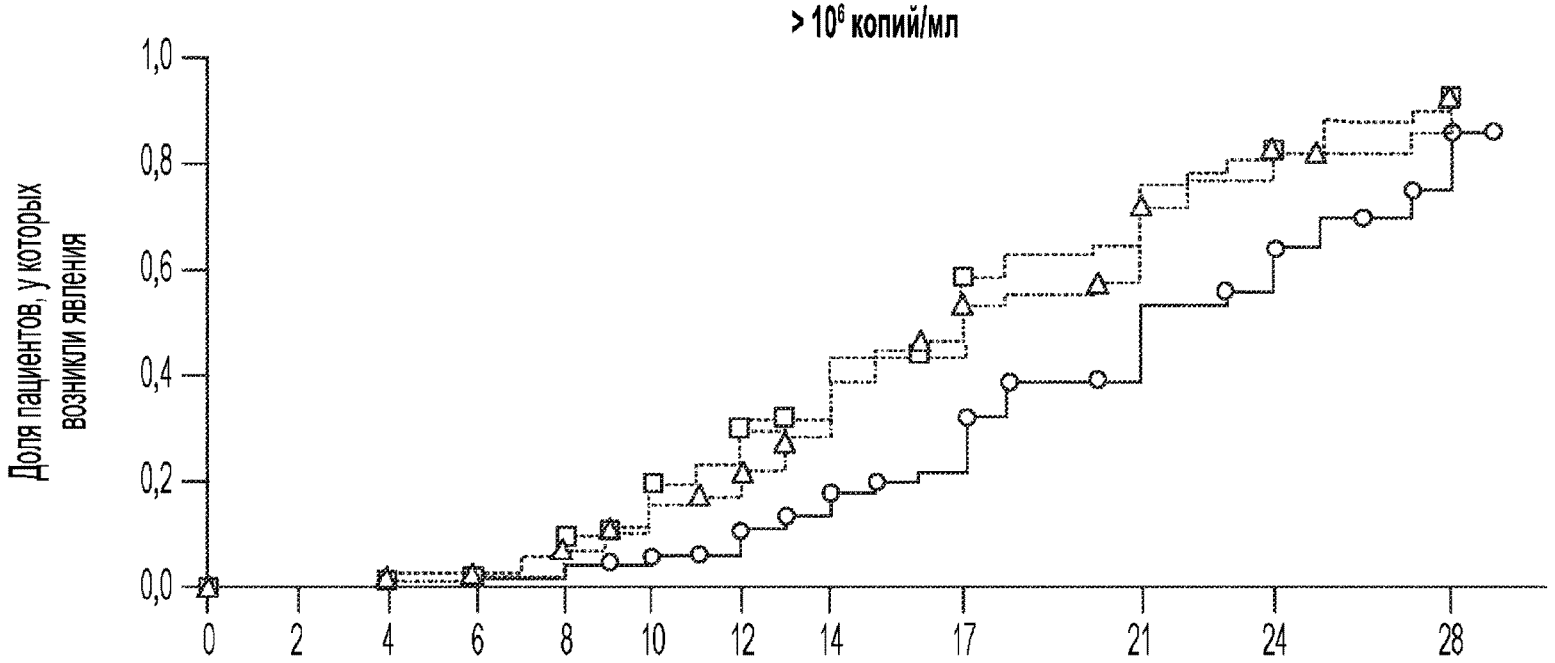


№												
Плацебо	108	106	105	102	95	83	76	59	48	32	21	8
REGEN-COV 2,4 г в/в	96	93	93	90	82	69	56	44	32	19	12	4
REGEN-COV 8,0 г в/в	97	96	96	91	83	70	62	48	34	23	14	5

Плацебо — REGEN-COV 2,4 г в/в — REGEN-COV 8,0 г в/в

Время до отрицательного результата RT-qPCR в мазках из NP без последующего положительного результата RT-qPCR для группы 2 анализа показано выше, в/в — внутривенно; NP — мазок из носоглотки; RT-qPCR — количественная RT-PCR в реальном времени.

ФИГ. 12 (продолжение)

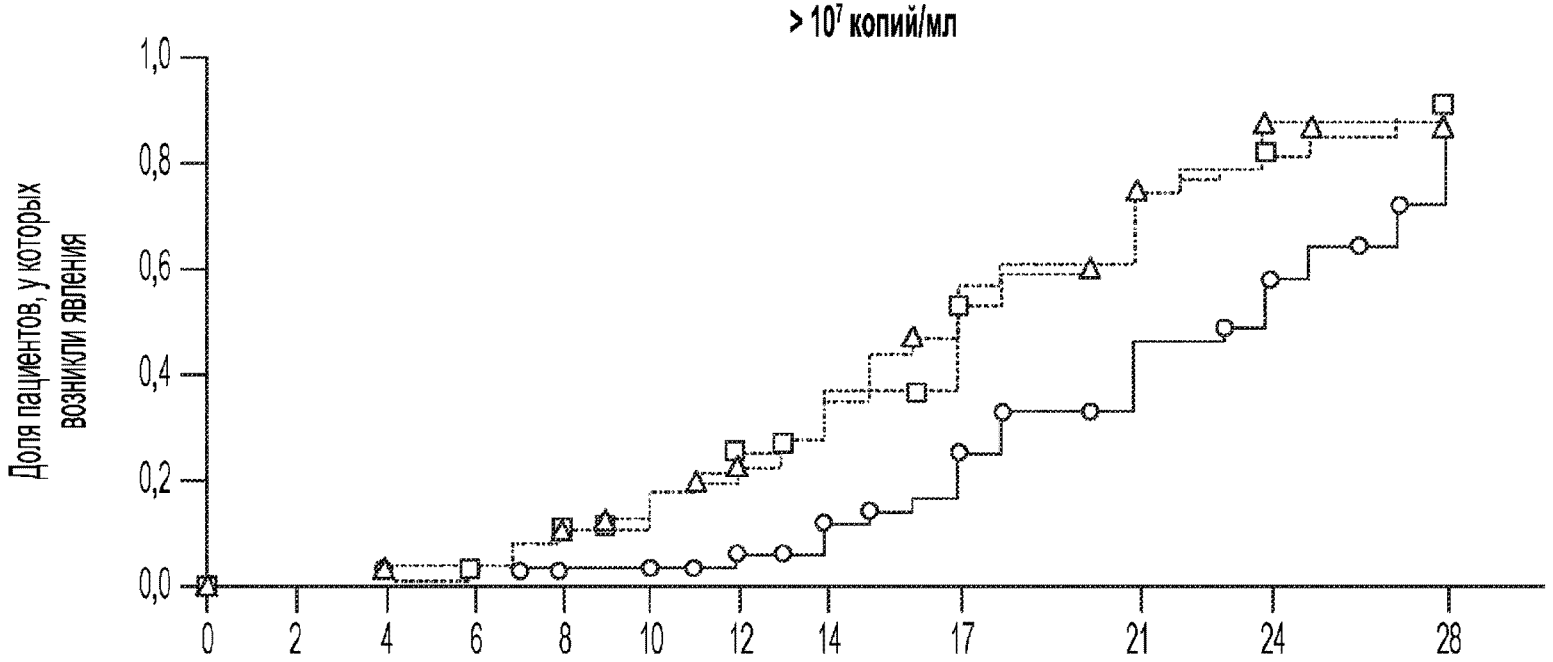


№											
Плацебо	87	86	86	84	80	70	67	52	43	29	20	7
REGEN-COV 2,4 г в/в	76	73	73	71	66	54	45	35	27	16	9	4
REGEN-COV 8,0 г в/в	74	73	73	70	64	53	47	35	25	18	9	4

Плацебо REGEN-COV 2,4 г в/в REGEN-COV 8,0 г в/в

Время до отрицательного результата RT-qPCR в мазках из NP без последующего положительного результата RT-qPCR для группы 2 анализа показано выше, в/в — внутривенно; NP — мазок из носоглотки; RT-qPCR — количественная RT-PCR в реальном времени.

ФИГ. 12 (продолжение)

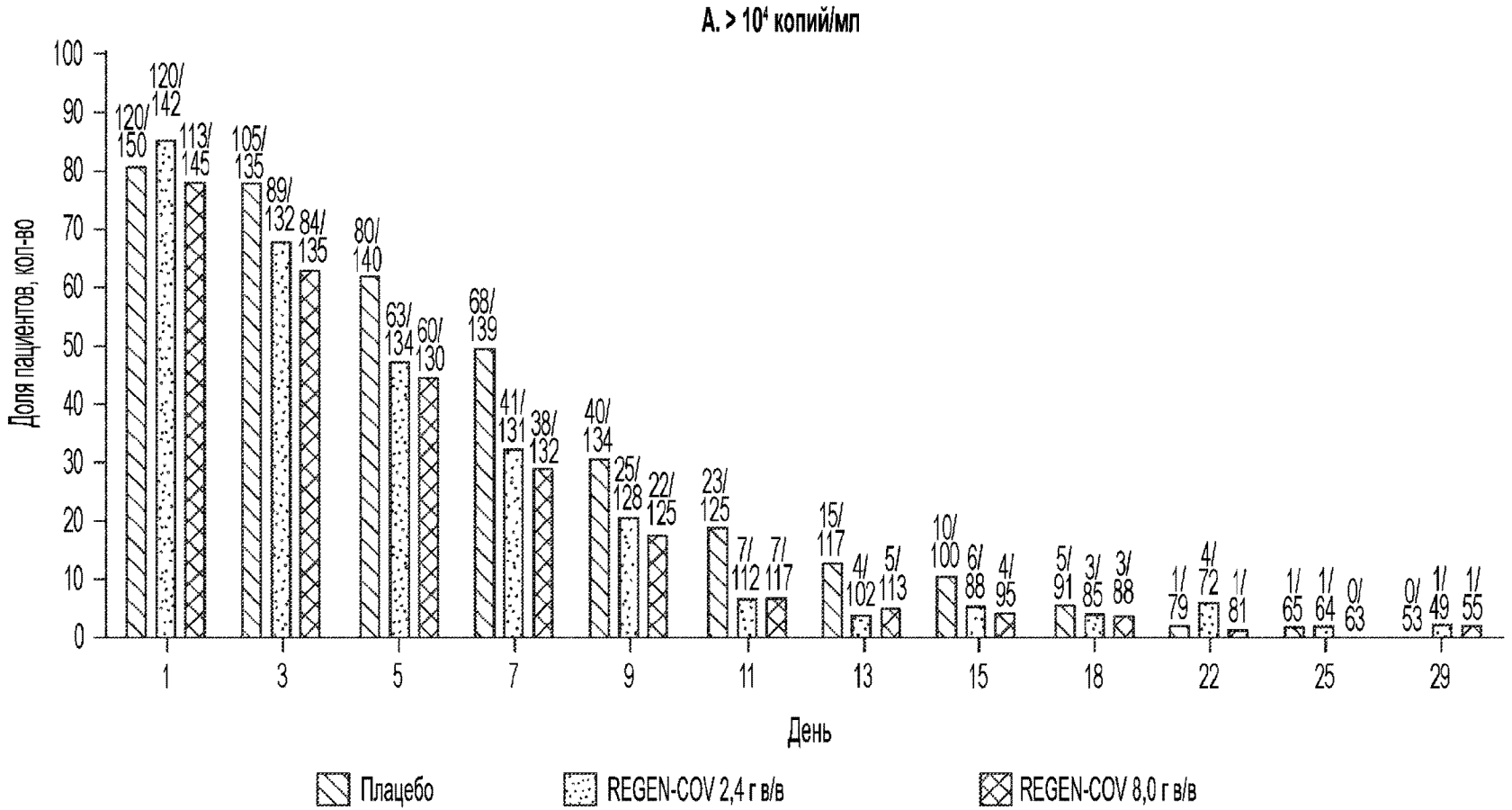


№											
Плацебо	71	70	70	68	64	60	58	46	37	25	18	6
REGEN-COV 2,4 г в/в	61	59	59	57	52	43	38	32	26	15	8	4
REGEN-COV 8,0 г в/в	53	52	52	49	44	35	31	23	16	11	5	1

Плацебо REGEN-COV 2,4 г в/в REGEN-COV 8,0 г в/в

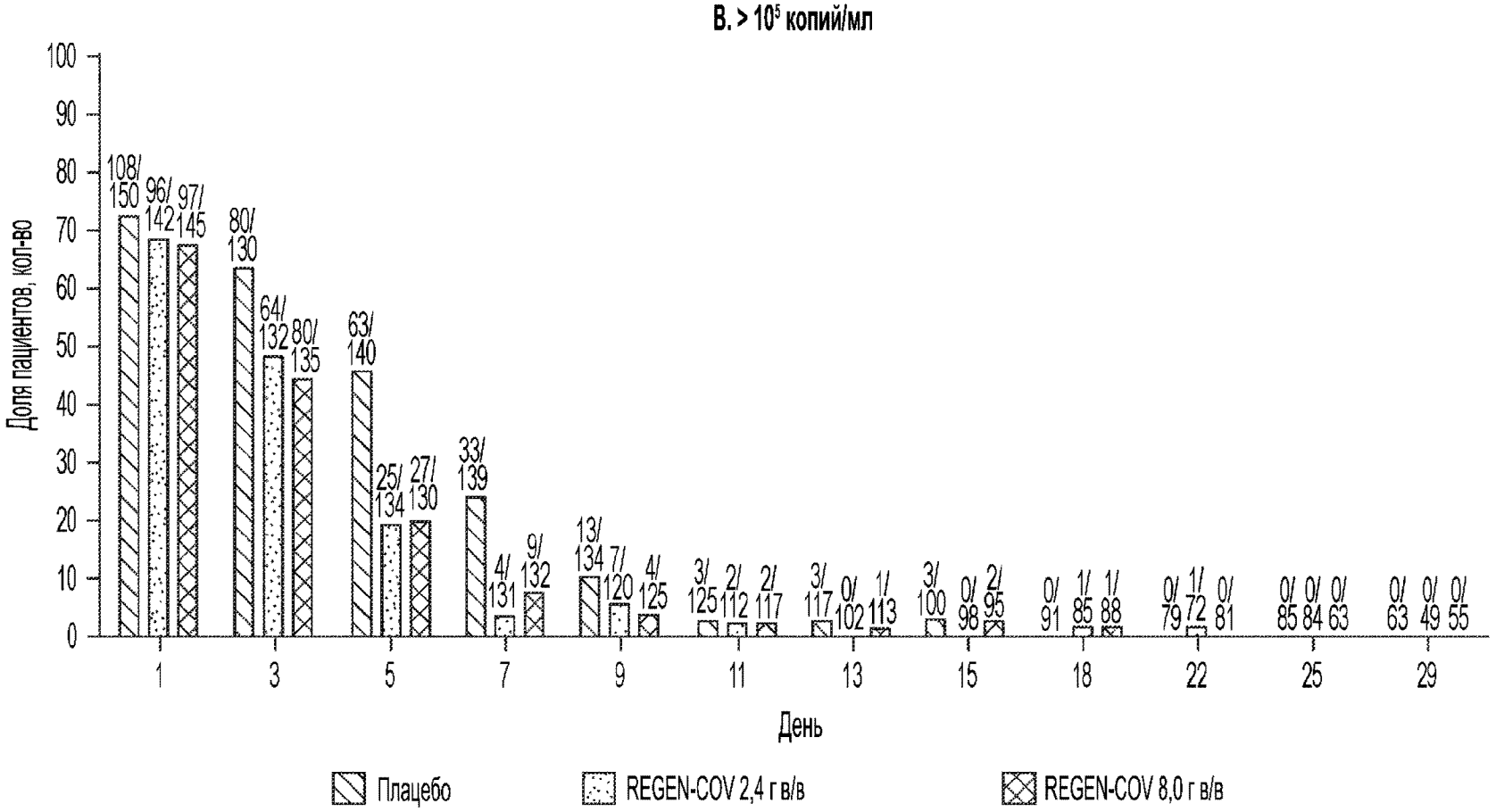
Время до отрицательного результата RT-qPCR в мазках из NP без последующего положительного результата RT-qPCR для группы 2 анализа показано выше, в/в — внутривенно; NP — мазок из носоглотки; RT-qPCR — количественная RT-PCR в реальном времени.

ФИГ. 12 (продолжение)



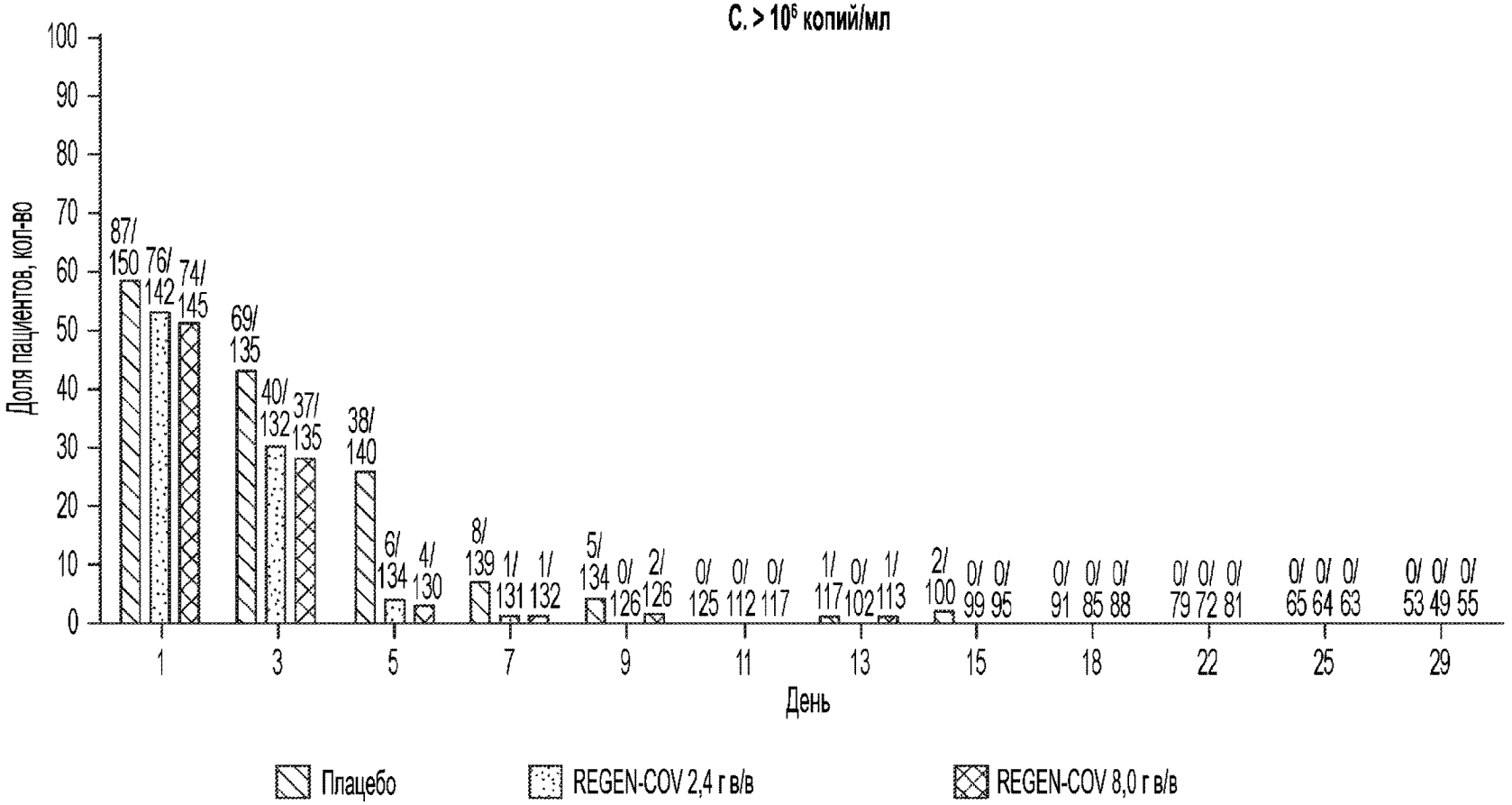
Доля пациентов при каждом посещении с вирусной нагрузкой более 10^4 (A) 10^5 (B) 10^6 (C) 10^7 (D) показана выше. в/в — внутривенно.

ФИГ. 13



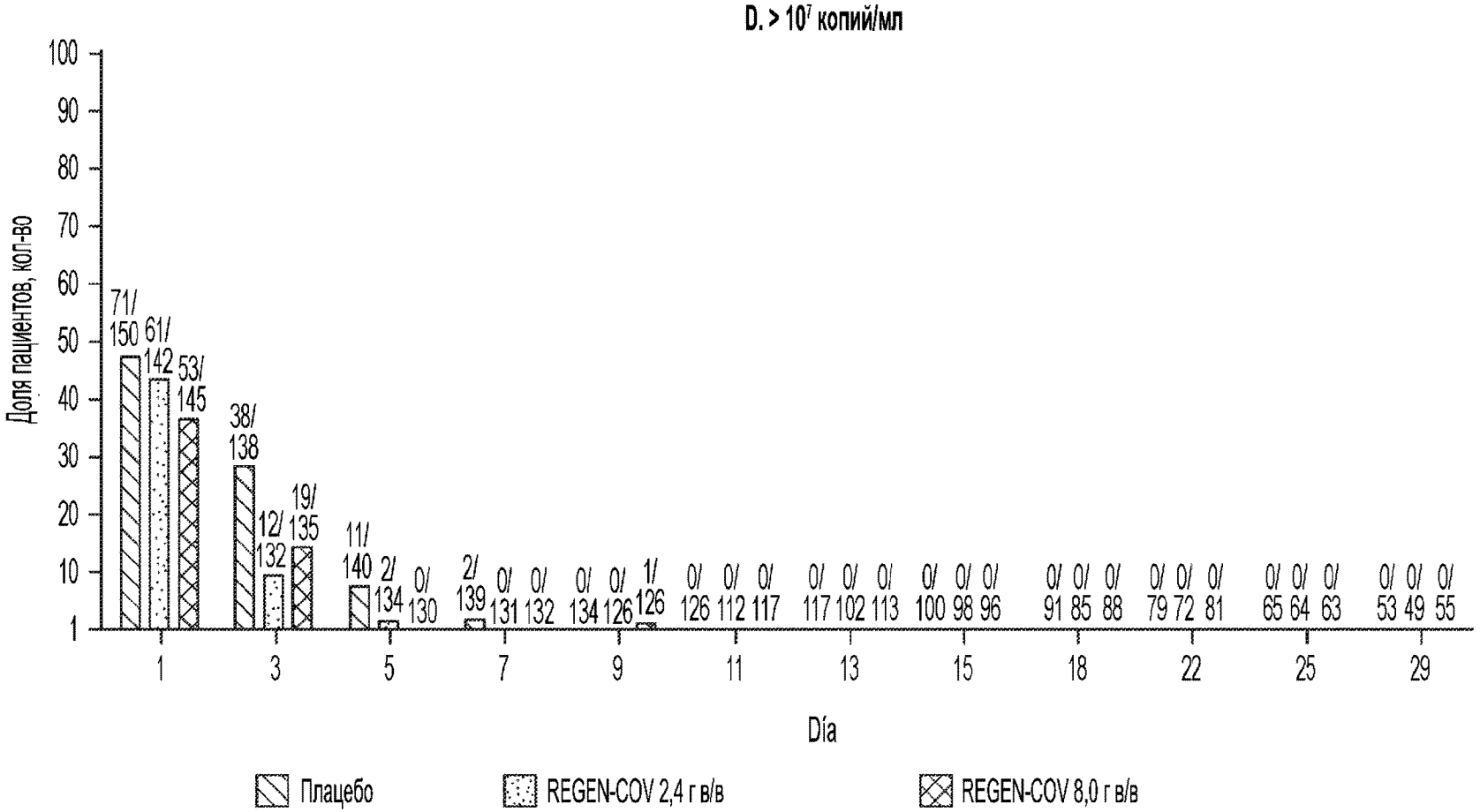
Доля пациентов при каждом посещении с вирусной нагрузкой более 10^4 (A) 10^5 (B) 10^6 (C) 10^7 (D) показана выше. в/в — внутривенно.

ФИГ. 13 (продолжение)



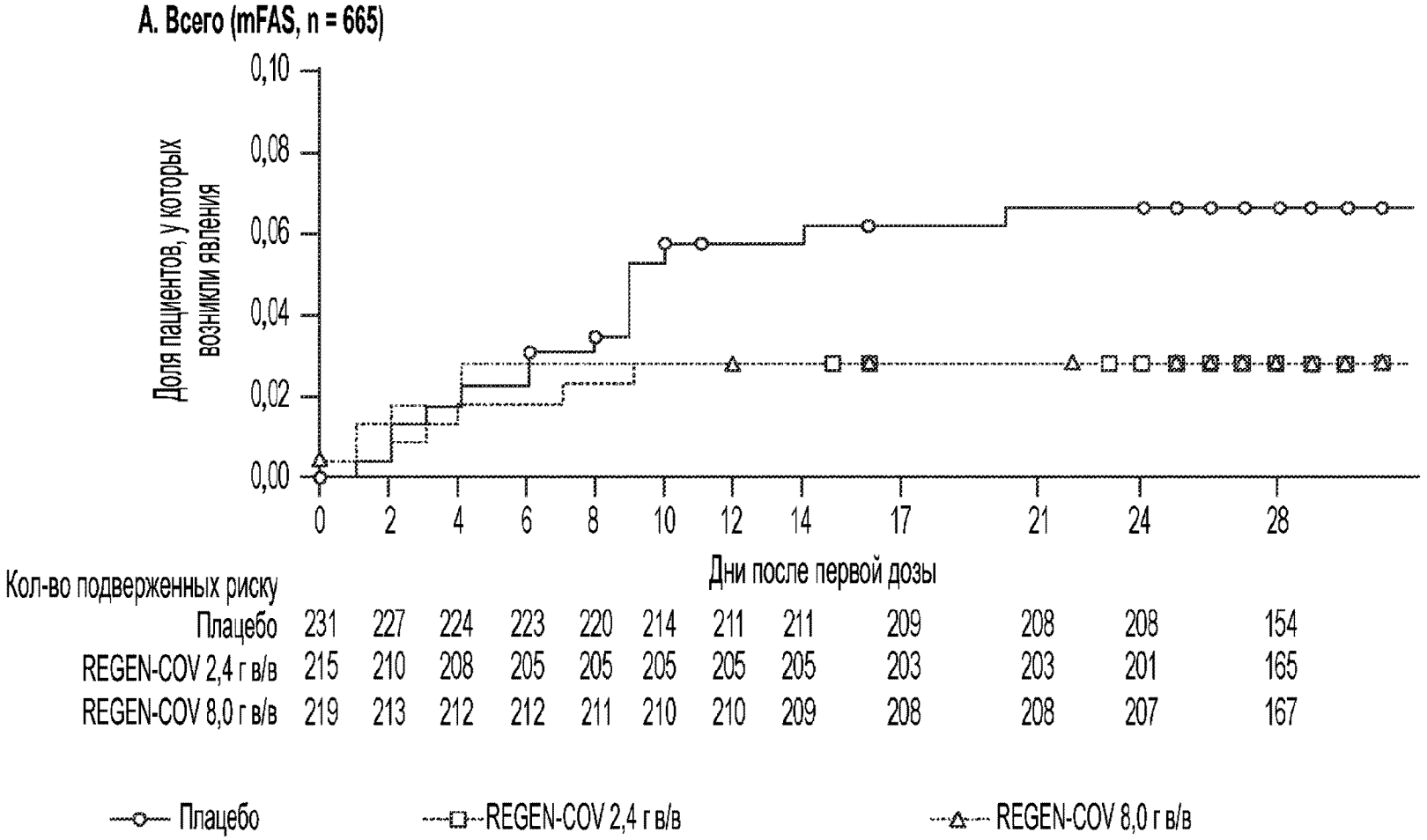
Доля пациентов при каждом посещении с вирусной нагрузкой более 10^4 (A) 10^5 (B) 10^6 (C) 10^7 (D) показана выше.
в/в — внутривенно.

ФИГ. 13 (продолжение)



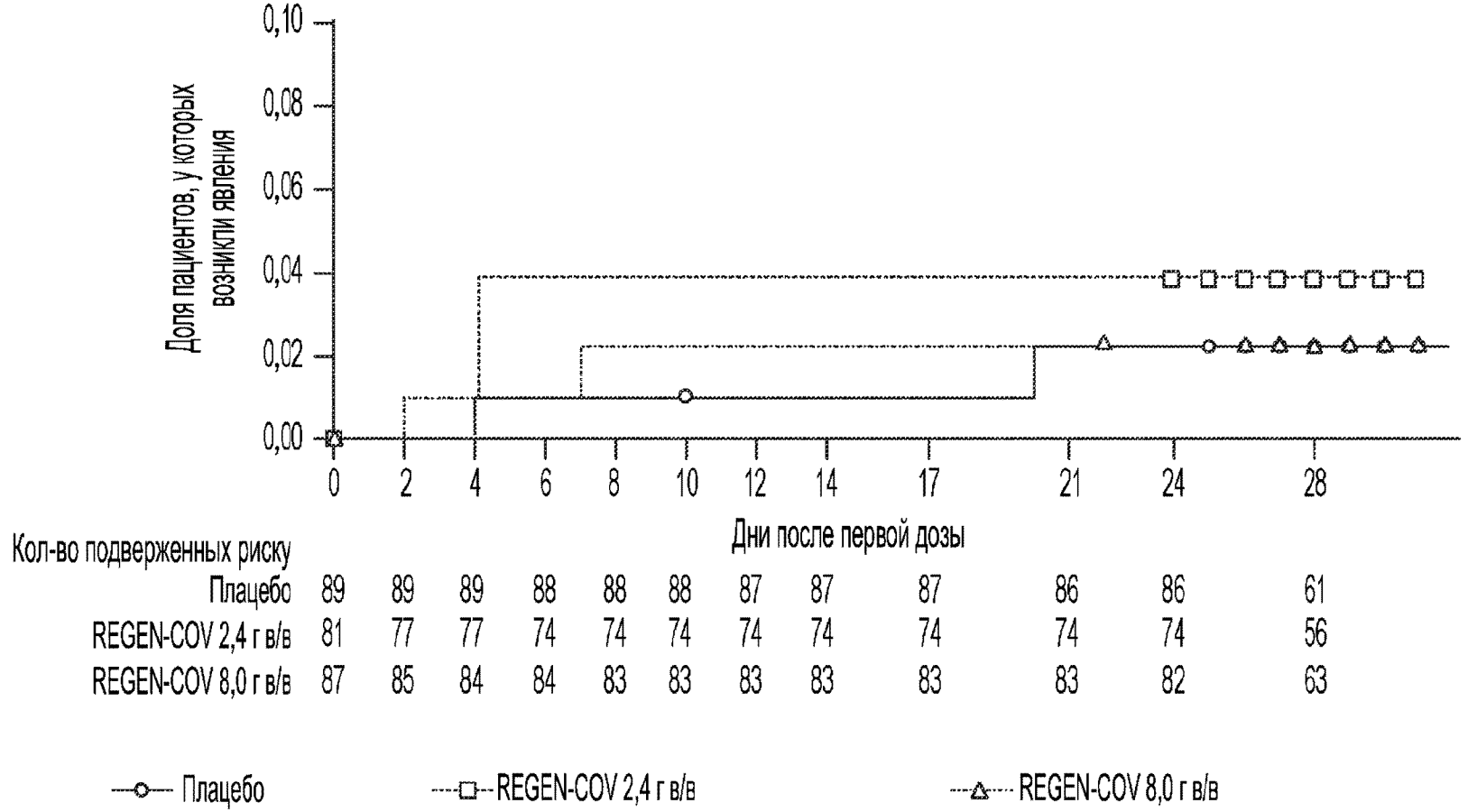
Доля пациентов при каждом посещении с вирусной нагрузкой более 10^4 (A) 10^5 (B) 10^6 (C) 10^7 (D) показана выше.
в/в — внутривенно.

ФИГ. 13 (продолжение)


A. Всего (mFAS, n = 665)
Доля пациентов, у которых возникли явления
0,10
0,08
0,06
0,04
0,02
0,00
0
2
4
6
8
10
12
14
17
21
24
28
Дни после первой дозы
Кол-во подверженных риску
Плацебо 231 227 224 223 220 214 211 211 209 208 208 154
REGEN-COV 2,4 г в/в 215 210 208 205 205 205 205 205 203 203 201 165
REGEN-COV 8,0 г в/в 219 213 212 212 211 210 210 209 208 208 207 167
Плацебо
REGEN-COV 2,4 г в/в
REGEN-COV 8,0 г в/в

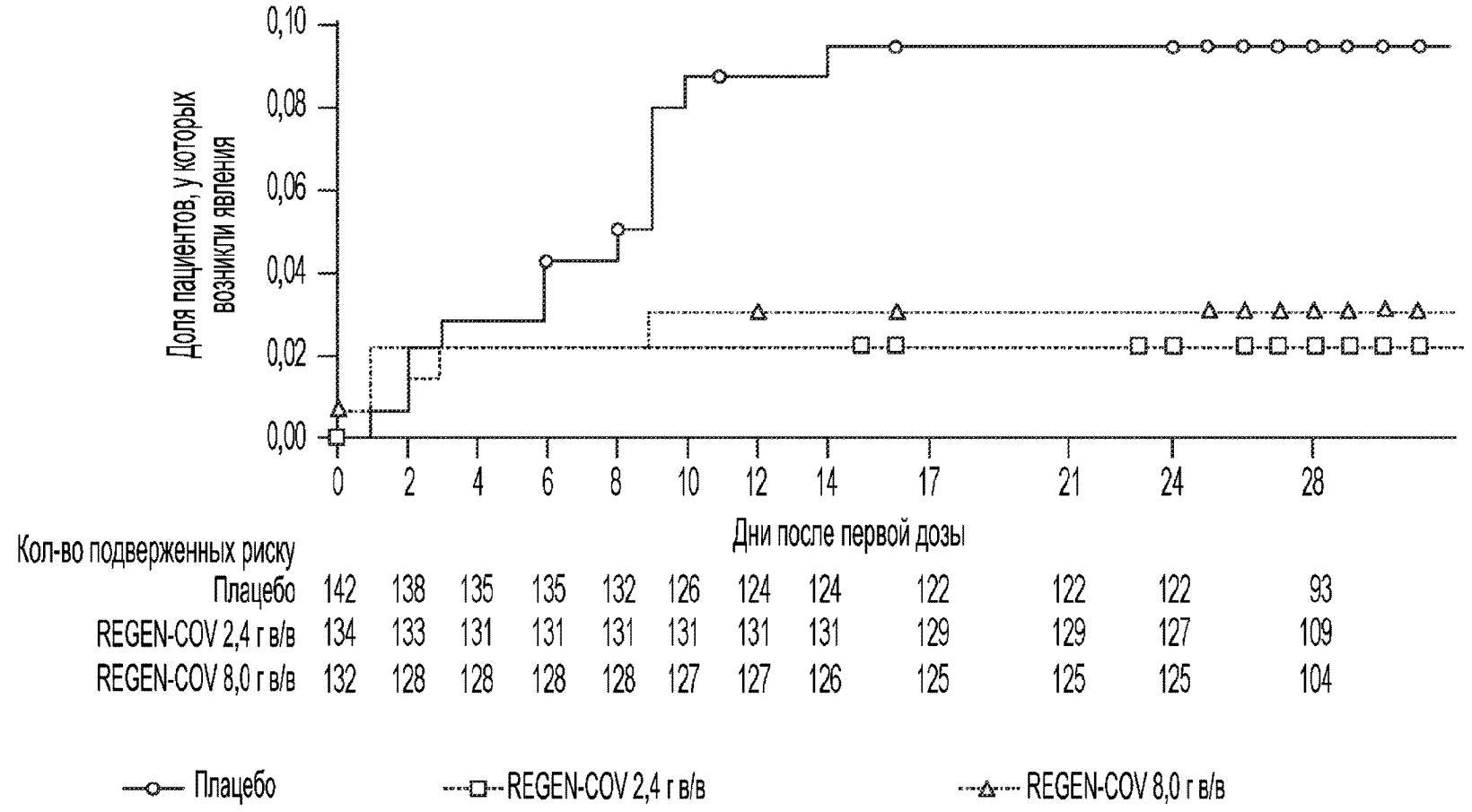
ФИГ. 14А

B. Факторы риска для госпитализации отсутствуют



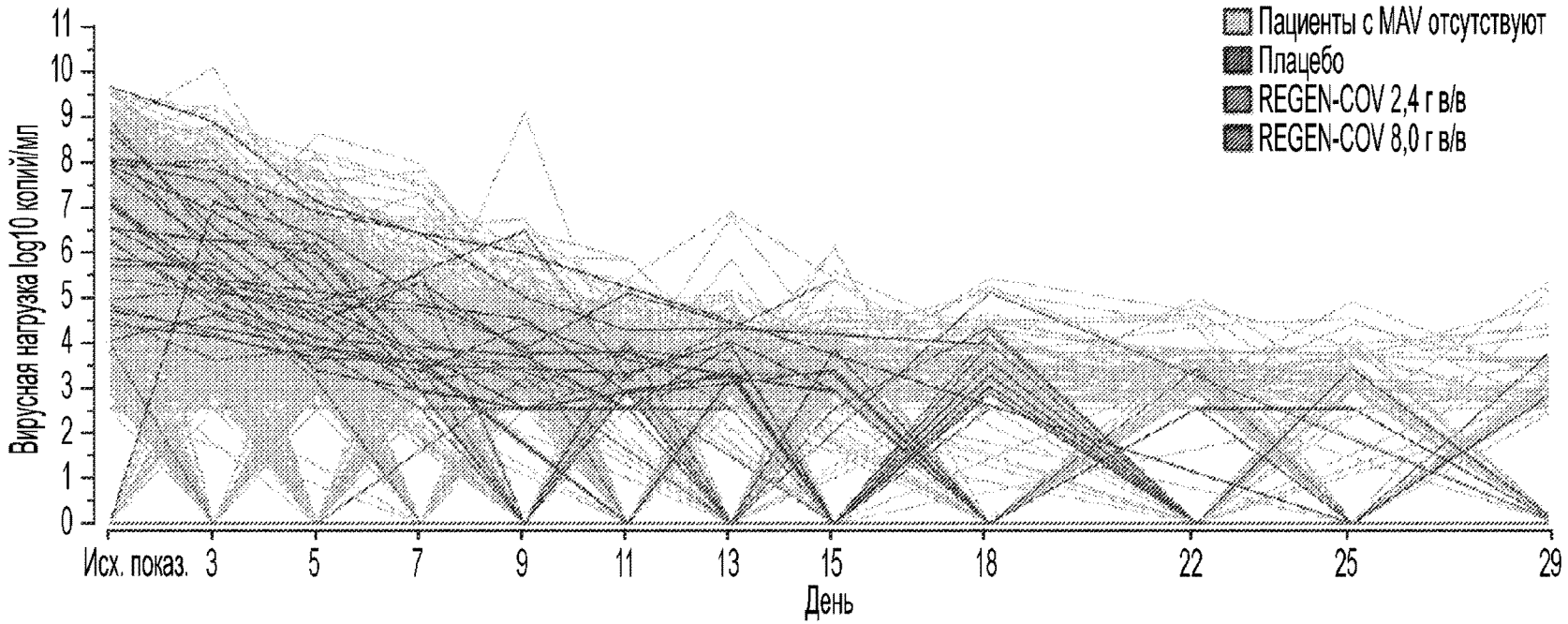
ФИГ. 14B

C. ≥ 1 фактора риска для госпитализации



ФИГ. 14C

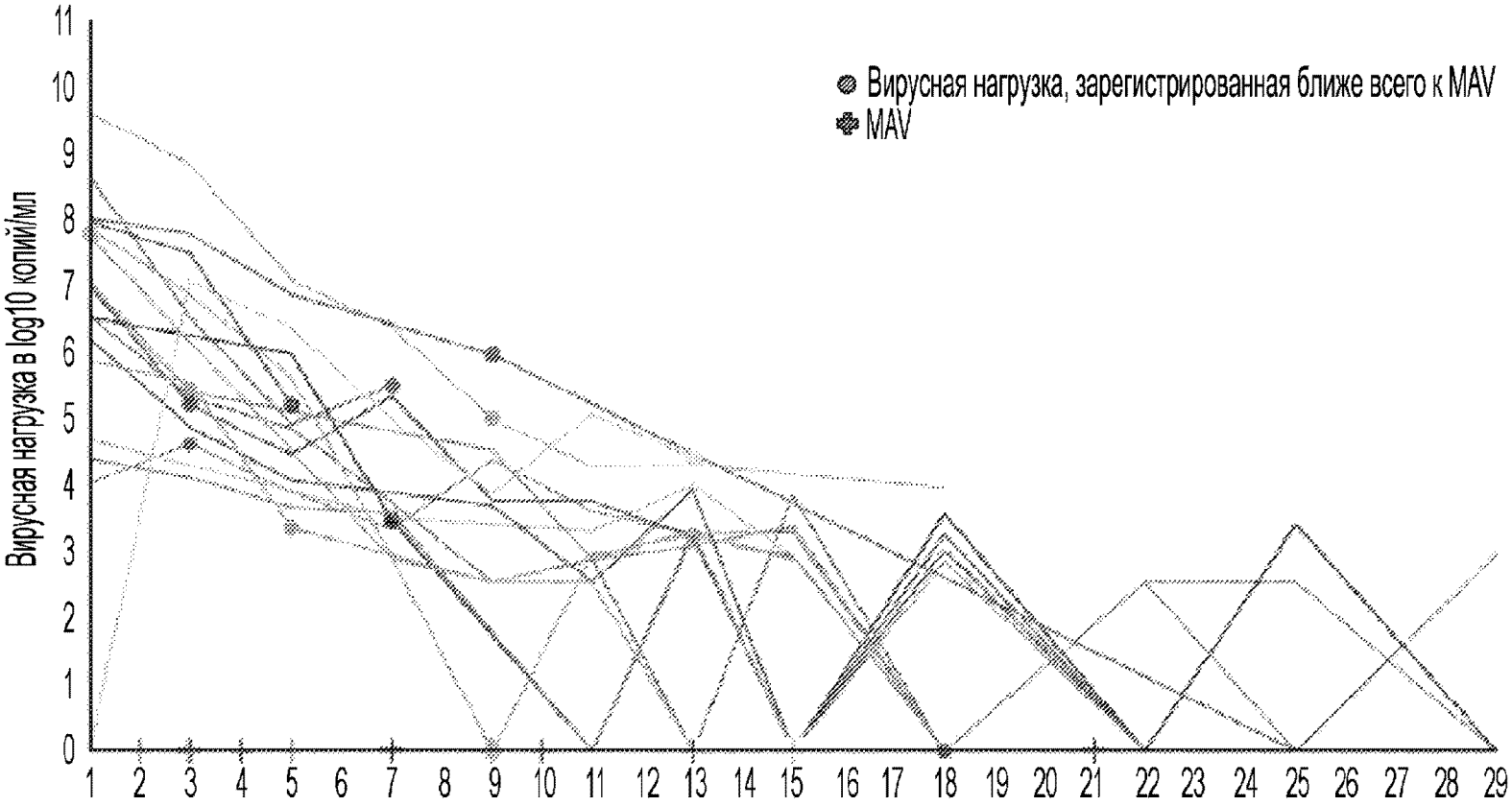
A. Вирусная нагрузка с течением времени у пациентов с ≥ 1 MAV в связи с Covid-19 и без MAV



в/в — внутривенно; MAV — непосредственное обращение за медицинской помощью.

ФИГ. 15А

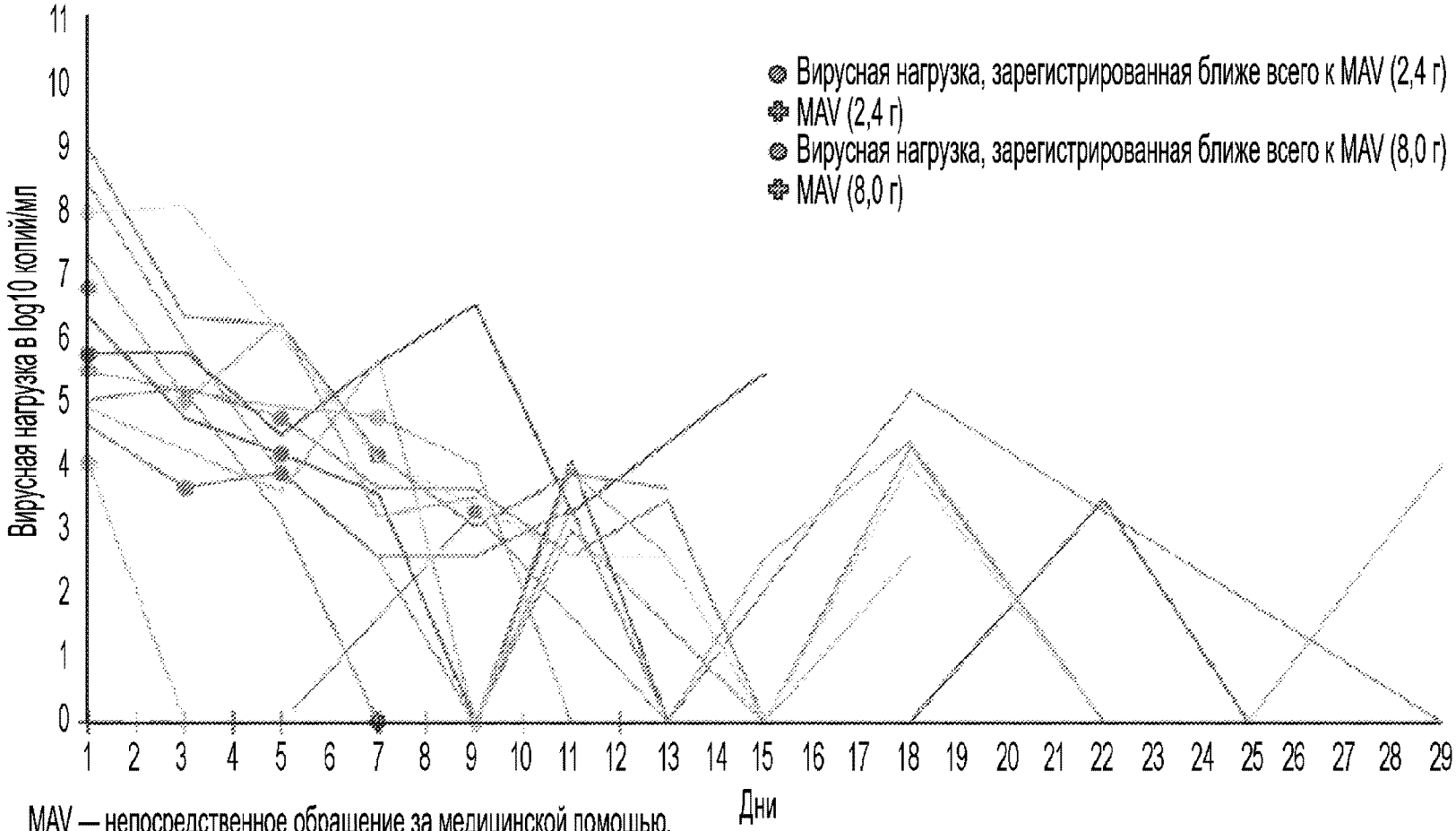
B. Вирусная нагрузка с течением времени у пациентов с ≥ 1 MAV в связи с Covid-19 — плацебо



MAV — непосредственное обращение за медицинской помощью.

ФИГ. 15B

C. Вирусная нагрузка с течением времени у пациентов с ≥ 1 MAV в связи с Covid-19 — REGEN-COV



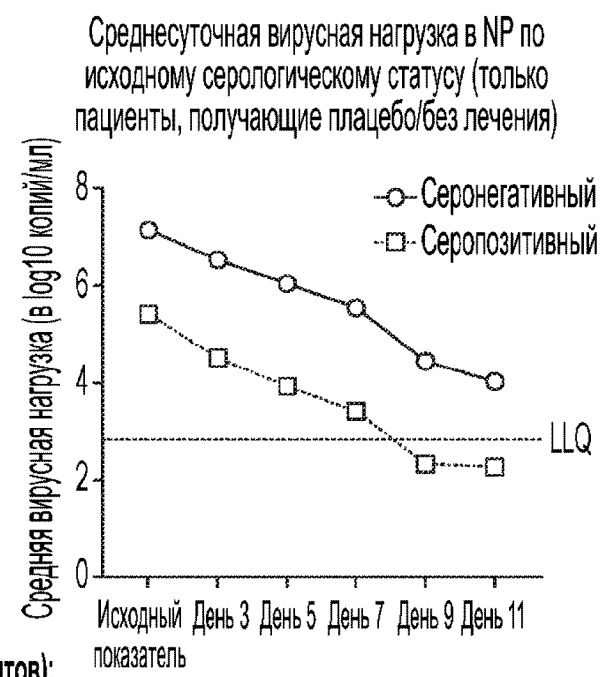
MAV — непосредственное обращение за медицинской помощью.

ФИГ. 15C

Исходный серологический статус*
Серонегативный: 217/533 (40,7%)
Серопозитивный: 270/533 (50,7%)
Другой: 46/533 (8,6%)

Исходная вирусная нагрузка в мазках из NP**
Серонег.: 7,21 log10 копий/мл
Серонег.: 5,47 log10 копий/мл

Медианное кол-во дней симптомов COVID-19 перед лечением***:
Все: 6 дней (Q1–Q3 4–8 дней)
Серонег.: 5 дней (3–7 дней)
Серопоз.: 7 дней (5–8 дней)

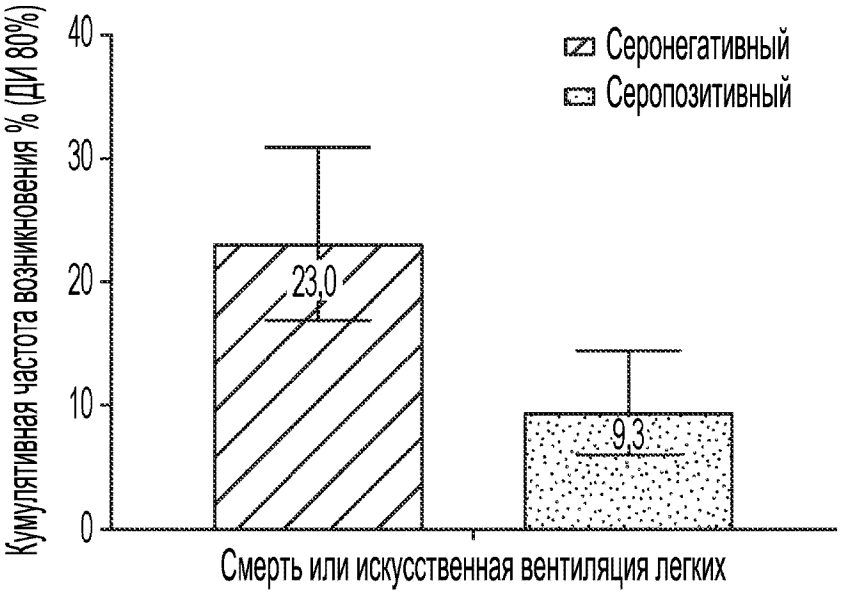


2067 (исследование амбулаторных пациентов):
Серонегативный: 113/275 (41%)
Серопозитивный*: 123/275 (45%)

** **2067 (исследование амбулаторных пациентов):**
Серонег.: 7,18 log10 копий/мл
Серопоз.: 3,49 log10 копий/мл

*** Медианное значение за 3,5 дня в исследовании амбулаторных пациентов в общей группе MFAS, серопозитивные и серонегативные пациенты

ФИГ. 16


Кумулятивная частота возникновения % (ДИ 80%)
40
30
20
10
0
23,0
9,3
Серонегативный
Серопозитивный
Смерть или искусственная вентиляция легких

ФИГ. 17

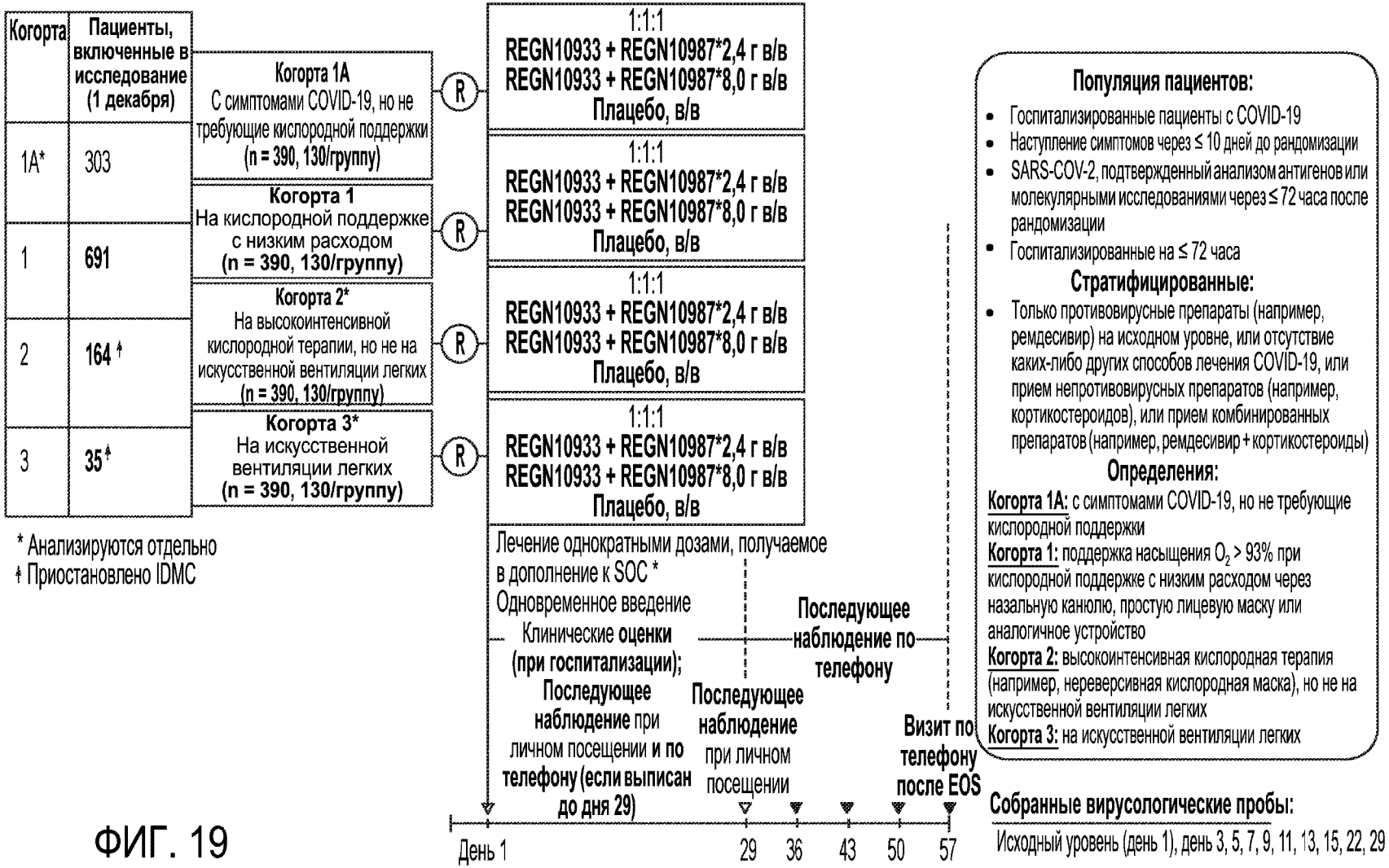
По серологическому статусу

	Плацебо — серонегативные N = 68	Плацебо — серопозитивные N = 96
Смерть или искусственная вентиляция легких		
Кол-во явлений	14	8
Кумулятивная частота возникновения (%) (ДИ 80%)	23,0 (16,9, 30,9)	9,3 (6,0, 14,4)
Смерть		
Кол-во явлений	12	6
Кумулятивная частота возникновения (%) (ДИ 80%)	20,4 (14,3, 28,7)	6,2 (3,5, 10,7)
Искусственная вентиляция легких		
Кол-во явлений	9	6
Кумулятивная частота возникновения (%) (ДИ 80%)	14,5 (9,7, 21,4)	7,3 (4,3, 12,0)
Выписка		
Кол-во явлений	51	84
Кумулятивная частота возникновения (%) (ДИ 80%)	75,0 (67,9, 81,6)	88,5 (83,7, 92,5)

По исходному показателю вирусной нагрузки

	mFAS ВН > 10^6 N = 97	mFAS ВН < 10^6 N = 80
Смерть или искусственная вентиляция легких		
Кол-во явлений	18	5
Кумулятивная частота возникновения (%) (ДИ 80%)	20,7 (15,7, 26,9)	7,3% (4,1%, 12,7%)
Смерть		
Кол-во явлений	15	4
Кумулятивная частота возникновения (%) (ДИ 80%)	16,5 (11,9, 22,8)	6,3% (3,3%, 11,9%)
Искусственная вентиляция легких		
Кол-во явлений	9	6
Кумулятивная частота возникновения (%) (ДИ 80%)	13,7 (9,7, 19,3)	6,1% (3,2%, 11,4%)
Выписка		
Кол-во явлений	75	72
Кумулятивная частота возникновения (%) (ДИ 80%)	77,5 (71,6, 82,9)	91,1% (86,4%, 94,8%)

ФИГ. 18

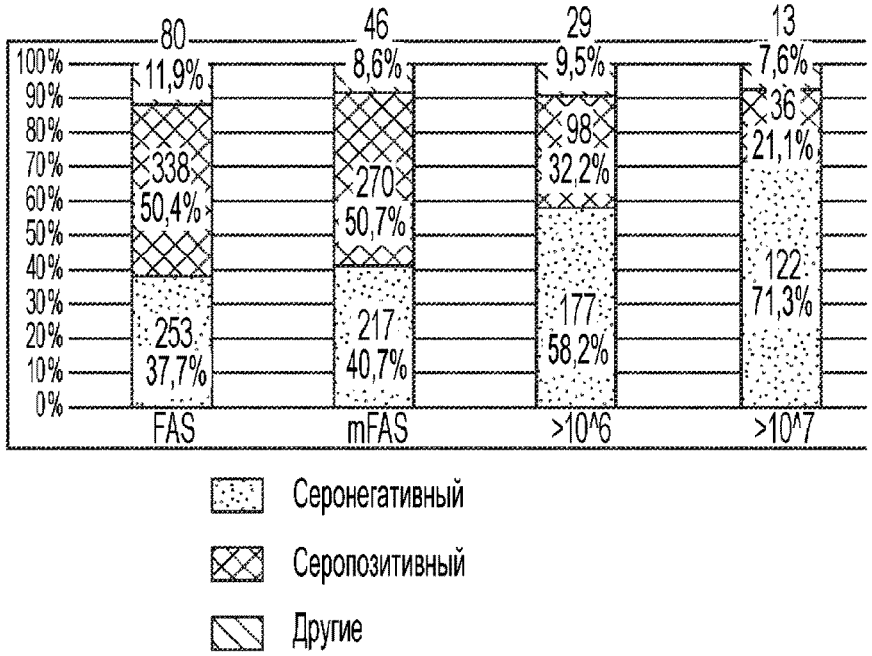

Когорта
Пациенты, включенные в исследование (1 декабря)
1A*
303
1
691
2
164 ǂ
3
35 ǂ
Когорта 1A
С симптомами COVID-19, но не требующие кислородной поддержки
(n = 390, 130/группу)
Когорта 1
На кислородной поддержке с низким расходом
(n = 390, 130/группу)
Когорта 2*
На высокоинтенсивной кислородной терапии, но не на искусственной вентиляции легких
(n = 390, 130/группу)
Когорта 3*
На искусственной вентиляции легких
(n = 390, 130/группу)
R
1:1:1
REGN10933 + REGN10987*2,4 г в/в
REGN10933 + REGN10987*8,0 г в/в
Плацебо, в/в
* Анализируются отдельно
ǂ Приостановлено IDMC
Лечение однократными дозами, получаемое в дополнение к SOC *
Одновременное введение
Клинические оценки (при госпитализации);
Последующее наблюдение при личном посещении и по телефону (если выписан до дня 29)
Последующее наблюдение по телефону
Последующее наблюдение при личном посещении
Визит по телефону после EOS
День 1
29
36
43
50
57
Популяция пациентов:
Госпитализированные пациенты с COVID-19
Наступление симптомов через ≤ 10 дней до рандомизации
SARS-COV-2, подтвержденный анализом антигенов или молекулярными исследованиями через ≤ 72 часа после рандомизации
Госпитализированные на ≤ 72 часа
Стратифицированные:
Только противовирусные препараты (например, ремдесивир) на исходном уровне, или отсутствие каких-либо других способов лечения COVID-19, или прием непротивовирусных препаратов (например, кортикостероидов), или прием комбинированных препаратов (например, ремдесивир + кортикостероиды)
Определения:
Когорта 1A: с симптомами COVID-19, но не требующие кислородной поддержки
Когорта 1: поддержка насыщения O_2 > 93% при кислородной поддержке с низким расходом через назальную канюлю, простую лицевую маску или аналогичное устройство
Когорта 2: высокоинтенсивная кислородная терапия (например, нереверсивная кислородная маска), но не на искусственной вентиляции легких
Когорта 3: на искусственной вентиляции легких
Собранные вирусологические пробы:
Исходный уровень (день 1), день 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 22, 29

ФИГ. 19

Когорта 1	FAS (n=671)	mFAS (n=533)	ВН > 10^6 (n = 304)	ВН > 10^7 (n = 171)
Серонег.	253 (37,7%)	217 (40,7%)	177 (58,2%)	122 (71,3%)
Серопоз.	338 (50,4%)	270 (50,7%)	98 (32,2%)	36 (21,1%)
Другие	80 (11,9%)	46 (8,6%)	29 (9,5%)	13 (7,6%)

FAS: Рандомизированные и получавшие дозы лекарственного средства

mFAS: Положительный качественный тест мазков NP (центральная лаборатория) на исходном уровне

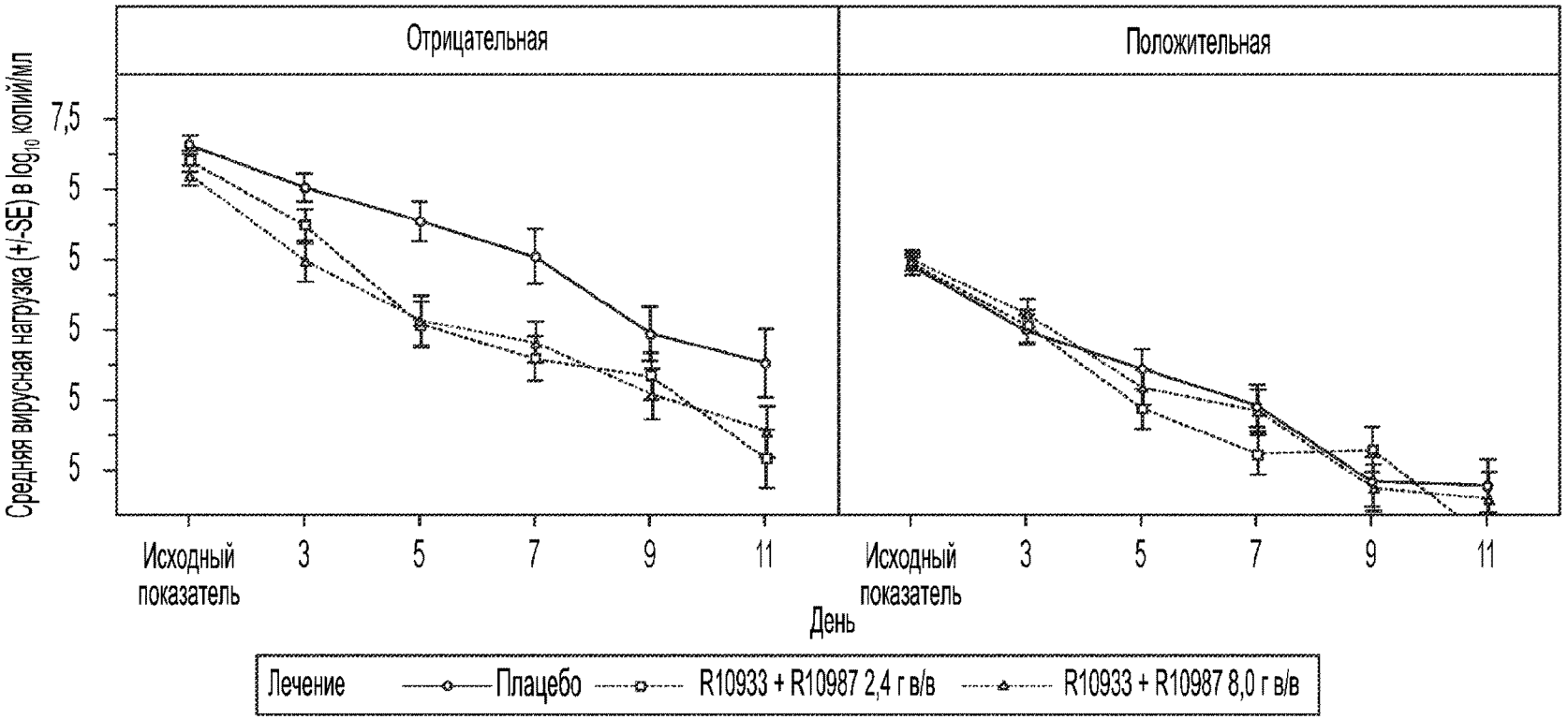


«Другой» — пациенты с пограничными результатами или отсутствующими данными

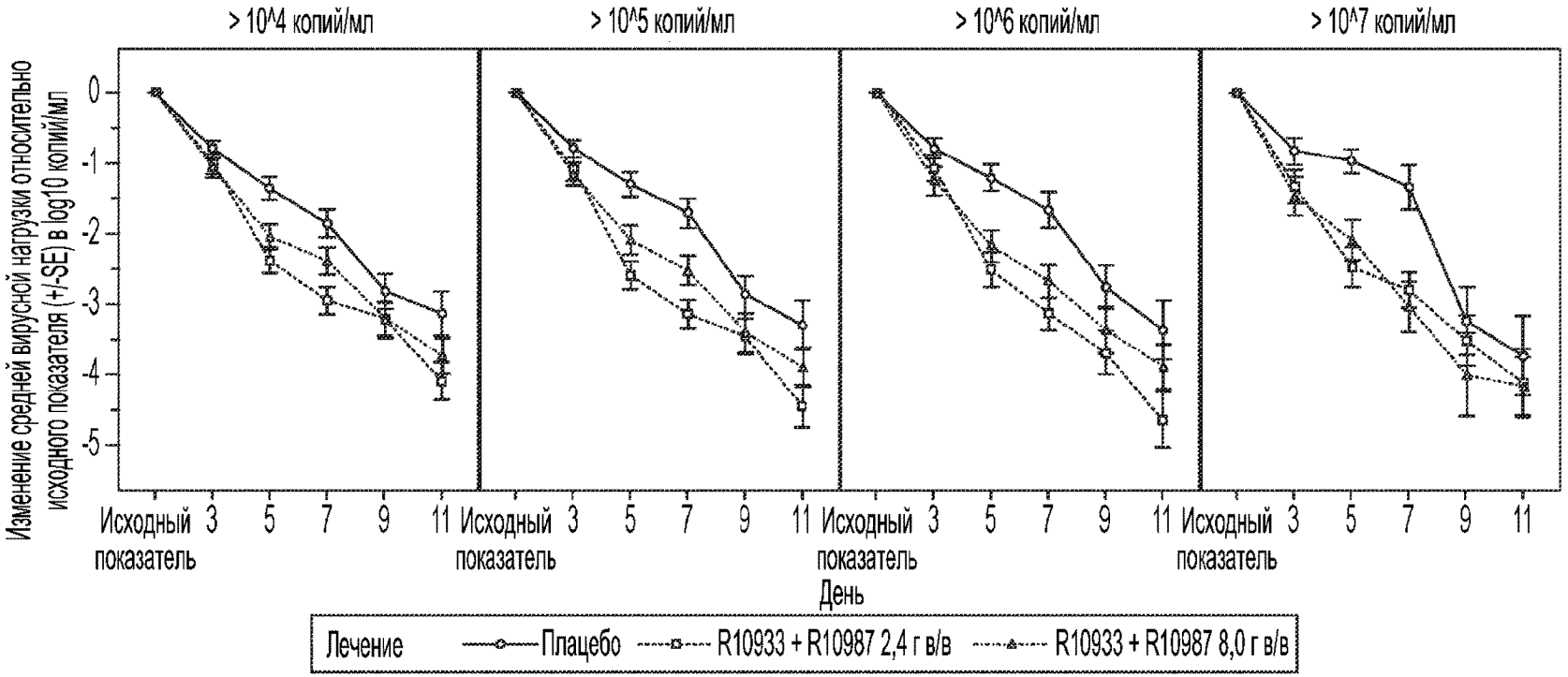
ФИГ. 20

Изменение TWA относительно исходного показателя с дня 1 до дня 7
Разность по сравнению с плацебо на день 7
Объединенные дозы: -0,54 (ДИ 90%: -0,82, -0,26) p = 0,0018
Доза 8,0 г: -0,53 (ДИ 90%: -0,86, -0,20) p = 0,0082
Доза 2,4 г: -0,53 (ДИ 90%: -0,85, -0,21) p = 0,0066
Изменение TWA относительно исходного показателя с дня 1 до дня 7
Разность по сравнению с плацебо на день 7
Объединенные дозы: -0,20 (ДИ 90%: -0,43, 0,03) p = 0,1570
Доза 8,0 г: -0,02 (ДИ 90%: -0,28, 0,24) p = 0,8948
Доза 2,4 г: -0,39 (ДИ 90%: -0,66, -0,12) p = 0,0168
Отрицательная
Положительная
Средние значения, рассчитанные по методу наименьших квадратов, вирусной нагрузки (+/-SE) в log10 копий/мл
7,5
7,0
6,5
6,0
5,5
5,0
4,5
4,0
3,5
3,0
2,5
Исходный показатель
3
5
7
9
11
Исходный показатель
3
5
7
9
11
День

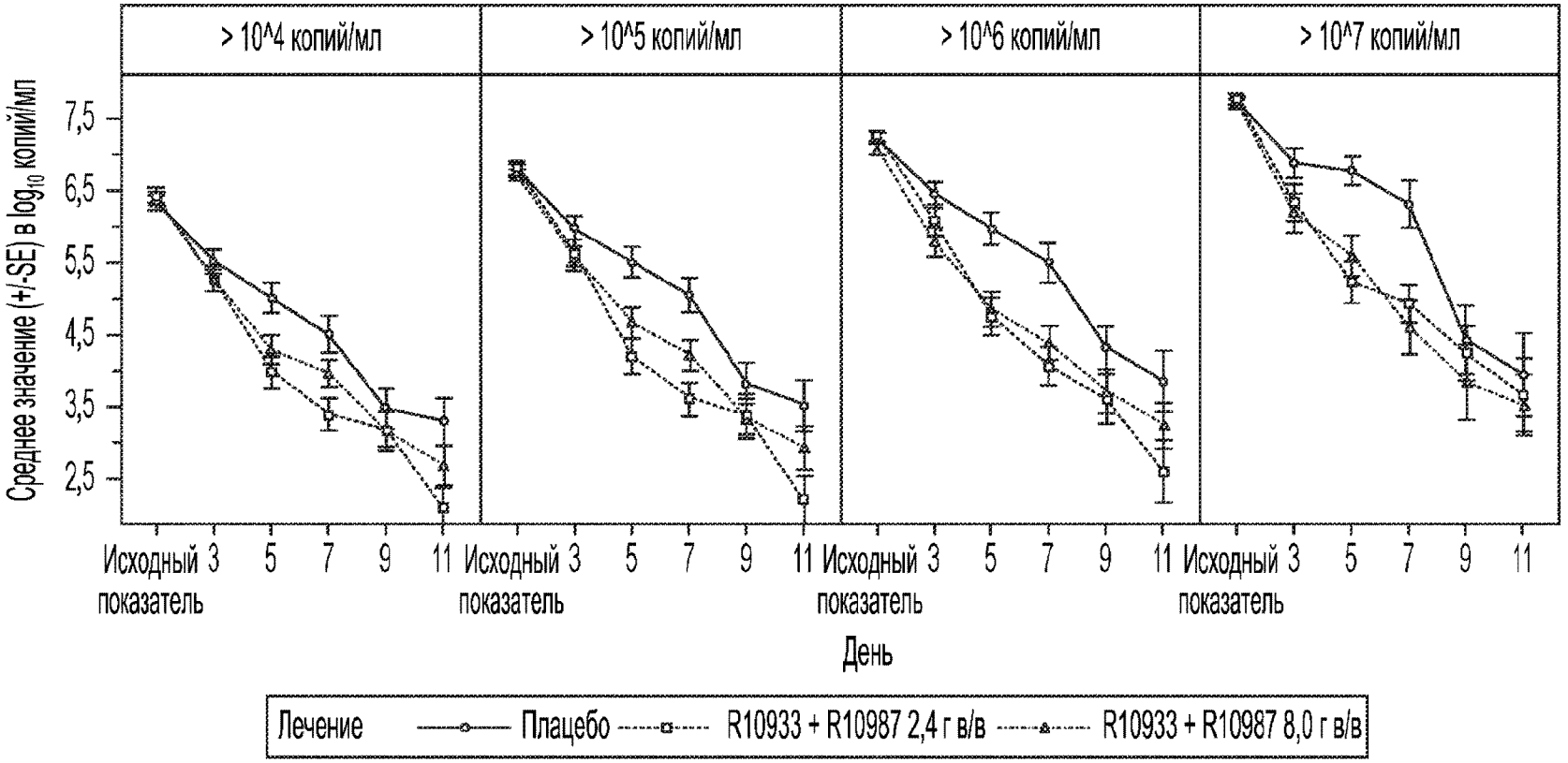
ФИГ. 21


Отрицательная
Положительная
Средняя вирусная нагрузка (+/-SE) в log10 копий/мл
7,5
5
5
5
5
5
Исходный показатель
3
5
7
9
11
Исходный показатель
3
5
7
9
11
День
Лечение
Плацебо
R10933 + R10987 2,4 г в/в
R10933 + R10987 8,0 г в/в

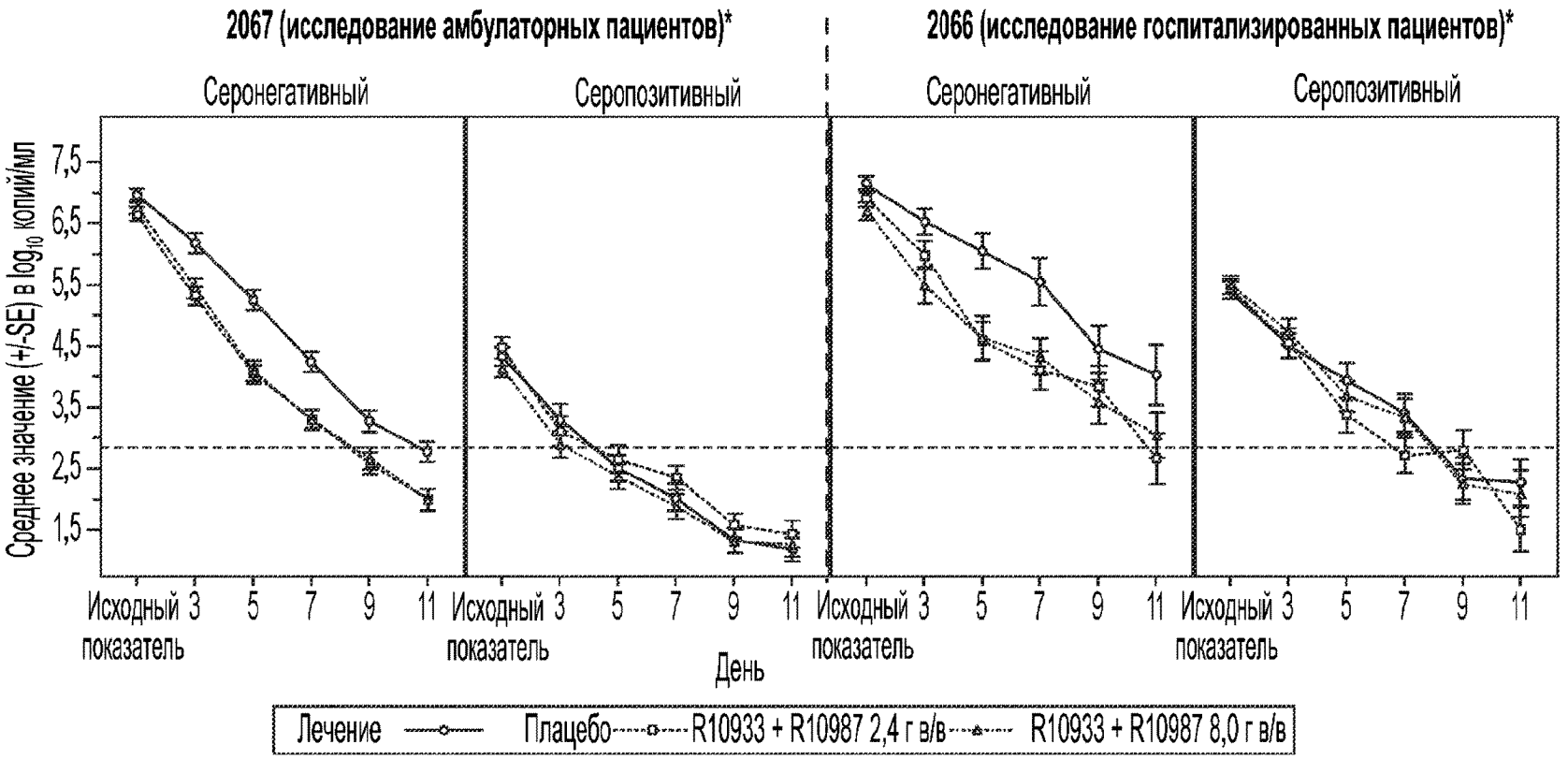
ФИГ. 22


> 10^4 копий/мл
> 10^5 копий/мл
> 10^6 копий/мл
> 10^7 копий/мл
Изменение средней вирусной нагрузки относительно исходного показателя (+/-SE) в log10 копий/мл
0
-1
-2
-3
-4
-5
Исходный показатель
3
5
7
9
11
День
Лечение
Плацебо
R10933 + R10987 2,4 г в/в
R10933 + R10987 8,0 г в/в

ФИГ. 23

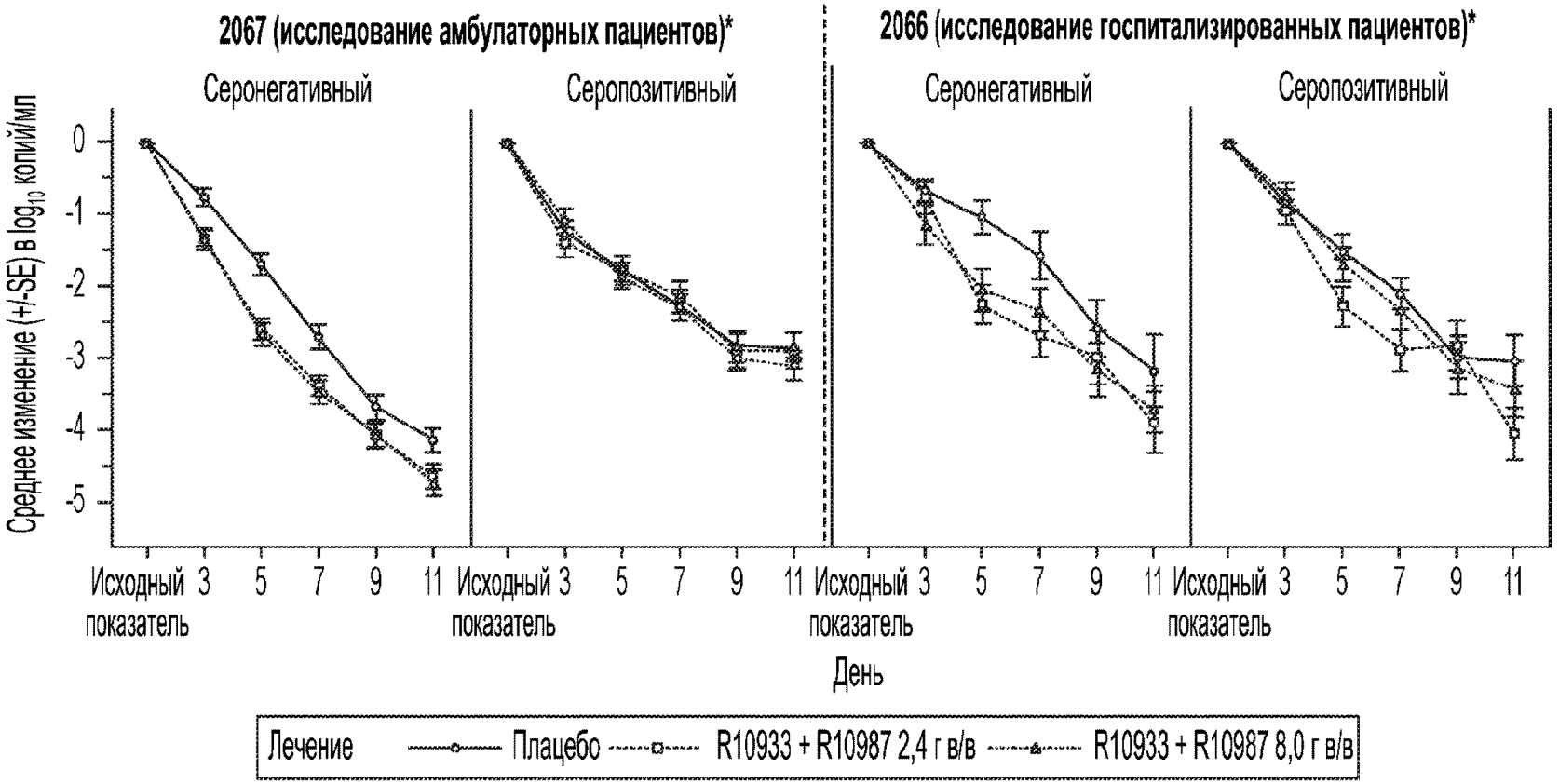

> 10^4 копий/мл
> 10^5 копий/мл
> 10^6 копий/мл
> 10^7 копий/мл
Среднее значение (+/-SE) в log10 копий/мл
7,5
6,5
5,5
4,5
3,5
2,5
Исходный показатель
3
5
7
9
11
День
Лечение
Плацебо
R10933 + R10987 2,4 г в/в
R10933 + R10987 8,0 г в/в

ФИГ. 24



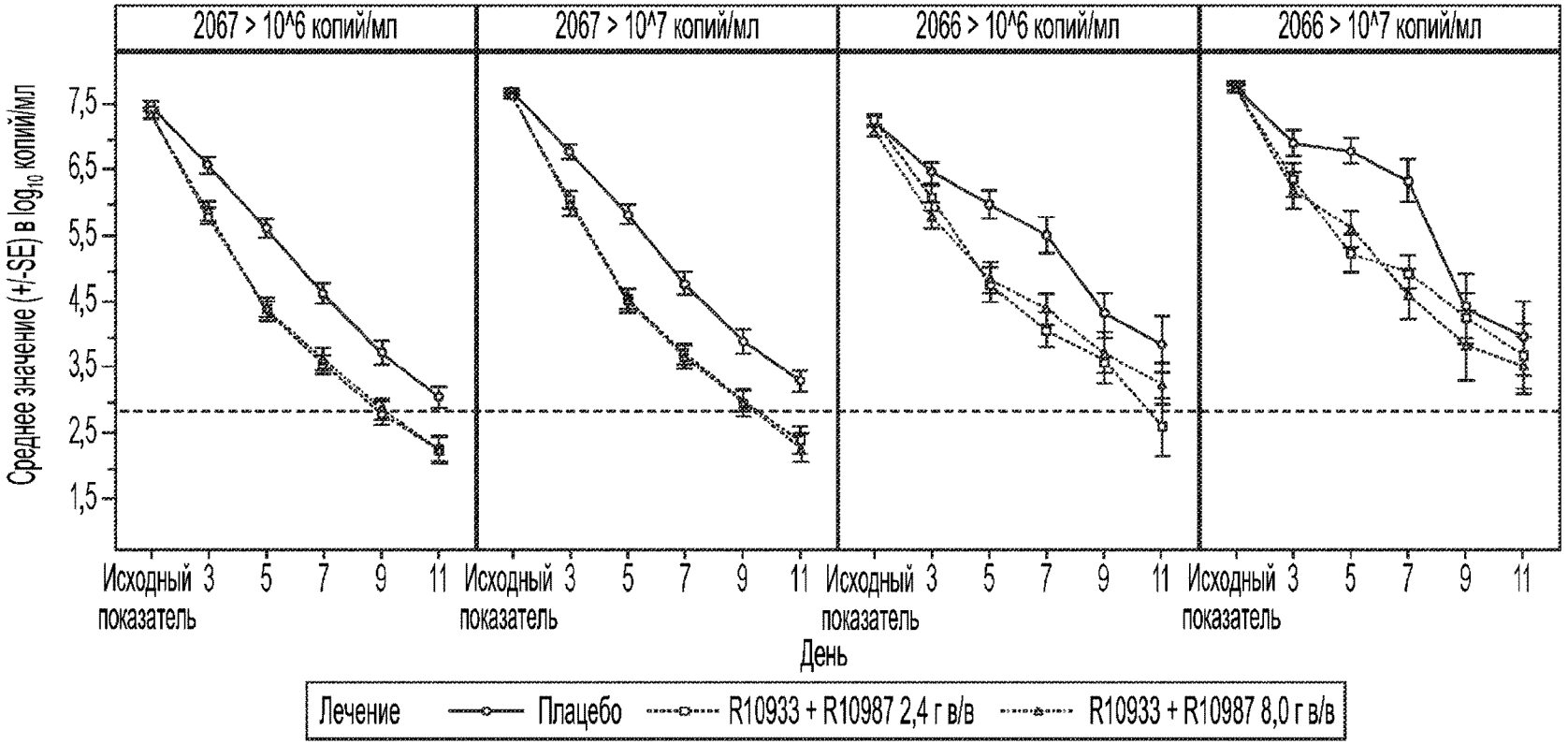
*Población MFAS

ФИГ. 25

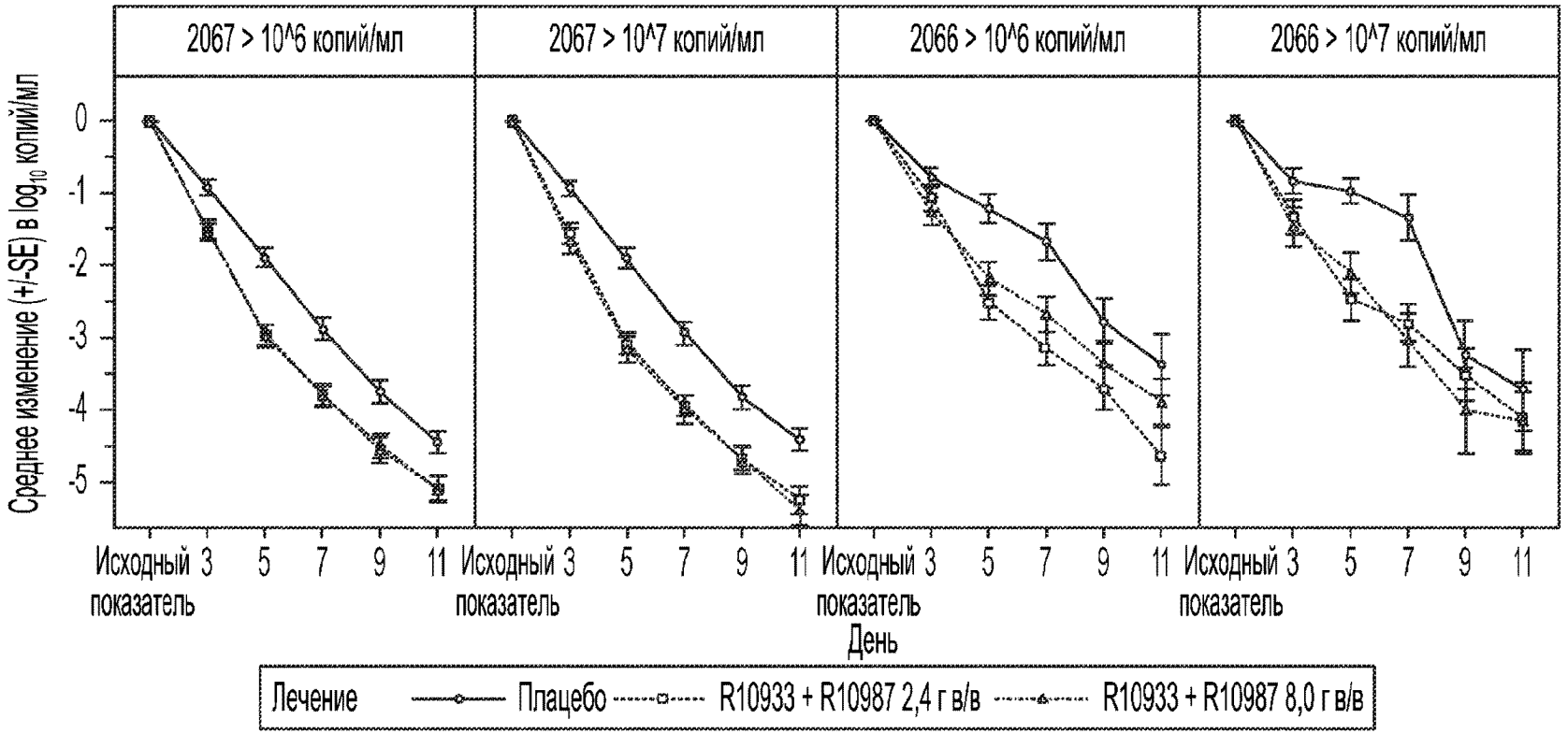


* Популяция MFAS

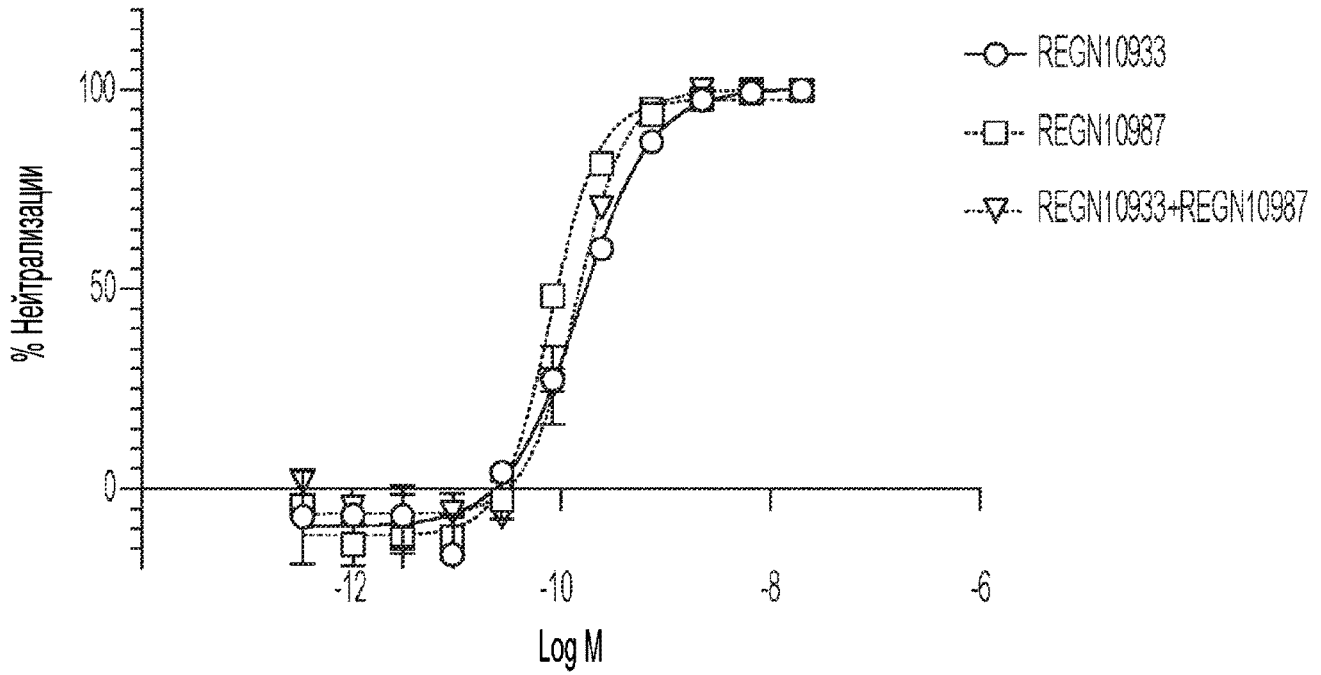
ФИГ. 26


2067 > 10^6 копий/мл
2067 > 10^7 копий/мл
2066 > 10^6 копий/мл
2066 > 10^7 копий/мл
Среднее значение (+/-SE) в log10 копий/мл
7,5
6,5
5,5
4,5
3,5
2,5
1,5
Исходный показатель
3
5
7
9
11
День
Лечение
Плацебо
R10933 + R10987 2,4 г в/в
R10933 + R10987 8,0 г в/в

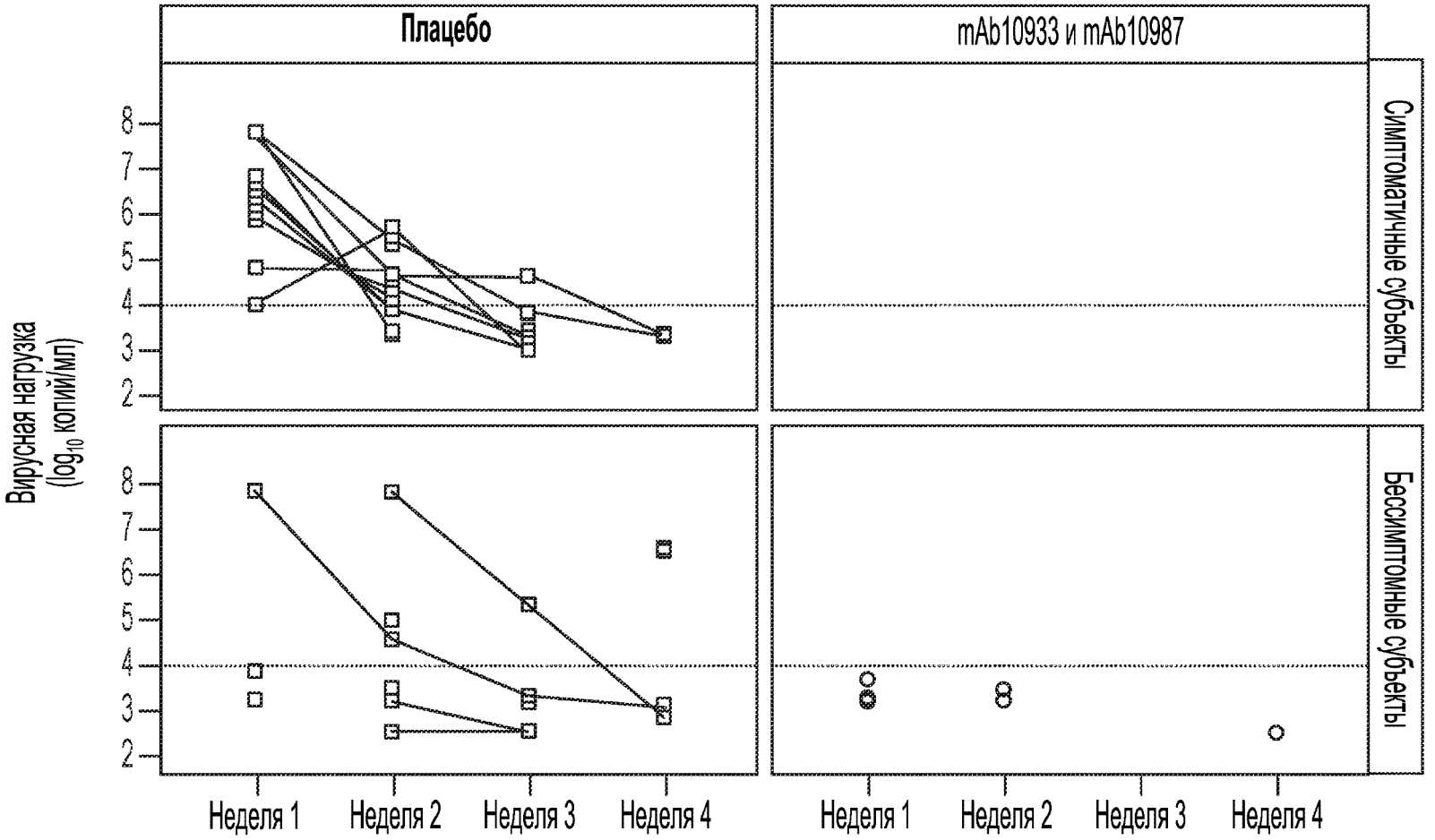
ФИГ. 27


2067 > 10^6 копий/мл
2067 > 10^7 копий/мл
2066 > 10^6 копий/мл
2066 > 10^7 копий/мл
Среднее изменение (+/-SE) в log10 копий/мл
0
-1
-2
-3
-4
-5
Исходный показатель
3
5
7
9
11
День
Лечение
Плацебо
R10933 + R10987 2,4 г в/в
R10933 + R10987 8,0 г в/в

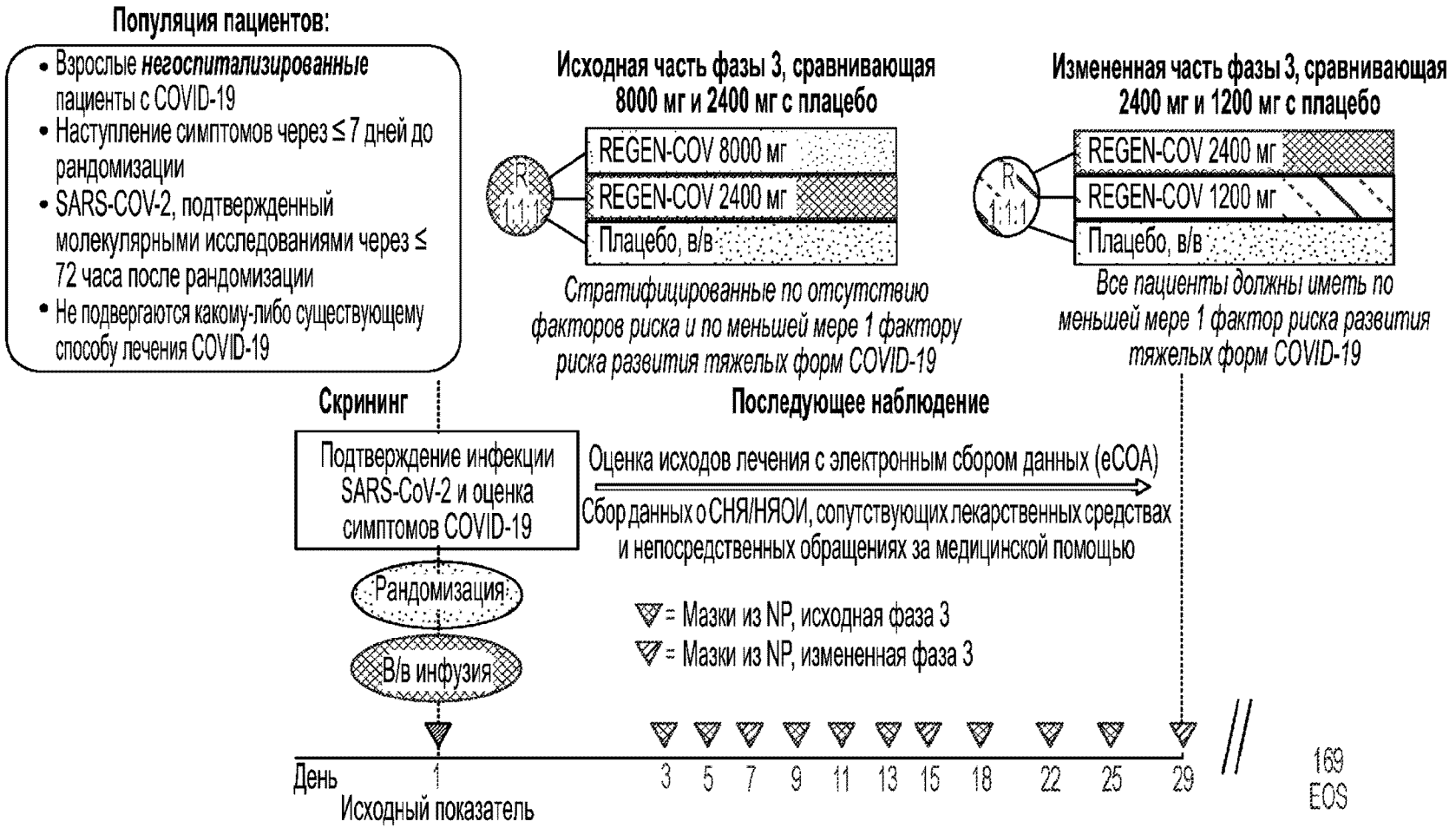
ФИГ. 28


% Нейтрализации
100
50
0
-12
-10
-8
-6
Log M
REGN10933
REGN10987
REGN10933+REGN10987

ФИГ. 29


Плацебо
mAb10933 и mAb10987
Симптоматичные субъекты
Бессимптомные субъекты
Вирусная нагрузка
(log10 копий/мл)
8
7
6
5
4
3
2
Неделя 1
Неделя 2
Неделя 3
Неделя 4

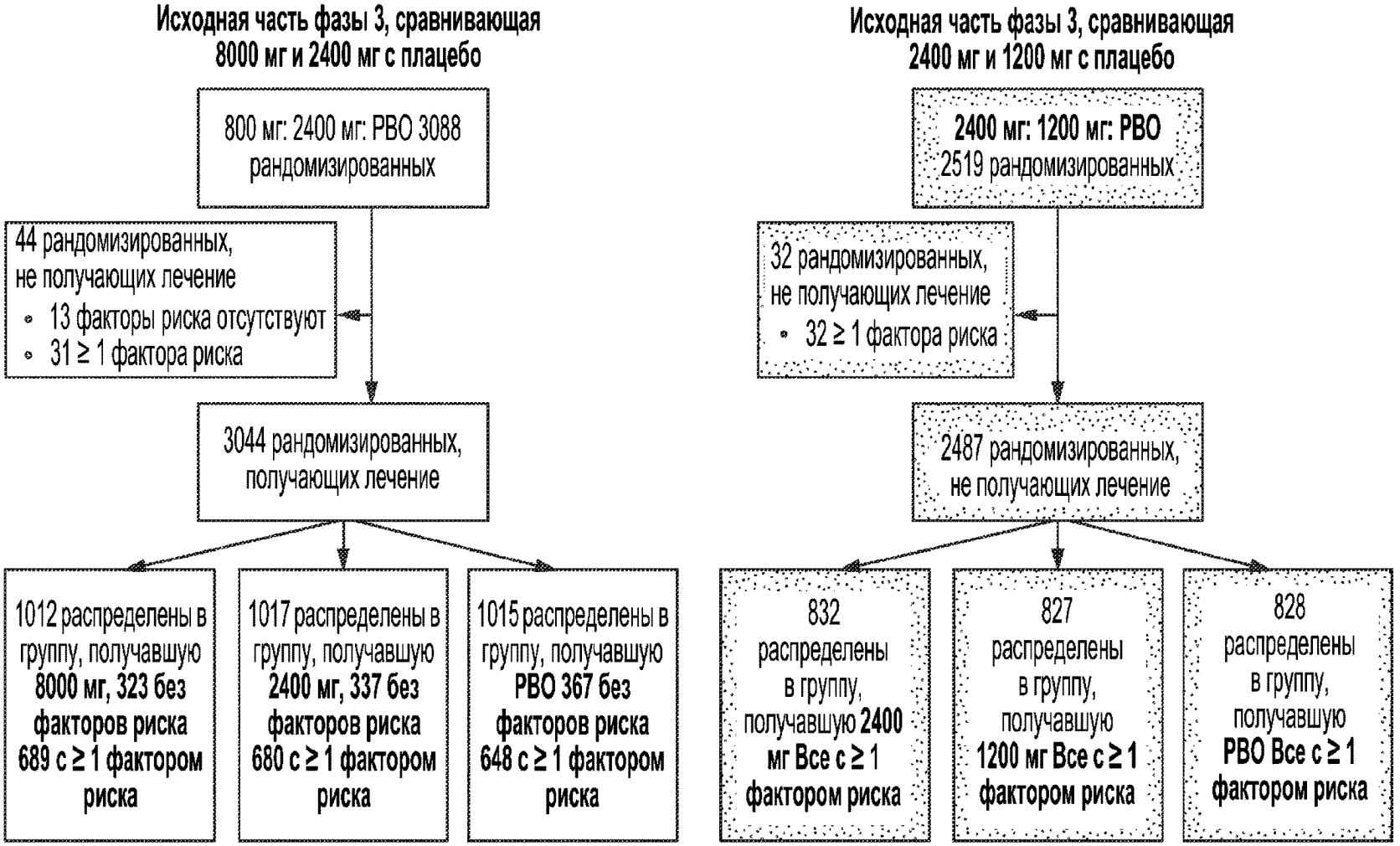
ФИГ. 30



FAS: все рандомизированные пациенты (включая пациентов с факторами риска развития тяжелых форм COVID-19 и без них)

mFAS: все рандомизированные пациенты с положительным тестом RT-qPCR на SARS-CoV-2 в мазках из NP при рандомизации и ≥ 1 фактором риска развития тяжелых форм COVID-19

ФИГ. 31


Исходная часть фазы 3, сравнивающая 8000 мг и 2400 мг с плацебо
800 мг: 2400 мг: PBO 3088 рандомизированных
44 рандомизированных, не получающих лечение
13 факторы риска отсутствуют
31 ≥ 1 фактора риска
3044 рандомизированных, получающих лечение
1012 распределены в группу, получавшую 8000 мг, 323 без факторов риска 689 с ≥ 1 фактором риска
1017 распределены в группу, получавшую 2400 мг, 337 без факторов риска 680 с ≥ 1 фактором риска
1015 распределены в группу, получавшую PBO 367 без факторов риска 648 с ≥ 1 фактором риска
Исходная часть фазы 3, сравнивающая 2400 мг и 1200 мг с плацебо
2400 мг: 1200 мг: PBO 2519 рандомизированных
32 рандомизированных, не получающих лечение
32 ≥ 1 фактора риска
2487 рандомизированных, не получающих лечение
832 распределены в группу, получавшую 2400 мг Все с ≥ 1 фактором риска
827 распределены в группу, получавшую 1200 мг Все с ≥ 1 фактором риска
828 распределены в группу, получавшую PBO Все с ≥ 1 фактором риска

ФИГ. 32

Иерархия для проверки гипотезы (все анализы в mFAS)	Сравнение	Эффект лечения
1. **Доля пациентов с ≥ 1 госпитализацией в связи с COVID-19 или смертью от всех причин на день 29**	2400 мг по сравнению с PBO	**Снижение на 71,3%;** 18/1355 (1,3%) по сравнению с 62/1341 (4,6%)
		ДИ 95% (51,7%, 82,9%); p<0,0001
2. Доля пациентов с ≥ 1 госпитализацией в связи с COVID-19 или смертью от всех причин на день	1200 мг по сравнению с PBO	**Снижение на 70,4%;** 7/736 (1,0%) по сравнению с 24/748 (3,2%)
		ДИ 95% (31,6%, 87,1%); p=0,0024
3. Доля пациентов с ≥ 1 госпитализацией в связи с COVID-19 или смертью от всех причин на день 29 у пациентов ***с исходным показателем вирусной нагрузки > 10^6 копий/мл***	2400 мг по сравнению с PBO	**Снижение на 77,6%;** 13/924 (1,4%) по сравнению с 55/876 (6,3%)
		ДИ 95% (59,3%, 87,7%); p<0,0001
4. Доля пациентов с ≥ 1 госпитализацией в связи с COVID-19 или смертью от всех причин на день 29 у пациентов, которые были ***серонегативными на исходном уровне***	2400 мг по сравнению с PBO	**Снижение на 75,8%;** 12/940 (1,3%) по сравнению с 49/930 (5,3%)
		ДИ 95% (54,7%, 87,0%); p<0,0001
5. Доля пациентов с ≥ 1 госпитализацией в связи с COVID-19 или смертью от всех причин на день 29 у пациентов ***с исходным показателем вирусной нагрузки > 10^6 копий/мл***	1200 мг по сравнению с PBO	**Снижение на 70,7%;** 6/482 (1,2%) по сравнению с 20/471 (4,2%)
		ДИ 95% (27,6%, 88,1%); p=0,0045
6. Доля пациентов с ≥ 1 госпитализацией в связи с COVID-19 или смертью от всех причин на день 29 у пациентов, которые были ***серонегативными на исходном уровне***	1200 мг по сравнению с PBO	**Снижение на 82,7%;** 3/500 (0,6%) по сравнению с 18/519 (3,5%)
		ДИ 95% (41,6%, 94,9%); p=0,0014
7. Доля пациентов с ≥ 1 госпитализацией в связи с COVID-19 или смертью от всех причин ***со дня 4 по день 29***	2400 мг по сравнению с PBO	**Снижение на 89,2%;** 5/1351 (0,4%) по сравнению с 46/1340 (3,4%)
		ДИ 95% (73,0%, 95,7%); p<0,0001

ФИГ. 33

8. Доля пациентов с ≥ 1 госпитализацией в связи с COVID-19 или смертью от всех причин ***со дня 4 по день 29***	1200 мг по сравнению с PBO	**Снижение на 71,7%;** 5/735 (0,7%) по сравнению с 18/748 (2,4%) ДИ 95% (24,3%, 89,4%), p=0,0101
9. Время до разрешения симптомов COVID-19	2400 мг по сравнению с PBO	**Разрешены на 4 дня быстрее** (медианное время 10 дней по сравнению с 14 днями; p < 0,0001)
10. Время до разрешения симптомов COVID-19	1200 мг по сравнению с PBO	**Разрешены на 4 дня быстрее** (медианное время 10 дней по сравнению с 14 днями; p < 0,0001)

FAS: все рандомизированные пациенты (включая пациентов с факторами риска развития тяжелых форм COVID-19 и без них)

mFAS: все рандомизированные пациенты с положительным тестом RT-qPCR на SARS-CoV-2 в мазках из NP при рандомизации и ≥ 1 фактором риска развития тяжелых форм COVID-19

ФИГ. 33 (продолжение)

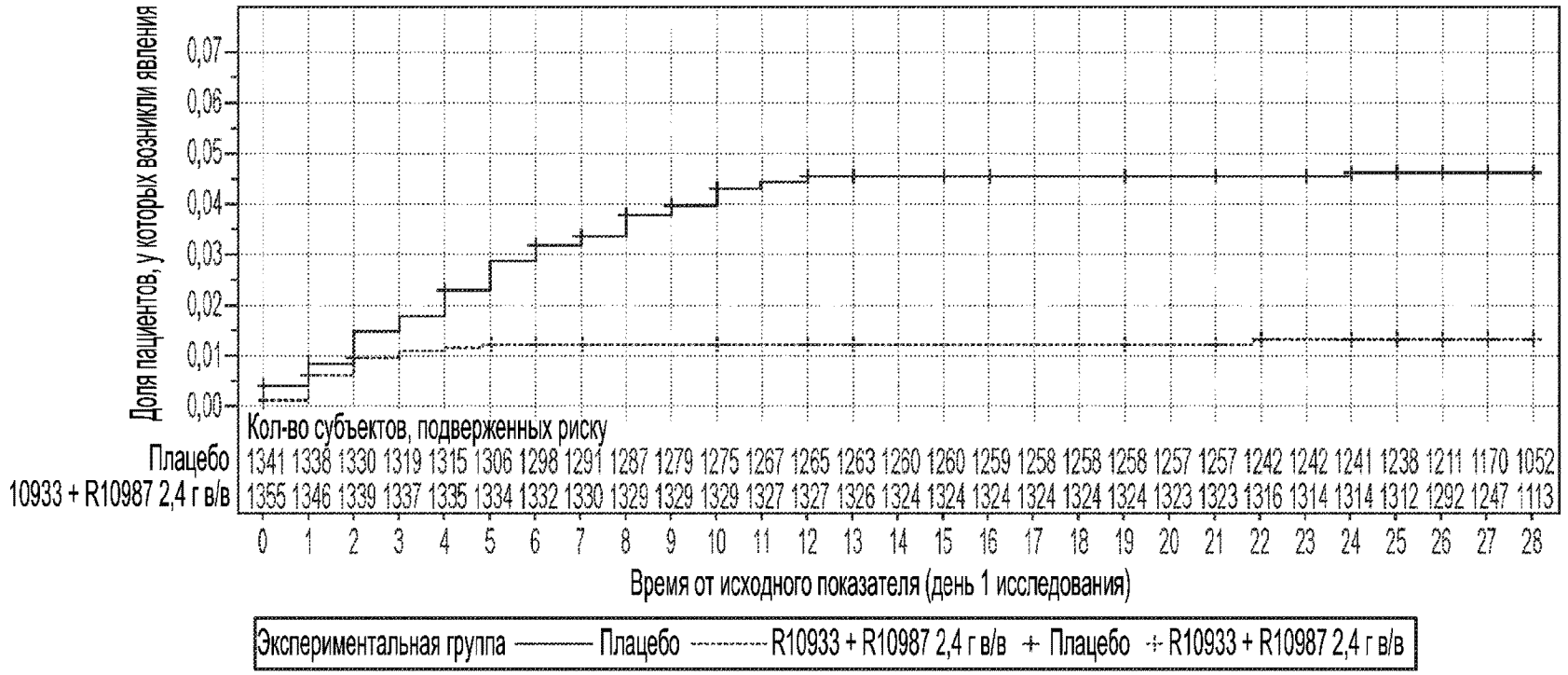
Исходный показатель	Фаза 1/2 (высокий риск) N = 408	2400 мг (объединенные) N = 1355	PBO (2400 мг) (одновременно, объединенные) N = 1341	1200 мг N = 736	PBO (1200 мг) (одновременно) N = 748	8000 мг N = 625
Средний возраст (диапазон)	48,3 (18:89)	49,3 (18:96)	47,8 (18:92)	47,6 (18:90)	47,1 (18:93)	49,7 (18:90)
Возраст ≥ 50 лет (%)	48,0%	52,8%	50,6%	48,5%	47,6%	56,2%
Мужчины (%)	46,1%	48,4%	47,2%	49,5%	47,1%	51,8%
Испанцы/латиноамериканцы (%)	47,3%	34,2%	35,1%	42,4%	39,4%	28,3%
Темнокожие/афроамериканцы (%)	11,3%	4,9%	4,9%	5,2%	5,1%	5,3%
ИМТ ≥ 30 кг/м^2 (%)	61,8%	58,1%	57,6%	55,7%	57,1%	61,4%
≥ Фактор риска (%)	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Медианное время проявления симптомов перед исходным показателем в днях (IQR)	3 (2-5)	3 (2-5)	3 (2-5)	3 (2-4)	3 (2-5)	3 (2-5)
Медианная вирусная нагрузка (log_{10} копий/мл)	6,48	7,01	6,95	6,92	6,85	7,00
Медианная вирусная нагрузка (млн копий/мл)	3,04	10,3	9,0	8,4	7,1	10,1
Вирусная нагрузка > 10^6, (%)	54,4%	68%	65%	65%	63%	68%
Серонегативные (%)	55,1%	69%	69%	68%	69%	66%
Серопозитивные (%)	33,6%	24%	22%	24%	22%	26%

mFAS: все рандомизированные пациенты с положительным тестом RT-qPCR на SARS-CoV-2 в мазках из NP при рандомизации и ≥ 1 фактором риска развития тяжелых форм COVID-19

ФИГ. 34

Исследование общей популяции mFAS (2400 мг по сравнению с плацебо) с дня 1 по день 29

М. 1 Кривая Каплана — Мейера для времени до госпитализации в связи с COVID-19 или смерти от всех причин на день 29 для R10933 + R10987 2,4 г в/в, фазы 3, когорты 1 с >= 1 фактором риска развития тяжелых форм COVID-19
Модифицированная группа полного анализа (mFAS)



HR по сравнению с плацебо (ДИ 95%)
2400 мг: 0,29 (0,17, 0,49); p < 0,001

ФИГ. 35

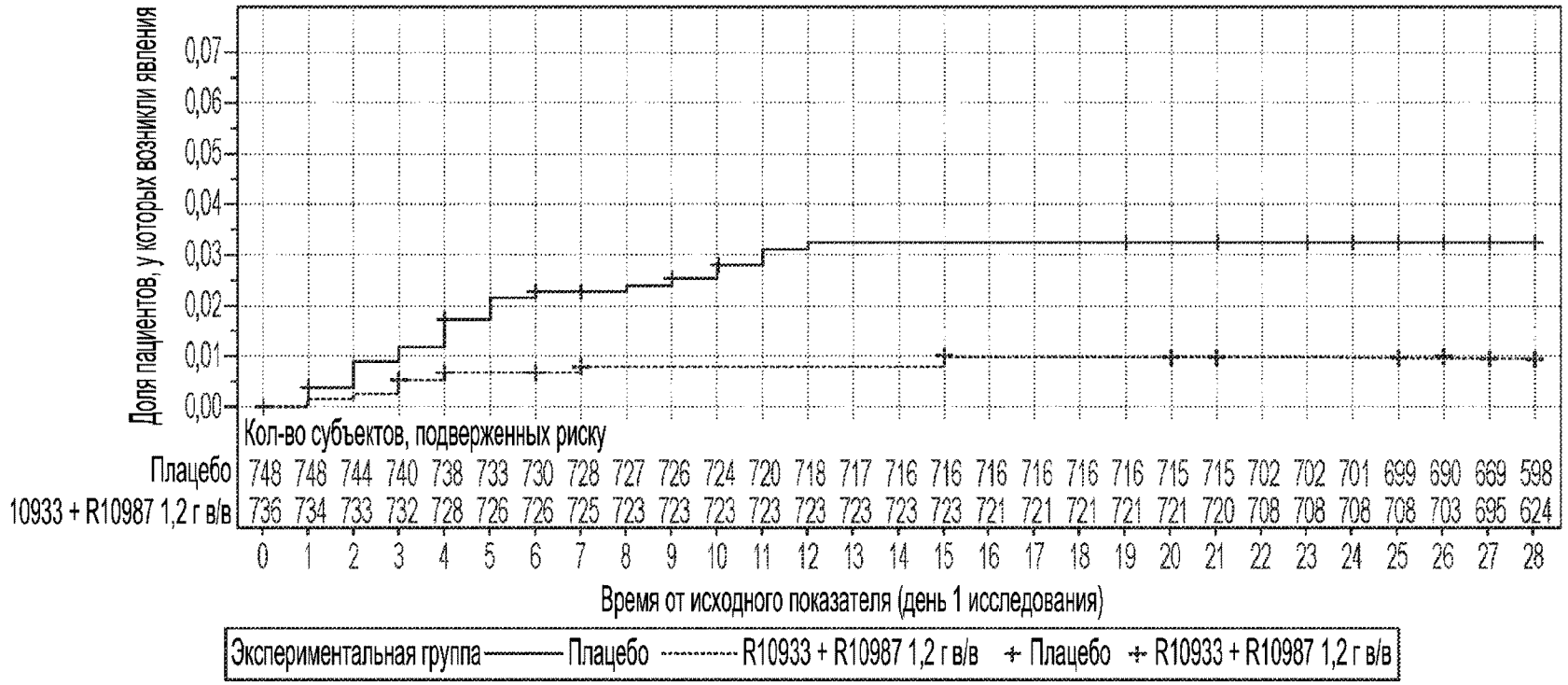
День (день исследования)	PBO			2400 мг		
	n	N	%	n	N	%
0 (1)	2	1341	0,1	6	1355	0,4
1 (2)	9	1338	0,7	12	1346	0,9
2 (3)	20	1330	1,5	13	1339	1
3 (4)	24	1319	1,8	15	1337	1,1
4 (5)	31	1315	2,3	16	1335	1,2
5 (6)	39	1306	2,9	17	1334	1,3
6 (7)	43	1298	3,2	17	1332	1,3
7 (8)	45	1291	3,4	17	1330	1,3
8 (9)	51	1287	3,8	17	1329	1,3
9 (10)	53	1279	4	17	1329	1,3
10 (11)	58	1275	4,3%	17	1327	1,3
14 (15)	61	1260	4,6	17	1324	1,3
21 (22)	61	1257	4,6	17	1323	1,3
28 (29)	62	1052	4,6	18	1113	1,3

Символы отражают цензурирование из-за продолжающегося исследования, досрочного прекращения или завершения исследования

ФИГ. 35 (продолжение)

Исследование общей популяции mFAS (1200 мг по сравнению с плацебо) с дня 1 по день 29

MP6a Кривая Каплана — Мейера для времени до госпитализации в связи с COVID-19 или смерти от всех причин на день 29 для R10933 + R10987 1,2 г в/в, фазы 3, когорты 1 с >= 1 фактором риска развития тяжелых форм COVID-19 после PA6
Модифицированная группа полного анализа (mFAS)



HR по сравнению с плацебо (ДИ 95%)
1200 мг: 0,29 (0,13, 0,68); p = 0,0014

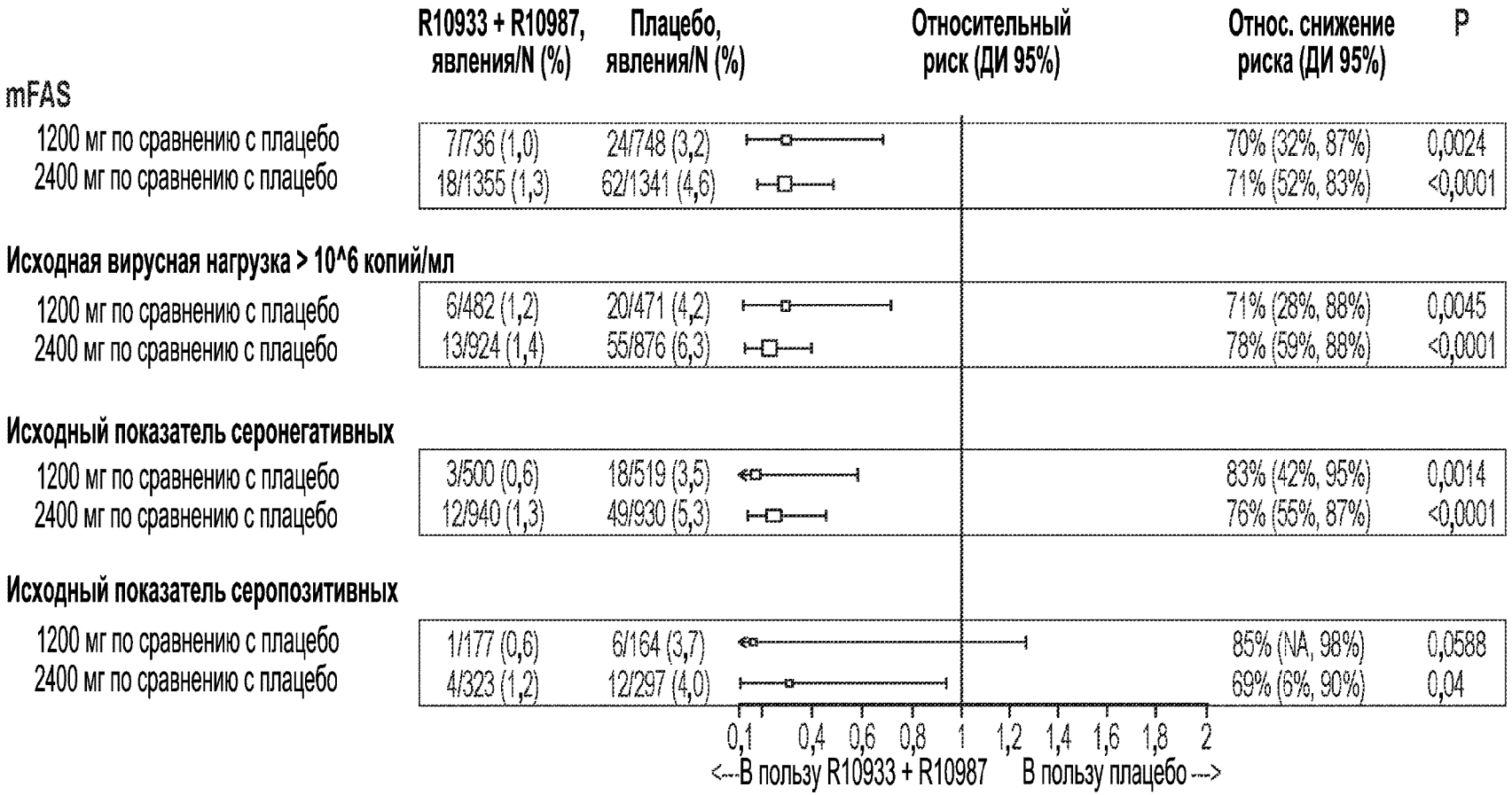
ФИГ. 36

День (день исследования)	PBO			1200 мг		
	n	N	%	n	N	%
0 (1)	0	748	0	0	736	0
1 (2)	3	748	0,4	1	734	0,1
2 (3)	7	744	0,9	2	733	0,3
3 (4)	9	740	1,2	4	732	0,5
4 (5)	13	738	1,7	5	728	0,7
5 (6)	16	733	2,1	5	726	0,7
6 (7)	17	730	2,3	5	726	0,7
7 (8)	17	728	2,3	6	725	0,8
8 (9)	18	727	2,4	6	723	0,8
9 (10)	19	726	2,5	6	723	0,8
10 (11)	21	724	2,8	6	723	0,8
14 (15)	24	716	3,2	6	723	0,8
21 (22)	24	715	3,2	7	720	1
28 (29)	24	598	3,2	7	624	1

Символы отражают цензурирование из-за продолжающегося исследования, досрочного прекращения или завершения исследования

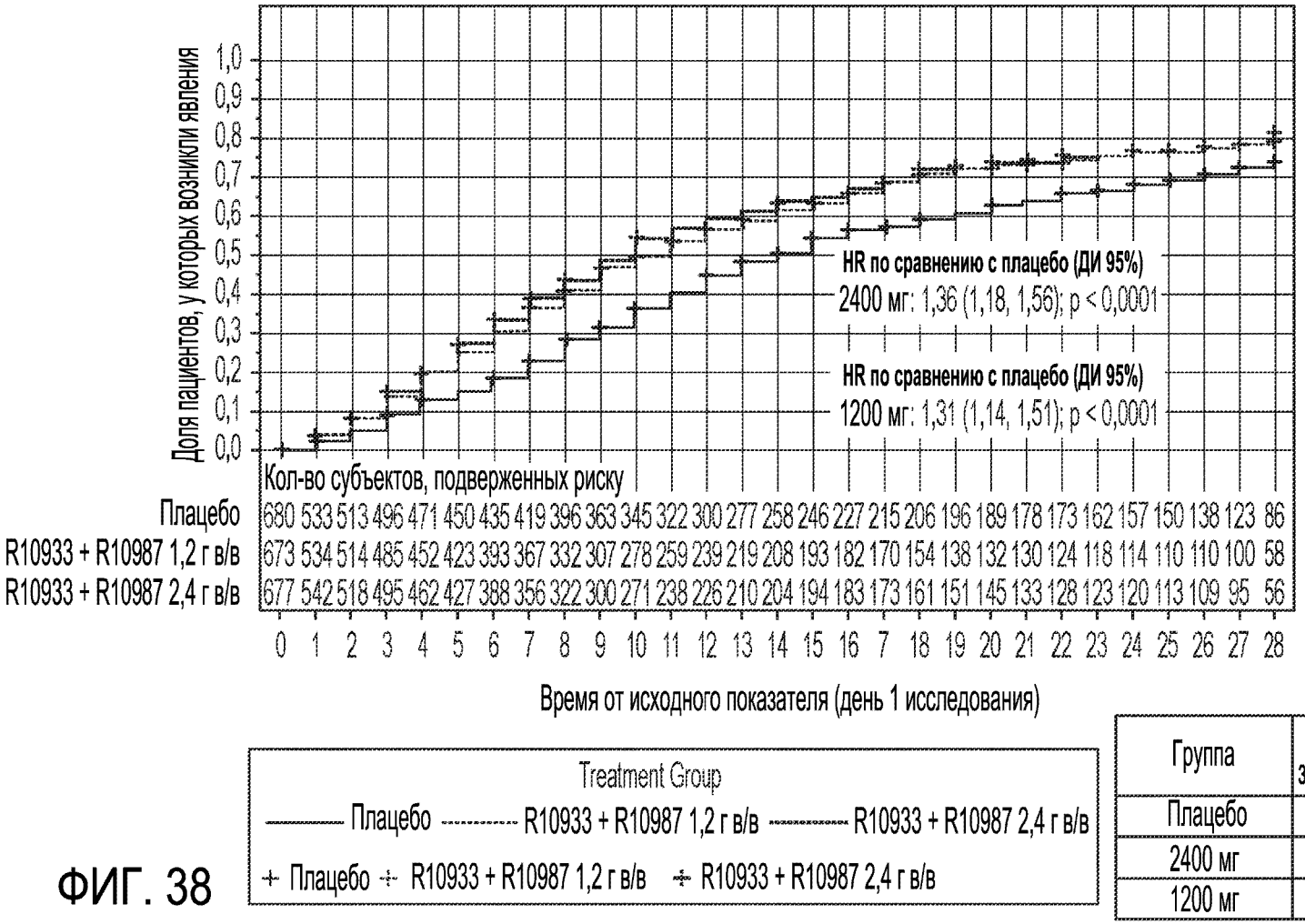
ФИГ. 36 (продолжение)

Госпитализации в связи с COVID-19 или смерти от всех причин на день 29 у амбулаторных пациентов с 1 или более факторами риска развития тяжелых форм COVID-19 в фазе 3 исследования COV-2067



ФИГ. 37

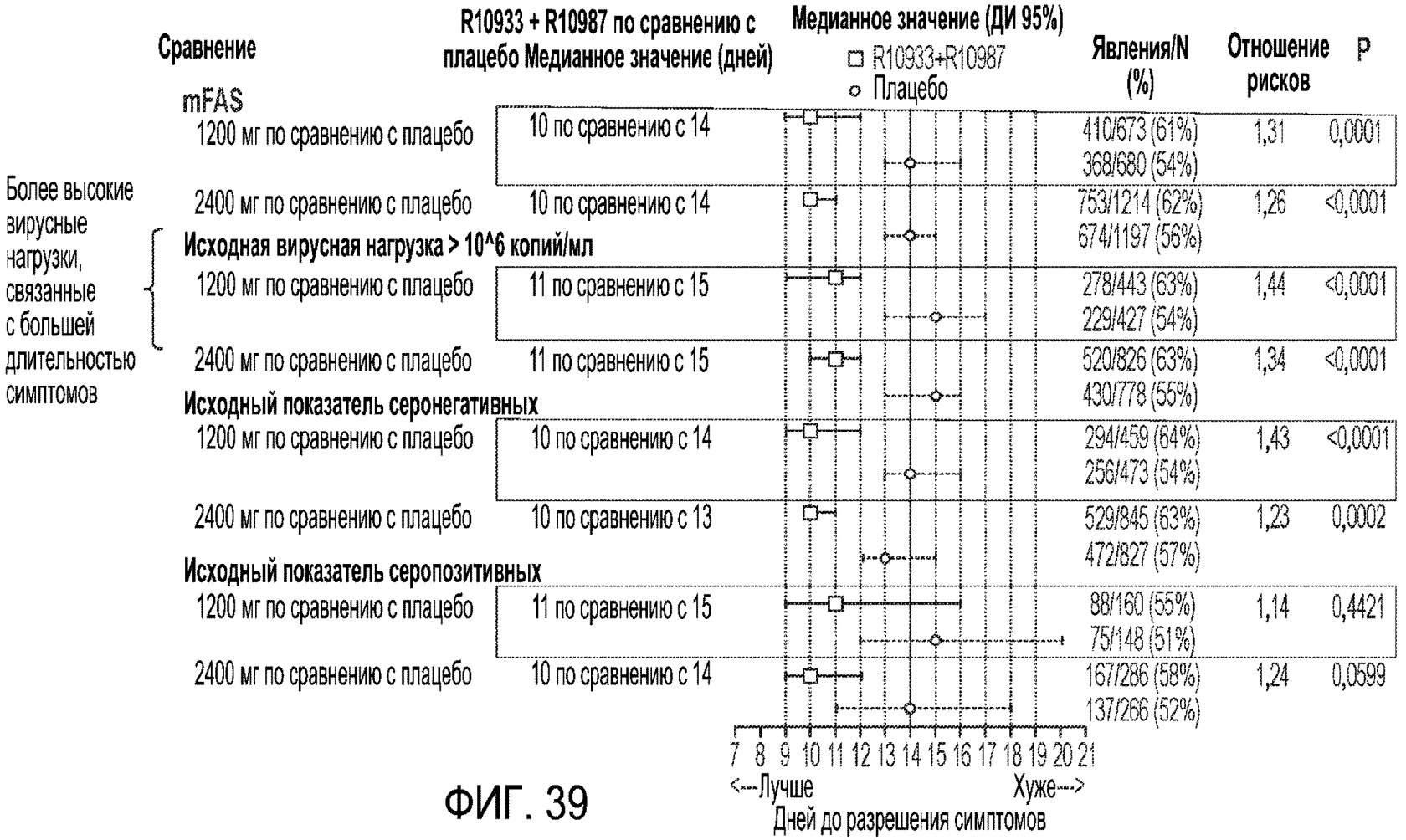
MP6 Кривая Каплана — Мейера для времени до разрешения симптомов COVID-19, соответствующего фазе 3, когорте 1 с >= 1 фактором риска развития тяжелых форм COVID-19 после PA6 Модифицированная группа полного анализа (mFAS)



Группа	Медианное значение, дней	95% (LCL, UCL)
Плацебо	14	(13, 16)
2400 мг	10	(9, 10)
1200 мг	10	(9, 12)

ФИГ. 38

Время до разрешения симптомов у амбулаторных пациентов с 1 или более факторами риска развития тяжелых форм COVID-19 в фазе 3 исследования COV-2067



ФИГ. 39

	РВО (N=1843)	1200 мг в/в (N = 827)	2400 мг в/в (N = 1849)	8000 мг в/в (N = 1012)
НЯОИ, обусловленные инфузионной реакцией ≥ степени 2, на день 4	0	2 (0,2%)	1 (<0,1%)	3 (0,4%)
НЯОИ, обусловленные реакцией гиперчувствительности ≥ степени 2, на день 29	1 (<0,1%)	0	1 (<0,1%)	0
Пациенты с любым СНЯ	74 (4,0%)	9 (1,1%)	24 (1,3%)	17 (1,7%)
Смерти	5 (0,3%)	1 (0,1%)	1 (<0,1%)	0

ФИГ. 40

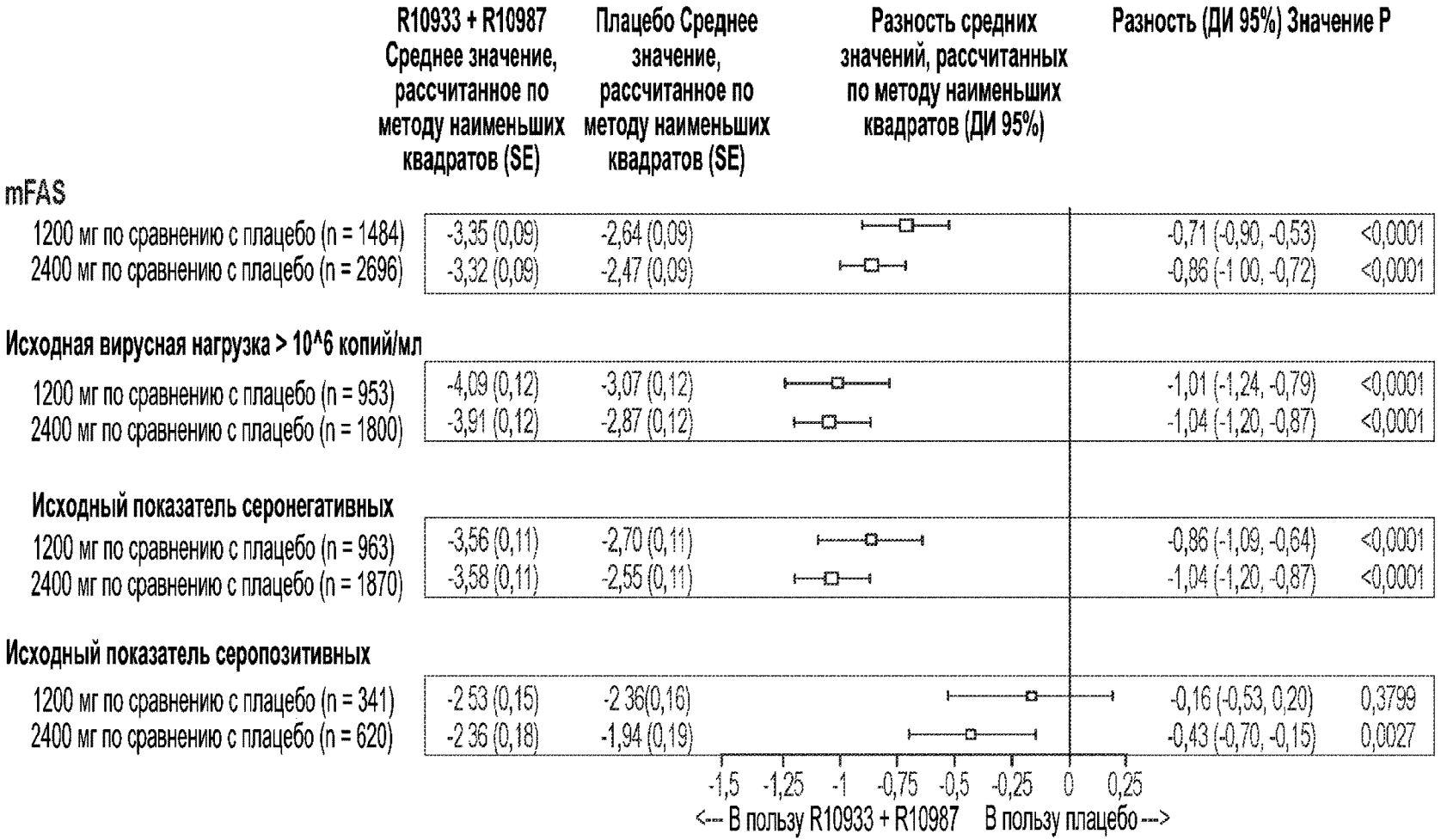
Главный класс систем и органов Предпочтительный термин	Плацебо (N = 1843)	1,2 г в/в (N = 827)	2,4 г в/в (N = 1849)	8,0 г в/в (N = 1012)	Всего (N = 5531)
Пациенты с любым СНЯ	**74 (4,0%)**	**9 (1,1%)**	**24 (1,3%)**	**17 (1,7%)**	**124 (2,2%)**
Расстройства со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения	**22 (1,2%)**	**1 (0,1%)**	**7 (0,4%)**	**5 (0,5%)**	**35 (0,6%)**
Гипоксия	6 (0,3%)	1 (0,1%)	1 (<0,1%)	1 (<0,1%)	9 (0,2%)
Одышка	7 (0,4%)	0	1 (<0,1%)	1 (0,1%)	9 (0,2%)
Острая дыхательная недостаточность	3 (0,2%)	0	2 (0,1%)	1 (<0,1%)	6 (0,1%)
Дыхательное расстройство	2 (0,1%)	0	0	0	2 (<0,1%)
Инфекции и инвазии	**48 (2,6%)**	**5 (0,6%)**	**14 (0,8%)**	**12 (1,2%)**	**79 (1,4%)**
COVID-19	18 (1,0%)	1 (0,1%)	5 (0,3%)	5 (0,5%)	29 (0,5%)
Пневмония, вызванная COVID-19	14 (0,8%)	2 (0,2%)	4 (0,2%)	5 (0,5%)	25 (0,5%)
Пневмония	17 (0,9%)	2 (0,2%)	3 (0,2%)	1 (<0,1%)	23 (0,4%)
Расстройства со стороны обмена веществ и питания	**4 (0,2%)**	**0**	**0**	**0**	**4 (<0,1%)**
Дегидратация	2 (0,1%)	0	0	0	2 (<0,1%)
Гипонатриемия	2 (0,1%)	0	0	0	2 (<0,1%)

ФИГ. 41

Главный класс систем и органов Предпочтительный термин	Плацебо (N = 1843)	1,2 г в/в (N = 827)	2,4 г в/в (N = 1849)	8,0 г в/в (N = 1012)	Всего (N = 5531)
Пациенты с любой инфузионной реакцией	**0**	**2 (0,2%)**	**1 (<0,1%)**	**3 (0,4%)**	**6 (0,1%)**
Инфузионная реакция	0	1 (0,1%)	1 (<0,1%)	1 (<0,1%)	3 (<0,1%)
Тошнота	0	1 (0,1%)	0	1 (<0,1%)	2 (<0,1%)
Головокружение	0	1 (0,1%)	0	0	1 (<0,1%)
Головная боль	0	1 (0,1%)	0	0	1 (<0,1%)
Гипергидроз	0	0	0	1 (<0,1%)	1 (<0,1%)
Гипореактивность на стимулы	0	0	0	1 (<0,1%)	1 (<0,1%)
Сыпь	0	0	0	1 (<0,1%)	1 (<0,1%)
Рвота	0	0	0	1 (<0,1%)	1 (<0,1%)
Пациенты с любой реакцией гиперчувствительности	**1 (<0,1%)**	**0**	**1 (<0,1%)**	**0**	**2 (<0,1%)**
Крапивница	1 (<0,1%)	0	1 (<0,1%)	0	2 (<0,1%)

ФИГ. 42

Изменение вирусной нагрузки относительно исходного показателя (log10 копий/мл) на день 7 у амбулаторных пациентов с 1 или более факторами риска развития тяжелых форм COVID-19 в фазе 3 исследования COV-2067



ФИГ. 43

Группа анализа		До РА6 Плацебо	До РА6 2400 мг	До РА6 8000 мг	РА6 или позже Плацебо	РА6 или позже 1200 мг	РА6 или позже 2400 мг
mFAS	N	N=589	N=617	N=625	N=744	N=734	N=736
	Исходный показатель, среднее значение (СО)	6,70 (1,664)	6,62 (1,630)	6,64 (1,671)	6,63 (1,823)	6,73 (1,863)	6,80 (1,765)
	СРЕДНЕЕ (СО), день 7	3,87 (2,077)	2,95 (1,858)	2,97 (1,859)	3,48 (2,163)	2,85 (1,854)	2,70 (1,916)
	Среднее изменение относительно исходного показателя на д7	-2,84 (1,921)	-3,65 (1,833)	-3,67 (1,901)	-3,14 (1,964)	-3,90 (2.027)	-4,09 (2,002)
С госпитализациями/ смертями	N	N=37	N=7	N=13	N=24	N=7	N=11
	Исходный показатель, среднее значение (СО)	7,56 (1,225)	6,72 (1,044)	6,15 (1,735)	7,50 (1,120)	7,62 (1,425)	6,22 (1,976)
	СРЕДНЕЕ (СО), день 7	5,54 (1,462)	2,66 (1,808)	3,10 (2,524)	5,03 (1,106)	3,70 (2,493)	3,14 (2,262)
	Среднее изменение относительно исходного показателя на д7	-2,12 (1,348)	-4,08 (2,294)	-2,25 (1,907)	-2,69 (1,421)	-4,29 (2,136)	-2,28 (3,379)
Без госпитализаций/ смертей	N	N=552	N=610	N=612	N=720	N=727	N=725
	Исходный показатель, среднее значение (СО)	6,65 (1,674)	6,62 (1,636)	6,65 (1,669)	6,60 (1,836)	6,72 (1,865)	6,81 (1,762)
	СРЕДНЕЕ (СО), день 7	3,80 (2,071)	2,95 (1,860)	2,97 (1,853)	3,45 (2,168)	2,84 (1,850)	2,70 (1,916)
	Среднее изменение относительно исходного показателя на д7	-2,86 (1,936)	-3,65 (1,832)	-3,68 (1,897)	-3,14 (1,972)	-3,89 (2,028)	-4,10 (1,991)

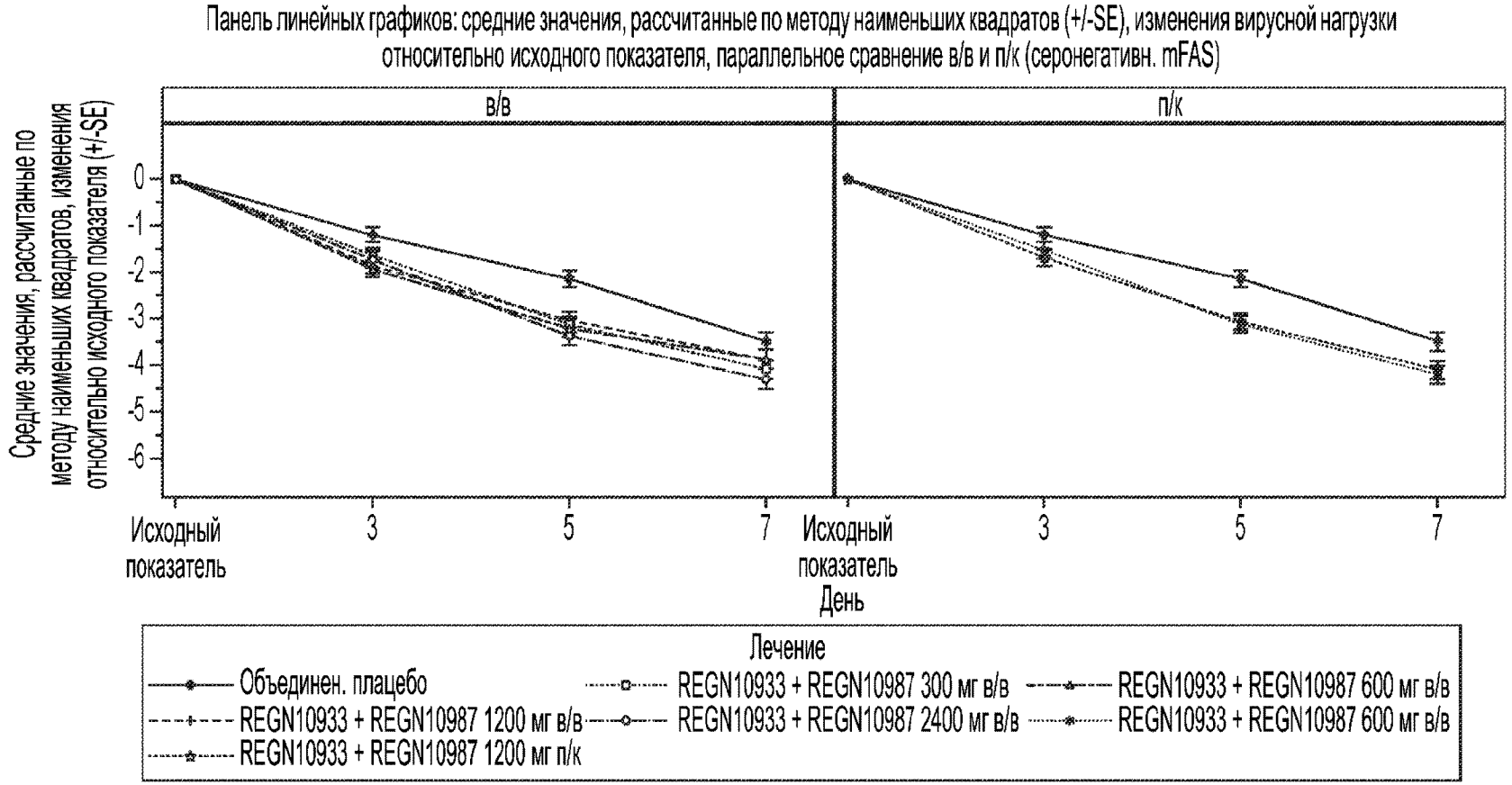
ФИГ. 44

	Объединен. плацебо (N = 77)	REGEN-COV 300 мг в/в (N = 80)	REGEN-COV 600 мг в/в (N = 68)	REGEN-COV 1200 мг в/в (N = 72)	REGEN-COV 2400 мг в/в (N = 62)	Всего (N = 359)
Возраст (лет)						
Среднее (СО)	35,1 (9,97)	33,8 (8,90)	33,9 (9,16)	34,1 (10,51)	36,3 (9,16)	34,6 (9,55)
Пол, кол-во (%)						
Мужчины	31 (40,3%)	33 (41,3%)	39 (57,4%)	29 (40,3%)	28 (45,2%)	160 (44,6%)
Женщины	46 (59,7%)	47 (58,8%)	29 (42,6%)	43 (59,7%)	34 (54,8%)	199 (55,4%)
Этническая принадлежность, кол-во (%)						
Испанцы или латиноамериканцы	27 (35,1%)	28 (35%)	16 (23,5%)	26 (36,1%)	24 (38,7)	121 (33,7%)
Не испанцы или латиноамериканцы	50 (64,9%)	52 (65%)	52 (76,5%)	43 (59,7)	38 (61,3%)	235 (65,5%)
Не сообщено	0	0	0	3 (4,2%)	0	3 (0,8%)
Масса тела, кг						
Среднее (СО)	74,04 (16,05)	73,12 (14,01)	73,12 (13,45)	73,12 (13,54)	73,21 (12,33)	73,33 (13,94)

ФИГ. 45

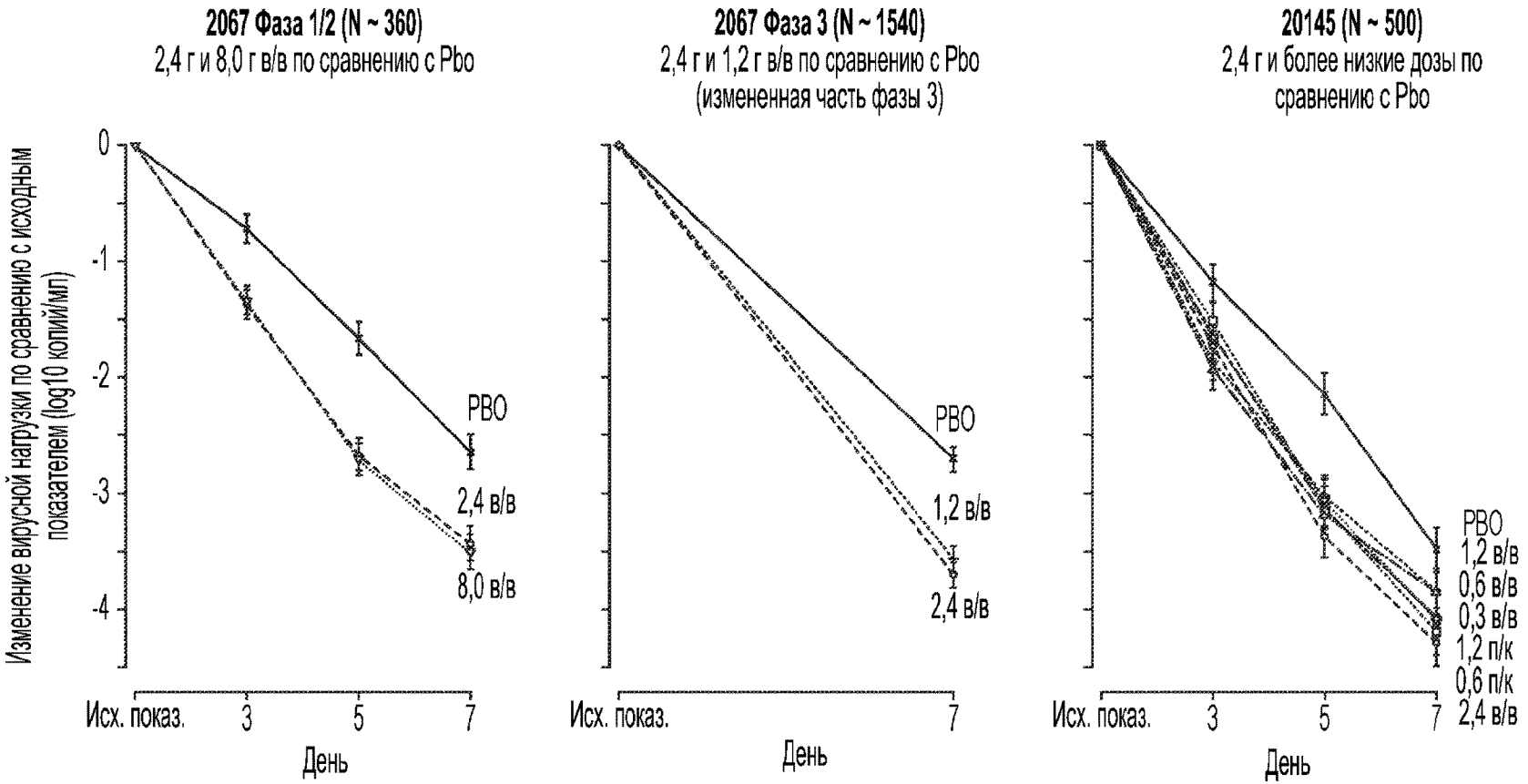
	Объединен. плацебо (N = 77)	REGEN-COV 600 мг п/к (N = 75)	REGEN-COV 1200 мг в/в (N = 73)	Всего (N = 225)
Возраст (лет)				
Среднее (СО)	35,1 (9,97)	33,5 (9,18)	33,5 (10,88)	34,1 (10,00)
Пол, кол-во (%)				
Мужчины	31 (40,3%)	36 (48,0%)	35 (47,9%)	102 (45,3%)
Женщины	46 (59,7%)	39 (52,0%)	38 (52,1%)	123 (54,7%)
Этническая принадлежность, кол-во (%)				
Испанцы или латиноамериканцы	27 (35,1%)	30 (40,0%)	21 (28,8%)	78 (34,7%)
Не испанцы или латиноамериканцы	50 (64,9%)	44 (58,7%)	50 (68,5%)	144 (64,0%)
Не сообщено	0	1 (1,3%)	2 (2,7%)	3 (1,3%)
Масса тела, кг				
Среднее (СО)	74,04 (16,05)	72,77 (12,48)	74,51 (13,48)	73,77 (14,06)

ФИГ. 46


Панель линейных графиков: средние значения, рассчитанные по методу наименьших квадратов (+/-SE), изменения вирусной нагрузки относительно исходного показателя, параллельное сравнение в/в и п/к (серонегативн. mFAS)
в/в
п/к
Средние значения, рассчитанные по методу наименьших квадратов, изменения относительно исходного показателя (+/-SE)
0
-1
-2
-3
-4
-5
-6
Исходный показатель
3
5
7
Исходный показатель
3
5
7
День
Лечение
Объединен. плацебо
REGN10933 + REGN10987 300 мг в/в
REGN10933 + REGN10987 600 мг в/в
REGN10933 + REGN10987 1200 мг в/в
REGN10933 + REGN10987 2400 мг в/в
REGN10933 + REGN10987 600 мг в/в
REGN10933 + REGN10987 1200 мг п/к

ФИГ. 47

Средние значения, рассчитанные по методу наименьших квадратов, изменения вирусной нагрузки относительно исходного уровня (log10 копий/мл) (+/-SE) у серонегативных пациентов



ФИГ. 48

	Плацебо в/в (N = 57)	REGEN-COV 300 мг в/в (N = 115)	REGEN-COV 600 мг в/в (N = 114)	REGEN-COV 1200 мг в/в (N = 116)	REGEN-COV 2400 мг в/в (N = 115)
Общее кол-во ВПЛНЯ	11	13	17	25	9
Общее кол-во ВПЛНЯ степени 3 или 4	1	0	1	1	0
Общее количество СНЯ	0	0	0	1	1
Общее кол-во НЯОИ	2	0	1	2	0
Пациенты с любым ВПЛНЯ	10 (17,5%)	10 (8,7%)	16 (14,0%)	22 (19,0%)	9 (7,8%)
Пациенты с любым ВПЛНЯ степени 3 или 4	1 (1,8%)	0	1 (0,9%)	1 (0,9%)	0
Пациенты с любым СНЯ	0	0	0	**1 (0,9%)**	**1 (0,9%)**
Пациенты с любым НЯОИ	**1 (1,8%)**	0	**1 (0,9%)**	**2 (1,7%)**	0
Пациенты с инфузионными реакциями (степень >= 2) на день 4	0	0	0	0	0
Пациенты с инъекционными реакциями (степень >= 3) на день 4	0	0	0	0	0
Пациенты с реакциями гиперчувствительности (степень >= 2) на день 4	0	0	0	0	0
Пациенты с любыми ВПЛНЯ, приводящими к смерти	0	0	0	0	0
Пациенты с любыми ВПЛНЯ, приводящими к досрочному исключению из лекарственной терапии исследования	0	0	0	0	1 (0,9%)
Пациенты с любыми ВПЛНЯ, приводящими к прерыванию инфузии в рамках исследования	0	0	0	0	0

НЯОИ включает в себя все степени ≥ 2 IRR, степени ≥3 ISR, реакции гиперчувствительности степени ≥ 2 и любые ВПЛНЯ, которые приводили к госпитализации или посещению отделения неотложной помощи безотносительно к COVID-19

ФИГ. 49

	Плацебо п/к (n = 58)	REGEN-COV 600 мг п/к (N = 114)	REGEN-COV 1200 мг п/к (N = 114)
Общее кол-во ВПЛНЯ	11	5	14
Общее кол-во ВПЛНЯ степени 3 или 4	0	0	0
Общее количество СНЯ	0	0	0
Общее кол-во НЯОИ	0	0	1
Пациенты с любым ВПЛНЯ	6 (10,3%)	5 (4,4%)	12 (10,5%)
Пациенты с любым ВПЛНЯ степени 3 или 4	0	0	0
Пациенты с любым СНЯ	0	0	0
Пациенты с любым НЯОИ	0	0	1 (0,9%)
Пациенты с инфузионными реакциями (степень >= 2) на день 4	0	0	0
Пациенты с инъекционными реакциями (степень >= 3) на день 4	0	0	0
Пациенты с любыми ВПЛНЯ, приводящими к смерти	0	0	0
Pacientes con cualquier TEAE que conduce a la muerte	0	0	0
Пациенты с любыми ВПЛНЯ, приводящими к досрочному исключению из лекарственной терапии исследования	0	0	0
Пациенты с любыми ВПЛНЯ, приводящими к прерыванию инфузии в рамках исследования	0	0	0

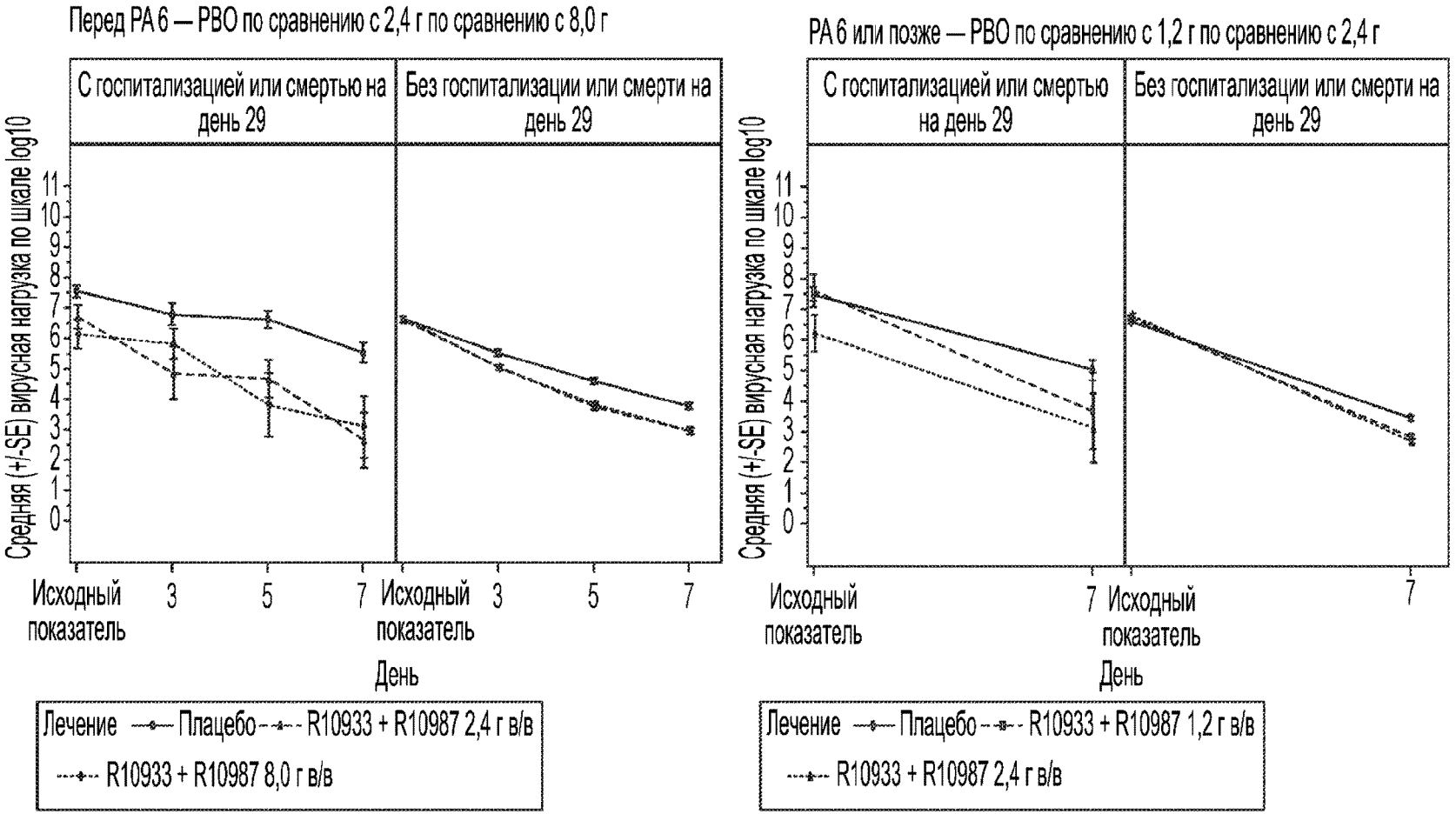
ФИГ. 50

2067 Группа анализа (симптоматичная, ≥ 1 фактора риска)		Исходная ф3 плацебо	Исходная ф3 2400 мг	Исходная ф3 8000 мг	Измененная ф3 плацебо	Измененная ф3 1200 мг	Измененная ф3 2400 мг
mFAS	Исходный показатель, среднее значение (CO)	6,70 (1,664)	6,62 (1,630)	6,64 (1,671)	6,63 (1,823)	6,73 (1,863)	6,80 (1,765)
	Среднквадратичное значение изменения (SE)	-2,63 (0,09)	-3,49 (0,09)	-3,49 (0,09)	-2,64 (0,09)	-3,35 (0,09)	-3,51 (0,09)
	Отличие от плацебо		-0,87 (0,10)	-0,87 (0,10)		-0,71 (0,09)	-0,87 (0,09)
	p-значение		<0,0001	<0,0001		<0,0001	<0,0001
Серонегативный	Исходный показатель, среднее значение (CO)	7,19 (1,370)	7,10 (1,346)	7,20 (1,337)	7,18 (1,550)	7,27 (1,611)	7,23 (1,560)
	Среднквадратичное значение изменения (SE)	-2,69 (0,11)	-3,79 (0,10)	-3,84 (0,11)	-2,70 (0,11)	-3,56 (0,11)	-3,70 (0,11)
	Отличие от плацебо		-1,10 (0,12)	-1,15 (0,12)		-0,86 (0,11)	-1,00 (0,11)
	p-значение		<0,0001	<0,0001		<0,0001	<0,0001
Серопозитивный	Исходный показатель, среднее значение (CO)	5,18 (1,634)	5,35 (1,661)	5,30 (1,696)	5,07 (1,671)	5,27 (1,728)	5,32 (1,695)
	Среднквадратичное значение изменения (SE)	-2,08 (0,19)	-2,49 (0,18)	-2,36 (0,18)	-2,36 (0,16)	-2,53 (0,15)	-2,85 (0,15)
	Отличие от плацебо		-0,41 (0,21)	-0,28 (0,21)		-0,16 (0,19)	-0,49 (0,19)
	p-значение		0,0527	0,1802		0,3799	0,0094

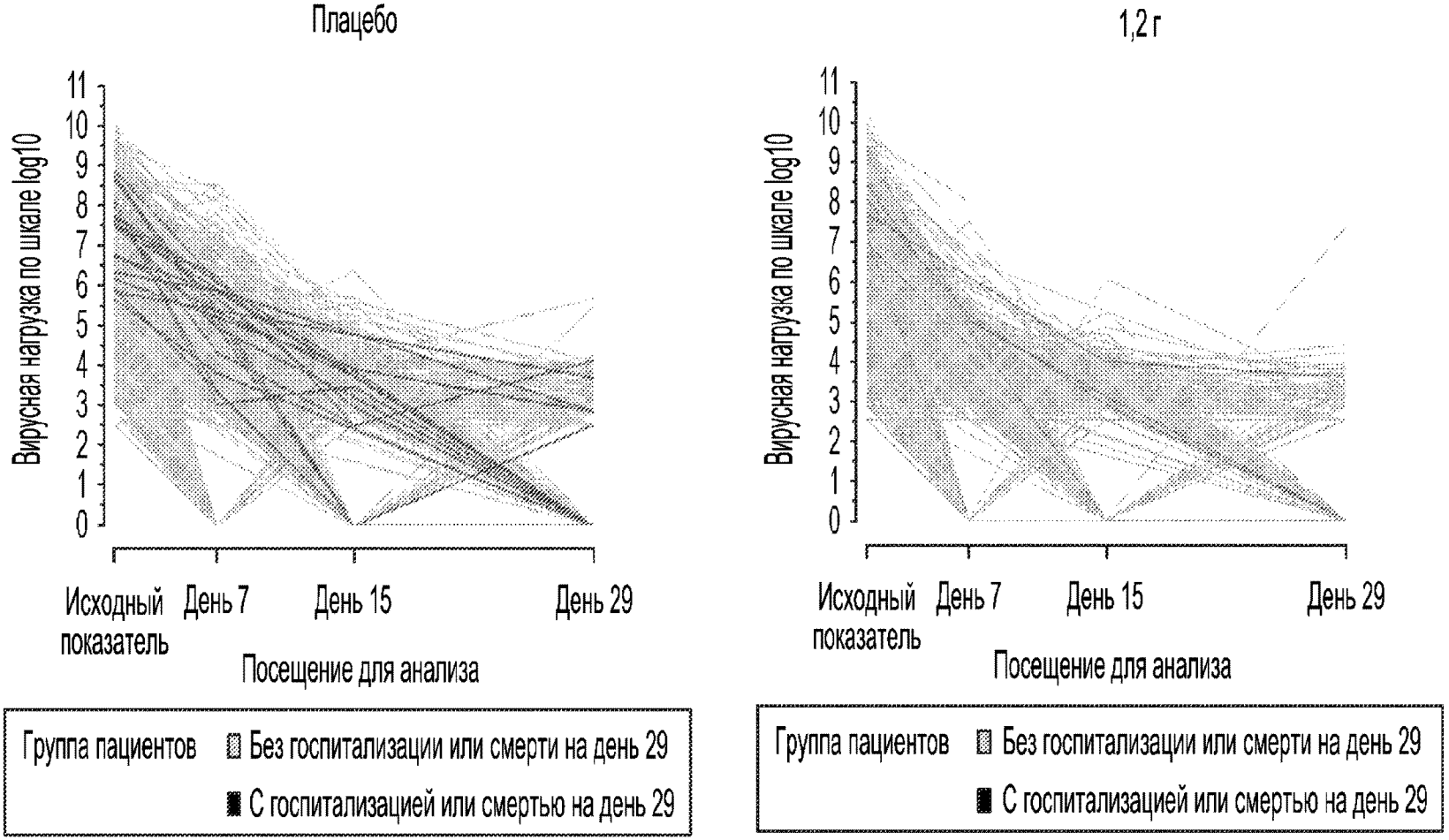
ФИГ. 51

20145 Группа анализа (симптоматичная, без факторов риска или бессимптомная)		20145 Плацебо (в/в или п/к)	20145 2400 мг в/в	20145 1200 мг в/в	20145 600 мг в/в	20145 300 мг в/в	20145 1200 мг п/к	20145 600 мг п/к
mFAS	Исходный показатель, среднее значение (CO)	6,81 (1,509)	6,43 (1,948)	6,56 (1,745)	6,94 (1,847)	6,88 (1,784)	6,73 (1,790)	6,86 (1,822)
	Среднквадратичное значение изменения (SE)	-3,39 (0,18)	-4,08 (0,17)	-3,83 (0,17)	-3,62 (0,18)	-3,87 (0,17)	-3,94 (0,17)	-3,86 (0,17)
	Отличие от плацебо		-0,69 (0,24)	-0,44 (0,24)	-0,22 (0,25)	-0,48 (0,24)	-0,54 (0,25)	-0,47 (0,24)
	p-значение		0,0050	0,0714	0,3735	0,0505	0,0281	0,0547
Серонегативный	Исходный показатель, среднее значение (CO)	7,02 (1,389)	7,25 (1,602)	7,15 (1,518)	7,43 (1,451)	7,22 (1,578)	7,18 (1,564)	7,40 (1,540)
	Среднквадратичное значение изменения (SE)	-3,48 (0,19)	-4,28 (0,21)	-3,84 (0,20)	-3,85 (0,21)	-4,08 (0,19)	-4,09 (0,20)	-4,19 (0,20)
	Отличие от плацебо		-1,81 (0,29)	-0,36 (0,28)	-0,37 (0,28)	-0,60 (0,27)	-0,62 (0,28)	-0,71 (0,28)
	p-значение		0,0052	0,1975	0,1901	0,0270	0,0261	0,0101
Серопозитивный	Исходный показатель, среднее значение (CO)	5,75 (1,758)	4,88 (1,525)	5,18 (1,650)	4,83 (1,865)	5,71 (2,137)	4,95 (1,795)	4,90 (1,519)
	Среднквадратичное значение изменения (SE)	-3,46 (0,49)	-3,54 (0,31)	-3,23 (0,34)	-2,63 (0,41)	-3,00 (0,41)	-3,70 (0,42)	-3,03 (0,45)
	Отличие от плацебо		-0,08 (0,58)	0,24 (0,60)	0,83 (0,64)	0,46 (0,64)	-0,24 (0,65)	0,43 (0,67)
	p-значение		0,8939	0,6921	0,1971	0,4714	0,7167	0,5157

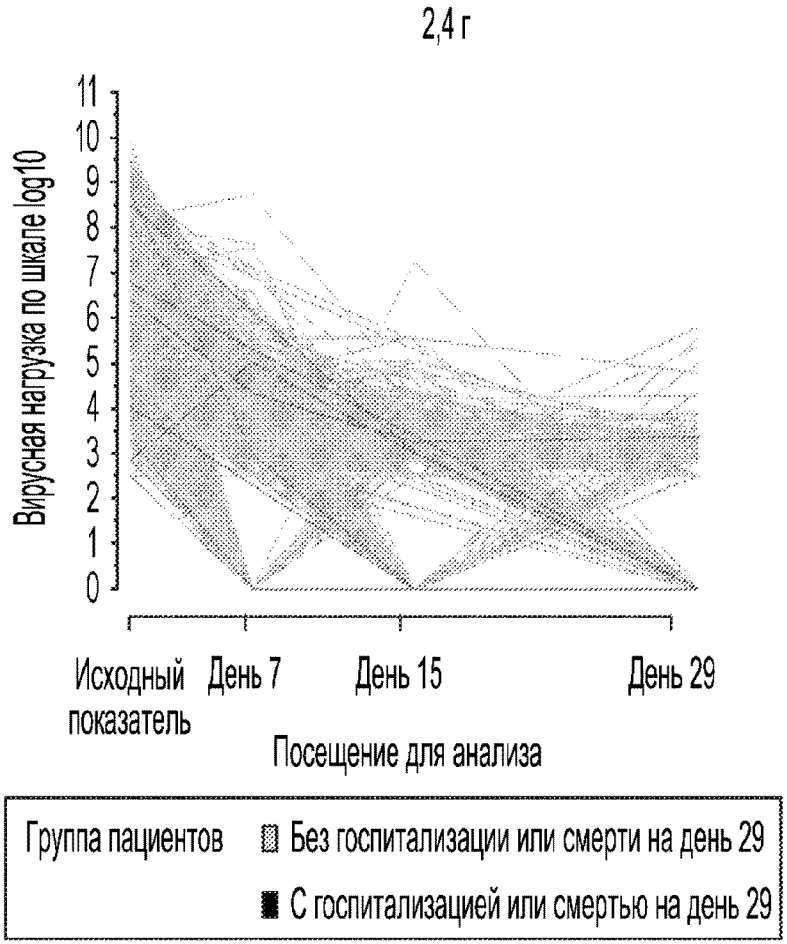
ФИГ. 51 (продолжение)


Перед РА 6 — РВО по сравнению с 2,4 г по сравнению с 8,0 г
С госпитализацией или смертью на день 29
Без госпитализации или смерти на день 29
Средняя (+/-SE) вирусная нагрузка по шкале log10
Исходный показатель
День
Лечение
Плацебо
R10933 + R10987 2,4 г в/в
R10933 + R10987 8,0 г в/в
РА 6 или позже — РВО по сравнению с 1,2 г по сравнению с 2,4 г
R10933 + R10987 1,2 г в/в

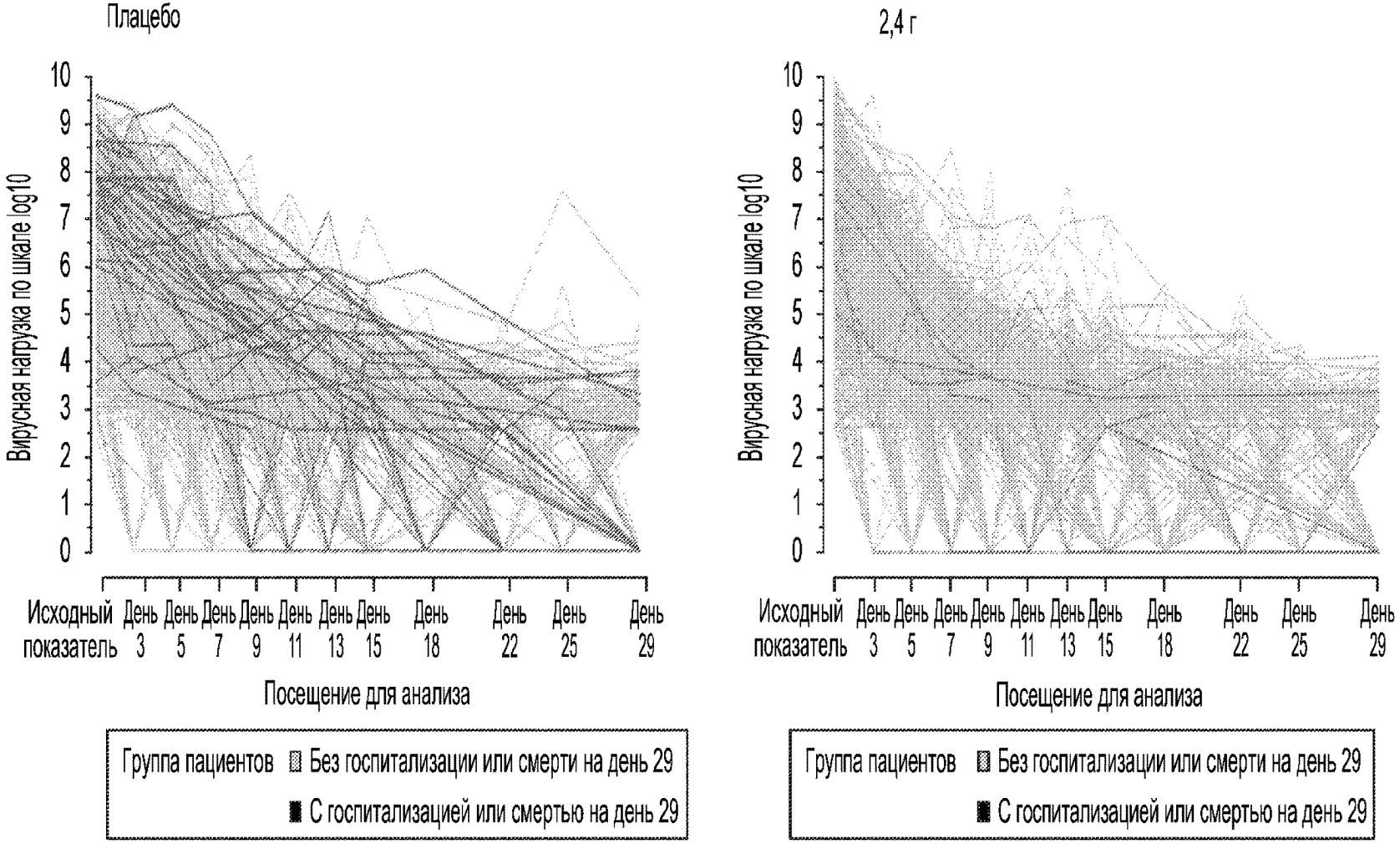
ФИГ. 52


Плацебо
1,2 г
Вирусная нагрузка по шкале log10
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
Исходный показатель
День 7
День 15
День 29
Посещение для анализа
Группа пациентов
Без госпитализации или смерти на день 29
С госпитализацией или смертью на день 29

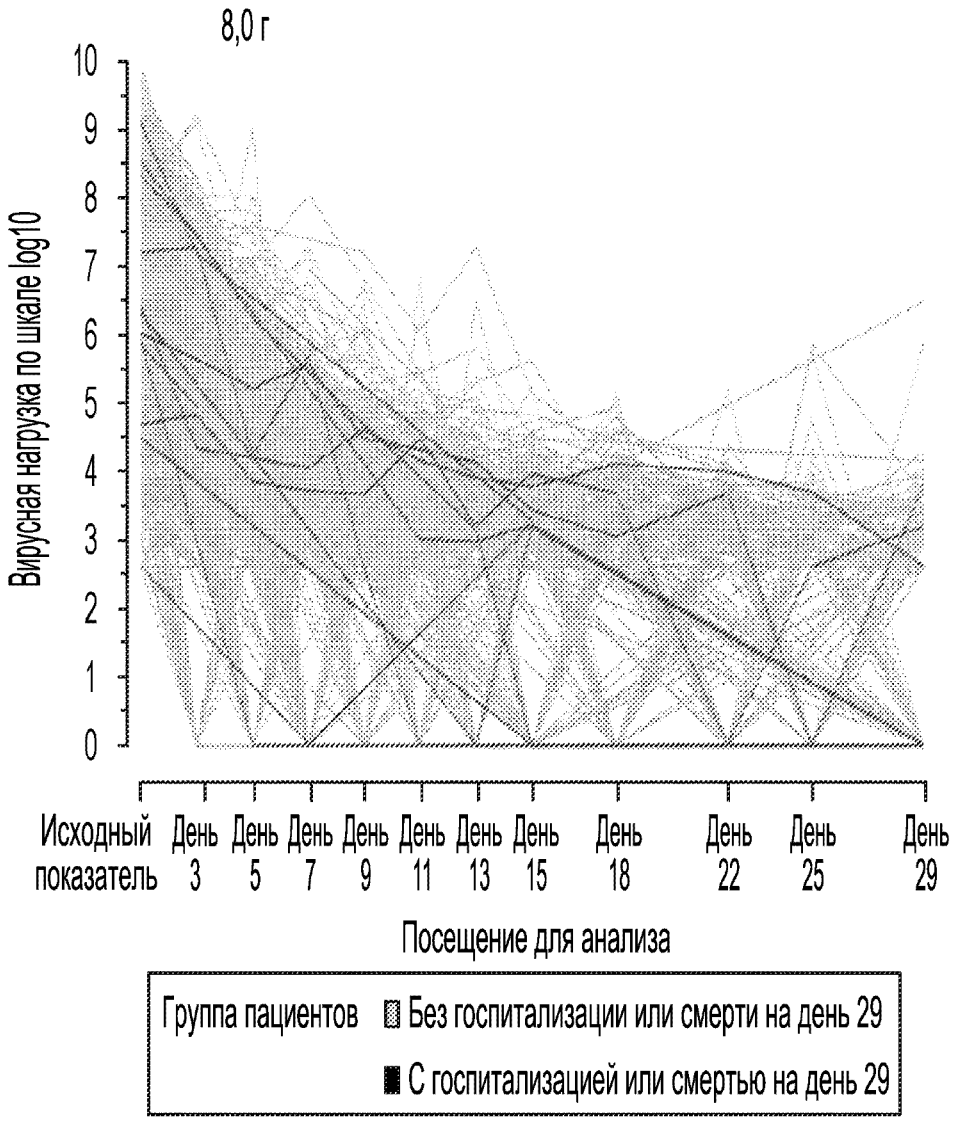
ФИГ. 53



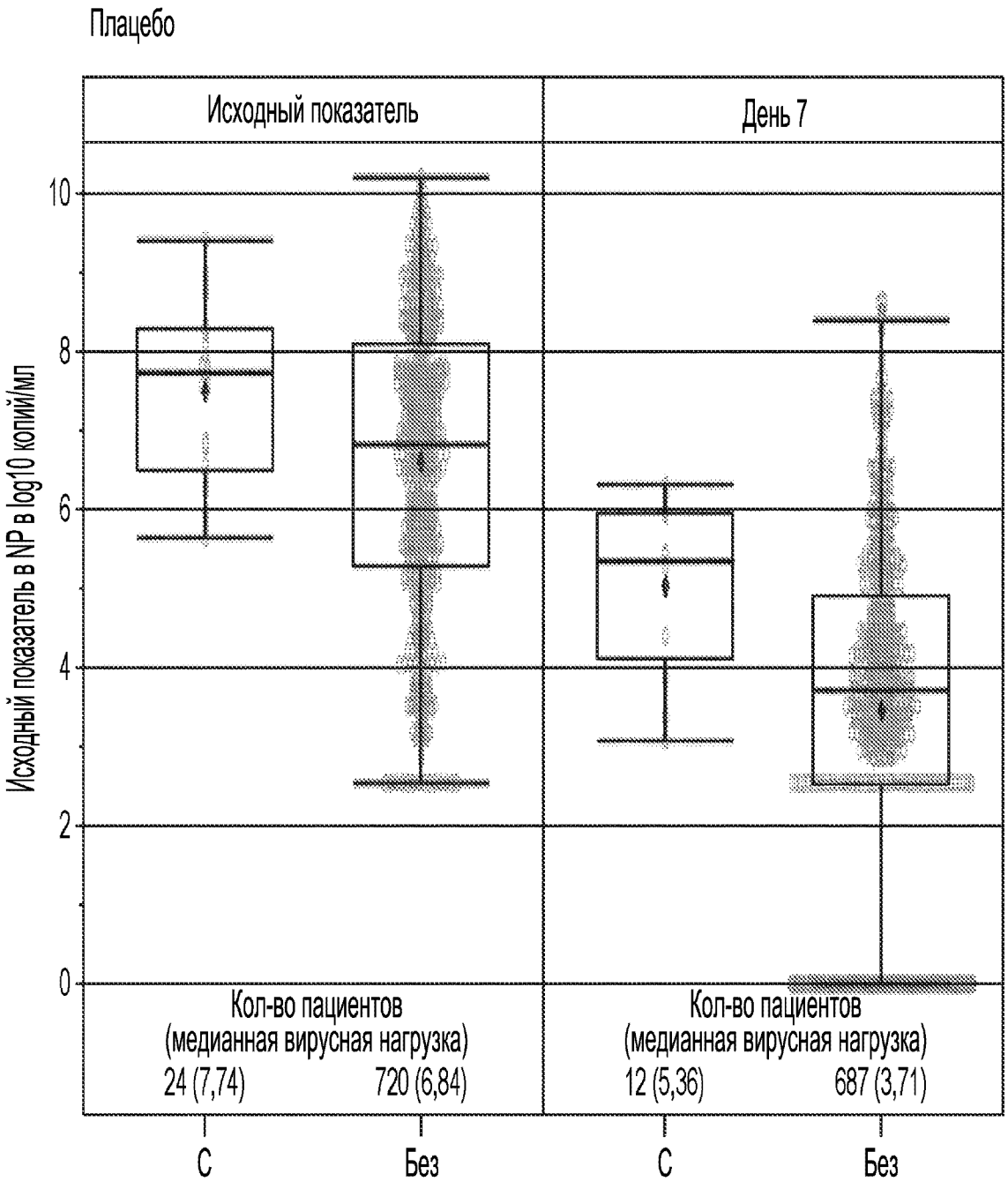
ФИГ. 53 (продолжение)


Плацебо
2,4 г
Вирусная нагрузка по шкале log10
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
Исходный показатель
День 3
День 5
День 7
День 9
День 11
День 13
День 15
День 18
День 22
День 25
День 29
Посещение для анализа
Группа пациентов
Без госпитализации или смерти на день 29
С госпитализацией или смертью на день 29

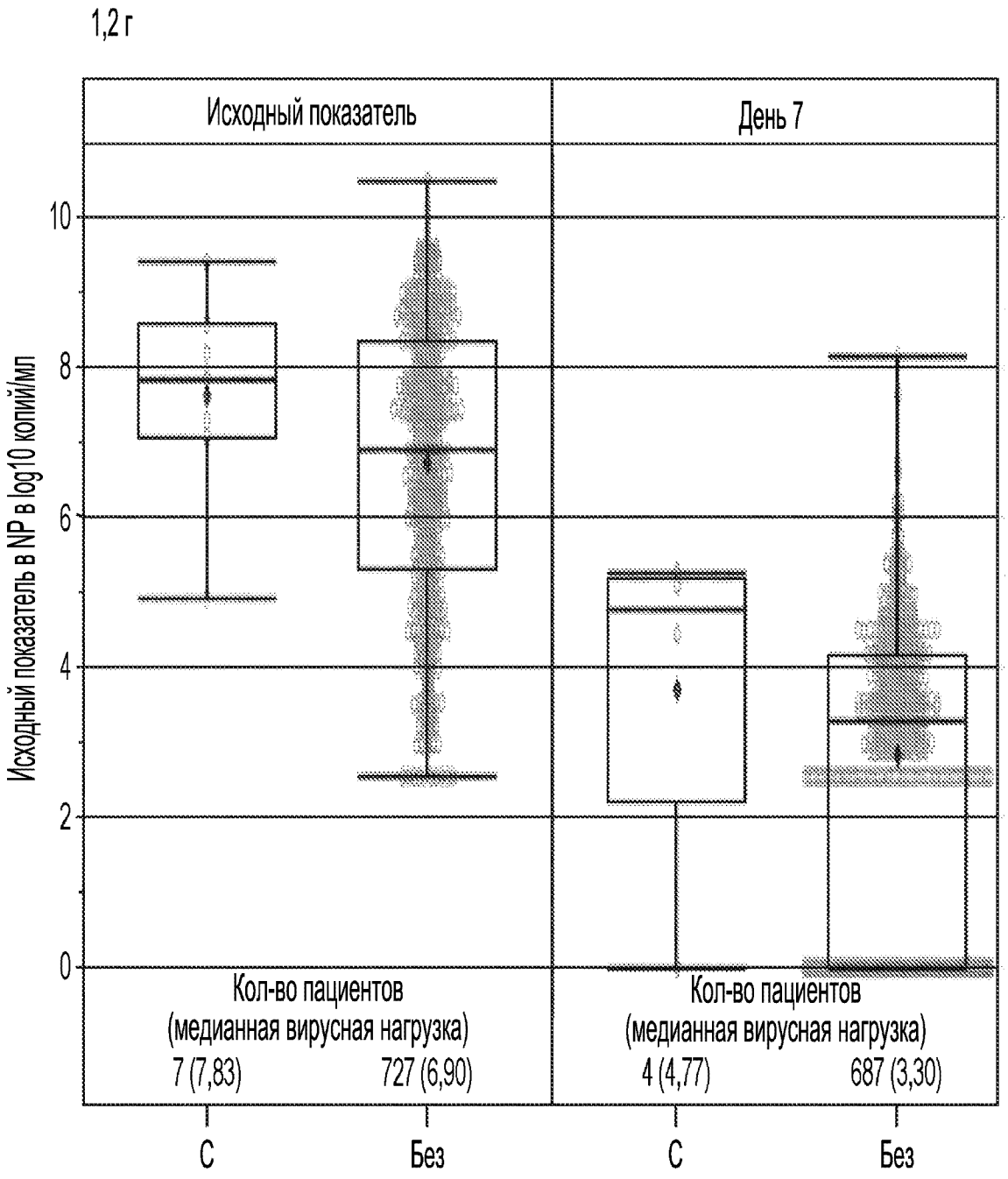
ФИГ. 54



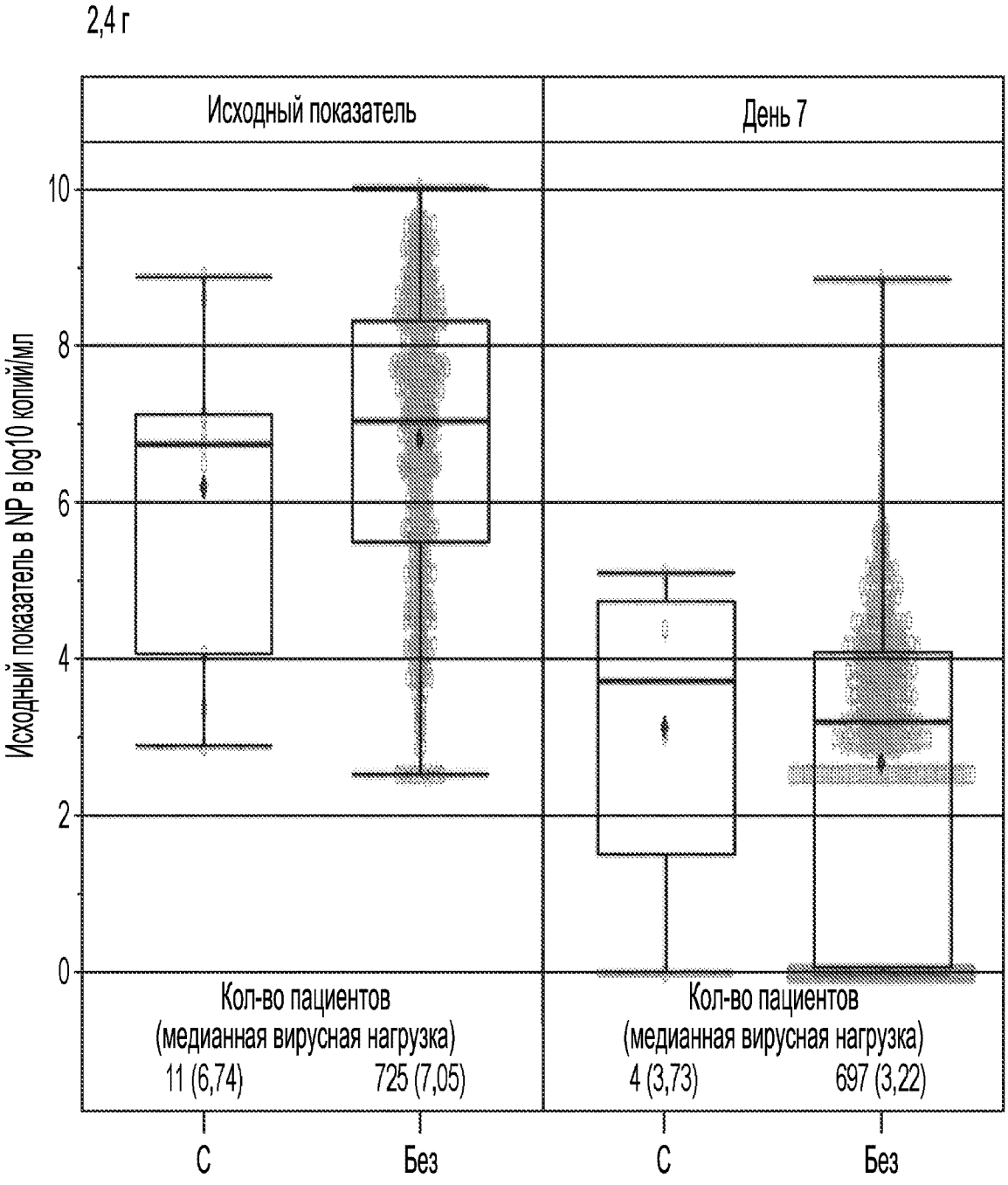
ФИГ. 54 (продолжение)


Плацебо
Исходный показатель
День 7
Исходный показатель в NP в log10 копий/мл
10
8
6
4
2
0
Кол-во пациентов
(медианная вирусная нагрузка)
24 (7,74)
720 (6,84)
Кол-во пациентов
(медианная вирусная нагрузка)
12 (5,36)
687 (3,71)
С
Без
С
Без

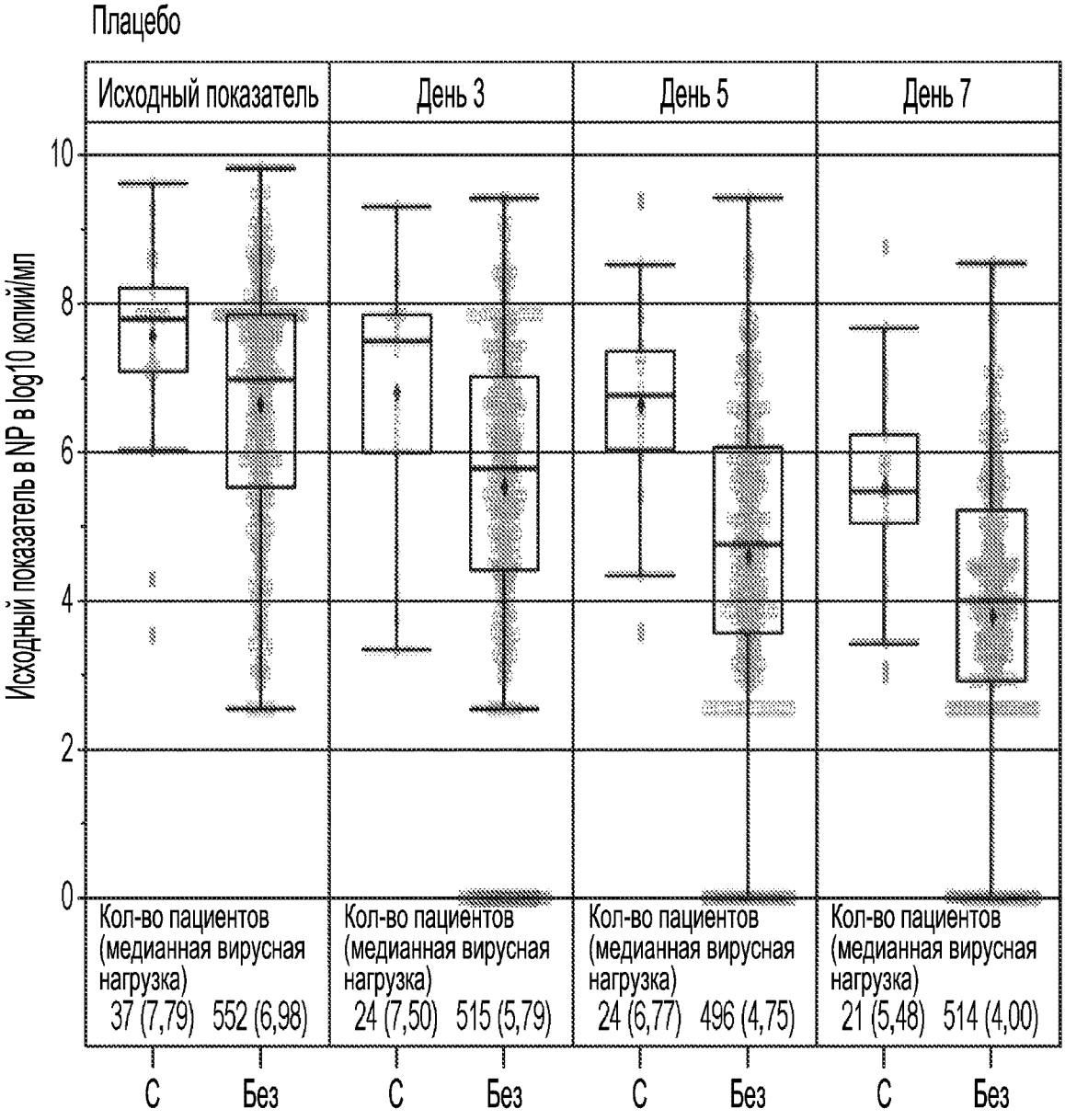
ФИГ. 55



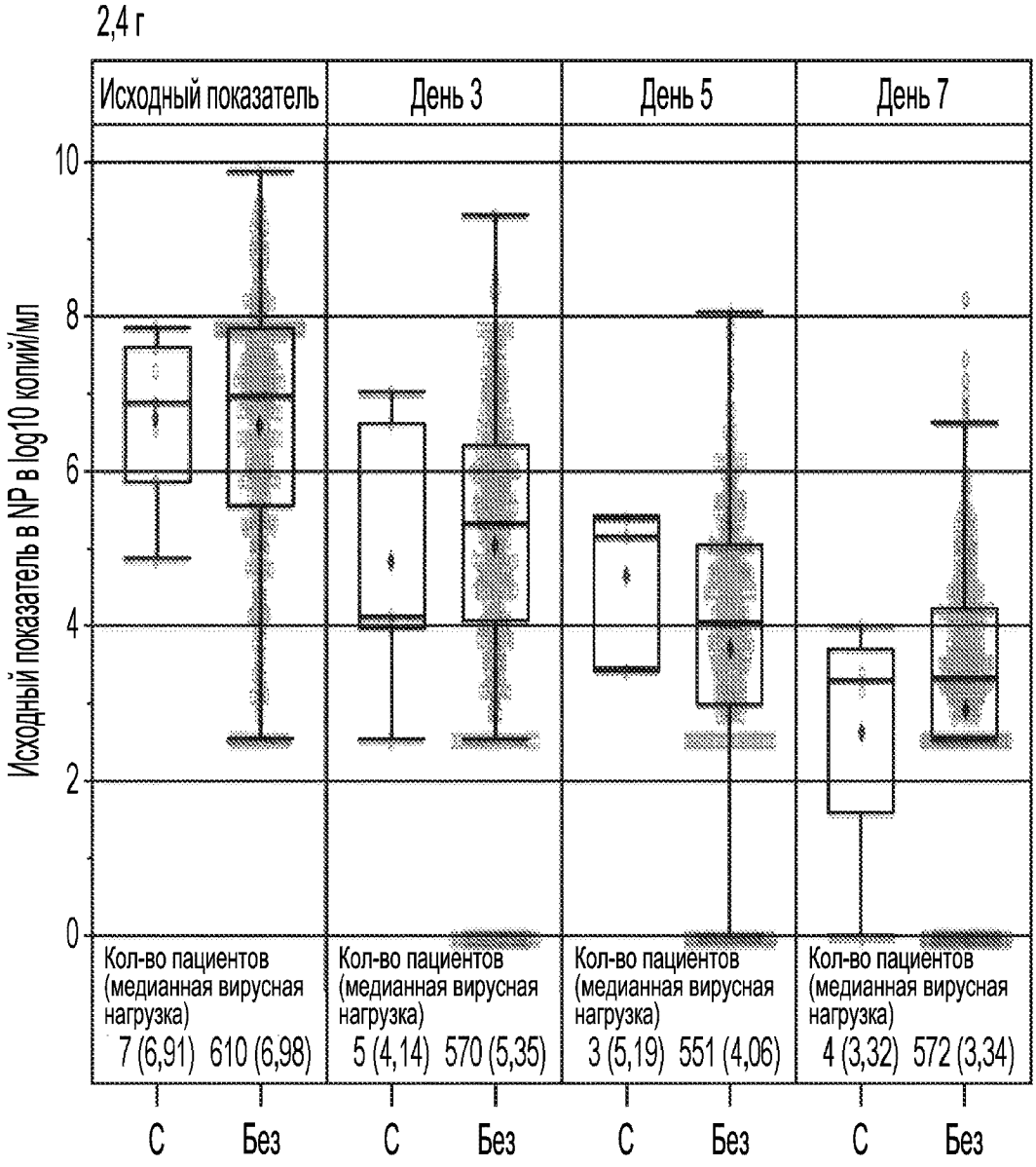
ФИГ. 55 (продолжение)



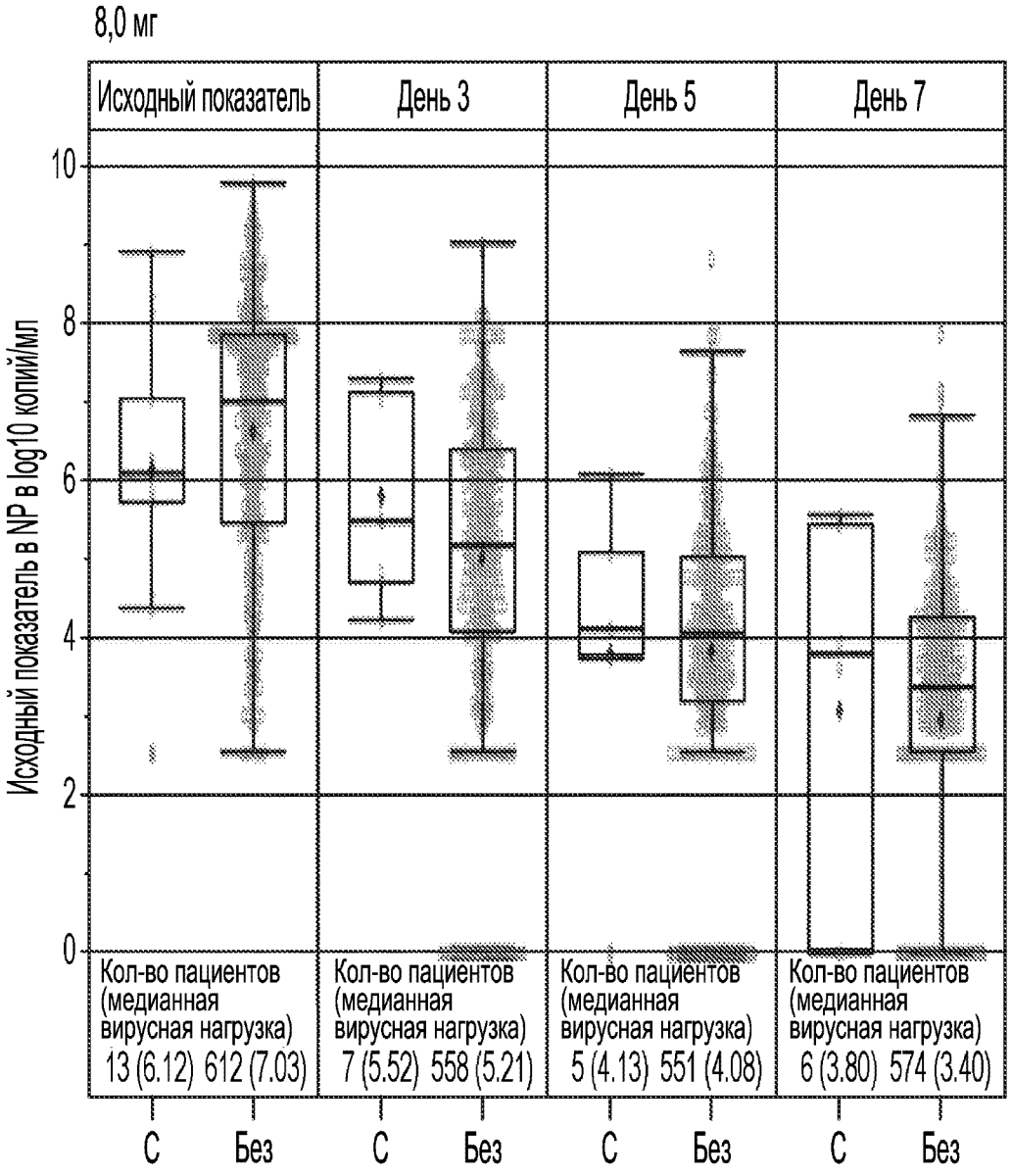
ФИГ. 55 (продолжение)


Плацебо
Исходный показатель
День 3
День 5
День 7
Исходный показатель в NP в log10 копий/мл
10
8
6
4
2
0
Кол-во пациентов (медианная вирусная нагрузка)
37 (7,79)
552 (6,98)
24 (7,50)
515 (5,79)
24 (6,77)
496 (4,75)
21 (5,48)
514 (4,00)
С
Без

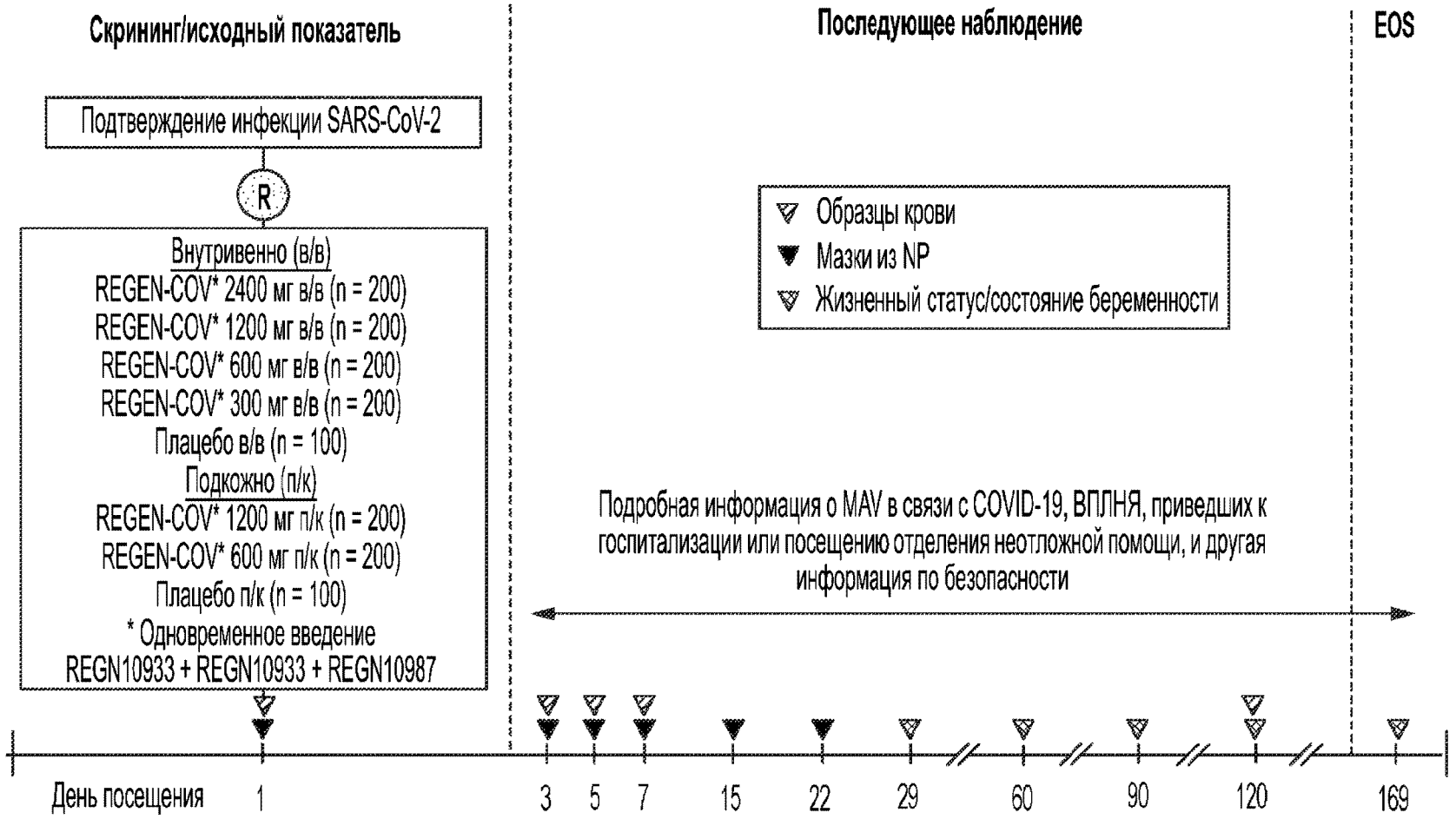
ФИГ. 56



ФИГ. 56 (продолжение)



ФИГ. 56 (продолжение)


Скрининг/исходный показатель
Последующее наблюдение
EOS
Подтверждение инфекции SARS-CoV-2
R
Внутривенно (в/в)
REGEN-COV* 2400 мг в/в (n = 200)
REGEN-COV* 1200 мг в/в (n = 200)
REGEN-COV* 600 мг в/в (n = 200)
REGEN-COV* 300 мг в/в (n = 200)
Плацебо в/в (n = 100)
Подкожно (п/к)
REGEN-COV* 1200 мг п/к (n = 200)
REGEN-COV* 600 мг п/к (n = 200)
Плацебо п/к (n = 100)
* Одновременное введение REGN10933 + REGN10933 + REGN10987
Образцы крови
Мазки из NP
Жизненный статус/состояние беременности
Подробная информация о MAV в связи с COVID-19, ВПЛНЯ, приведших к госпитализации или посещению отделения неотложной помощи, и другая информация по безопасности
День посещения
1
3
5
7
15
22
29
60
90
120
169

ФИГ. 57

Исходный серологический статус	ЯВЛЕНИЕ	Исходный показатель вирусной нагрузки (log10 копий/мл)	Вирусная нагрузка на день 7 (log10 копий/мл)	Изменение вирусной нагрузки на день 7 (log10 копий/мл)
Все	Нет	6,60	3,45	-3,14
Все	Да	7,50 (n=62)	5,03 (n=43)	-2,69
Серонег.	Нет	7,14 (n=905)	4,04 (n=861)	-3,02
Серонег.	Да	7,61 (n=50)	5,40 (n=35)	-1,83
Серопоз.	Нет	5,06 (n=289)	2,47 (n=282)	-2,52
Серопоз.	Да	7,06 (n=12)	5,08 (n=8)	-1,56

Результаты не прошли процедуру контроля качества

ФИГ. 58

Иерархия для проверки гипотезы	**Сравнение**	**Эффект лечения**
1. Частота возникновения симптоматической инфекции [в широком смысле (%)]	REGEN-COV по сравнению с PBO	**Относ. снижение риска на 81%**; коэффициент несогласия 11/753 (1,5%) по сравнению 59/752 (7,8%) (ДИ 95%)*: 0,17 (0,09, 0,33); **p < 0,0001**
2. Частота возникновения вирусной нагрузки > 10^4 (копий/мл) (%)	REGEN-COV по сравнению с PBO	**Относ. снижение риска на 86%**; коэффициент несогласия 12/745 (1,6%) по сравнению 85/749 (11,3%) (ДИ 95%)*: 0,13 (0,07, 0,24); **p < 0,0001**
3. Кол-во недель симптоматической инфекции	REGEN-COV по сравнению с PBO	**Снижение на 93%;** 12,9 по сравнению с 187,7 (недели); на 1000 субъектов: 17 по сравнению с 249,6 (недели), **p < 0,0001**
4. Кол-во недель вирусной нагрузки > 10^4 (копий/мл)	REGEN-COV по сравнению с PBO	**Снижение на 90%;** 14 по сравнению с 136 (недели); на 1000 субъектов: 18,8 по сравнению с 181,6 (недели), **p < 0,0001**
5. Кол-во недель инфекции независимо от симптомов	REGEN-COV по сравнению с PBO	**Снижение на 82%;** 41 по сравнению с 231 (недели); на 1000 субъектов: 54,4 по сравнению с 307,2 (недели), **p < 0,0001**
6. Частота возникновения любой RT-qPCR-положительной инфекции (%)	REGEN-COV по сравнению с PBO	**Снижение на 66%;** коэффициент несогласия 36/753 (4,8%) по сравнению 107/753 (14,2%) (ДИ 95%)*: 0,31 (0,21, 0,46); **p < 0,0001**
7. Индексация 2067 случаев по частоте возникновения qPCR-положительной инфекции (%) (первый случай из группы плацебо по сравнению с первым случаем из группы, принимавшей REGEN-COV)	Первый случай (2067): REGEN-COV по сравнению с PBO	**Без снижения;** 23/116 (19,8%) по сравнению с 10/51 (19,6%) Незначительно

* На основании модели логистической регрессии, скорректированной по области (в пределах США по сравнению с областями за пределами США) и возрастной группе (от 12 до < 50 лет по сравнению с >= 50 лет)

Примечание. Продолжительность конечных показателей тяжести заболевания основана на стратифицированном критерии суммы рангов Уилкоксона (критерия ван Элтерена), где в качестве страт выбраны области (в пределах США по сравнению с областями за пределами США) и возрастная группа (от 12 до < 50 лет по сравнению с >= 50 лет)

ФИГ. 59

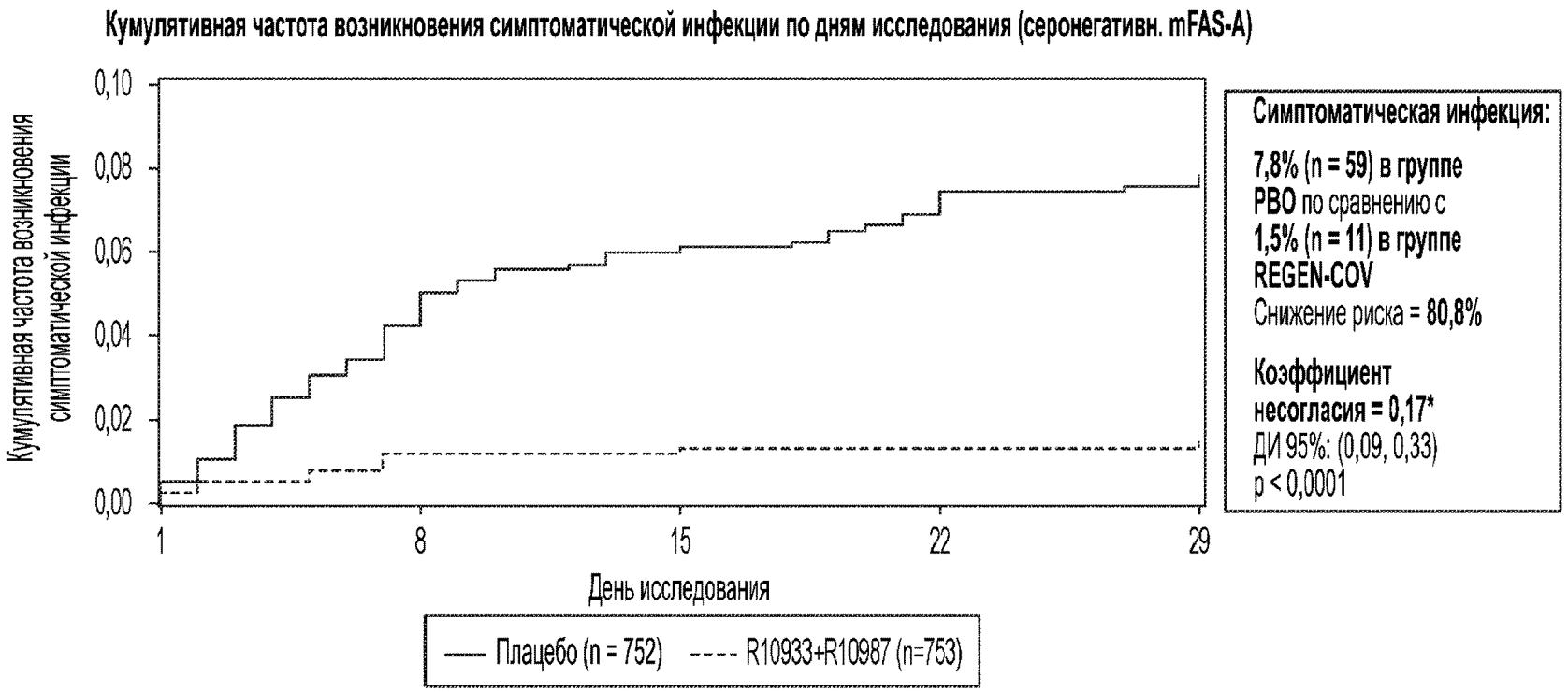
Конечные показатели симптоматической инфекции	Плацебо (N = 752)	REGEN-COV N-753	Наблюдаемое снижение риска (%)	Коэффициент несогласия (ДИ 95%)	p-значение
Частота возникновения симптоматической инфекции в широком смысле (%) (первичной)	59 (7,8%)	11 (1,5%)	80,8%	0,17 (0,09, 0,33)	<0,0001
Частота возникновения симптоматической инфекции по определению CDC (%)	46 (6,1%)	6 (0,8%)	86,9%	0,12 (0,05, 0,29)	<0,0001**
Частота возникновения симптоматической инфекции в узком смысле (%)	22 (2,9%)	2 (0,3%)	89,7%	0,09 (0,02, 0,37)	0,0010**

Когорта профилактики (Когорта A): бессимптомные, RT-PCR-негативные, серонегативные на исходном уровне

* На основании модели логистической регрессии, скорректированной по области (в пределах США по сравнению с областями за пределами США) и возрастной группе (от 12 до < 50 лет по сравнению с >= 50 лет)

** Номинальное p-значение.

ФИГ. 60

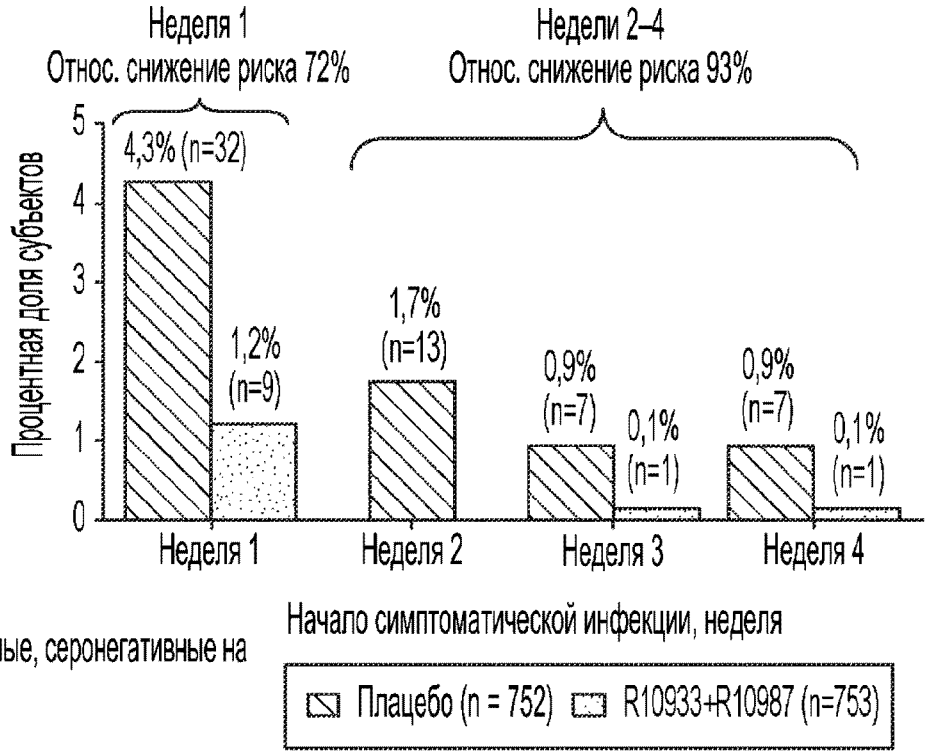


Когорта профилактики (Когорта A): бессимптомные, RT-PCR-негативные, серонегативные на исходном уровне
REGEN-COV : R10933-R10987

ФИГ. 61

Начало симптоматической инфекции по неделям

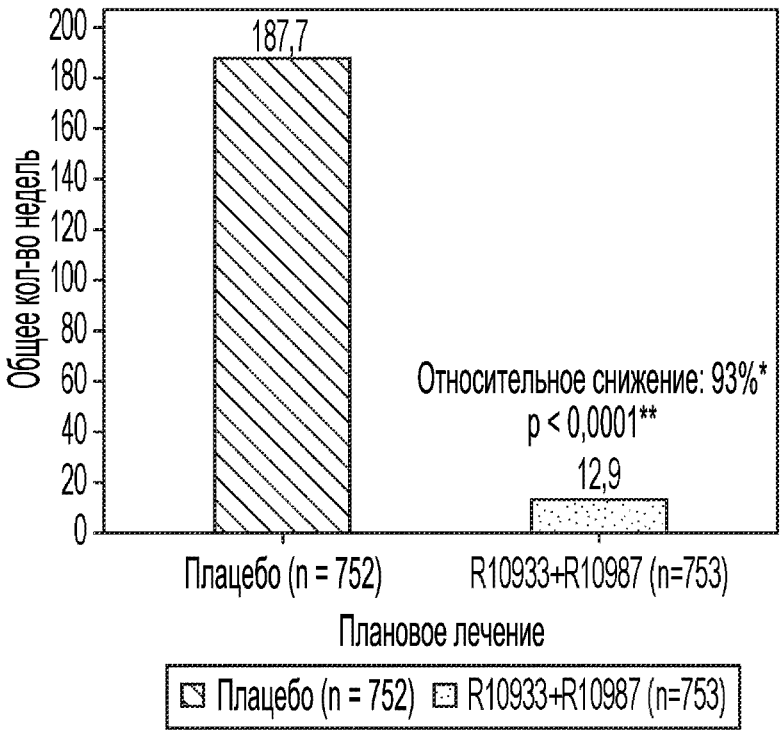
Недели	PBO N=752	REGEN-COV N=753	Относительное снижение риска
Неделя 1	32 (4,3%)	9 (1,2%)	72%
Неделя 2	13 (1,7%)	0	93%
Неделя 3	7 (0,9%)	1 (0,13%)	
Неделя 4	7 (0,9%)	1 (0,13%)	



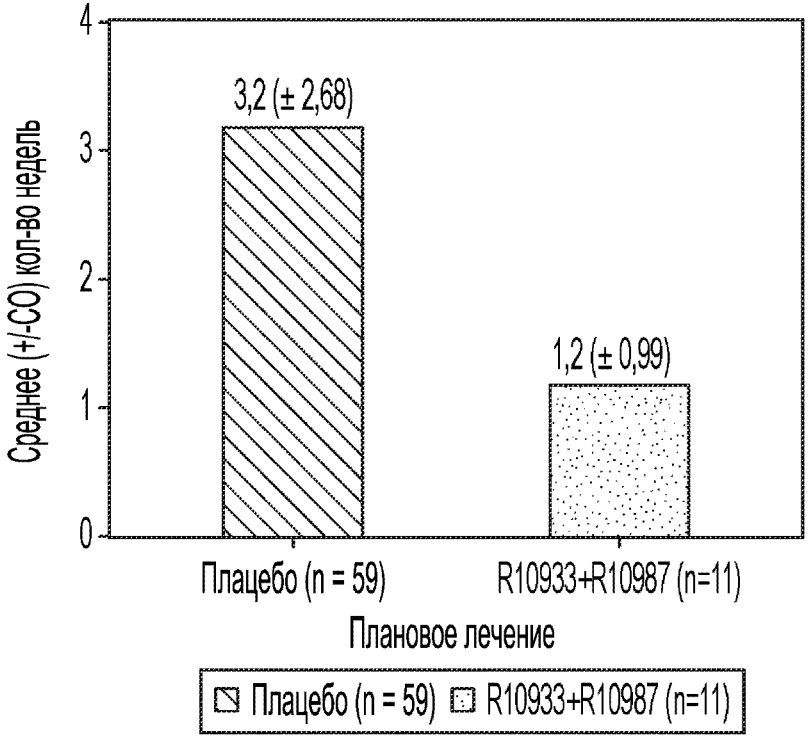
Когорта профилактики (когорта A): бессимптомные, RT-PCR-негативные, серонегативные на исходном уровне
REGEN-COV : R10933-R10987

ФИГ. 62

Снижение общей продолжительности (в неделях) *симптоматической инфекции* на 93% (> 10 раз) с помощью REGEN-COV



Снижение длительности *симптоматической инфекции* на одного субъекта на 2 недели с помощью REGEN-COV (у субъектов с симптоматической инфекцией)

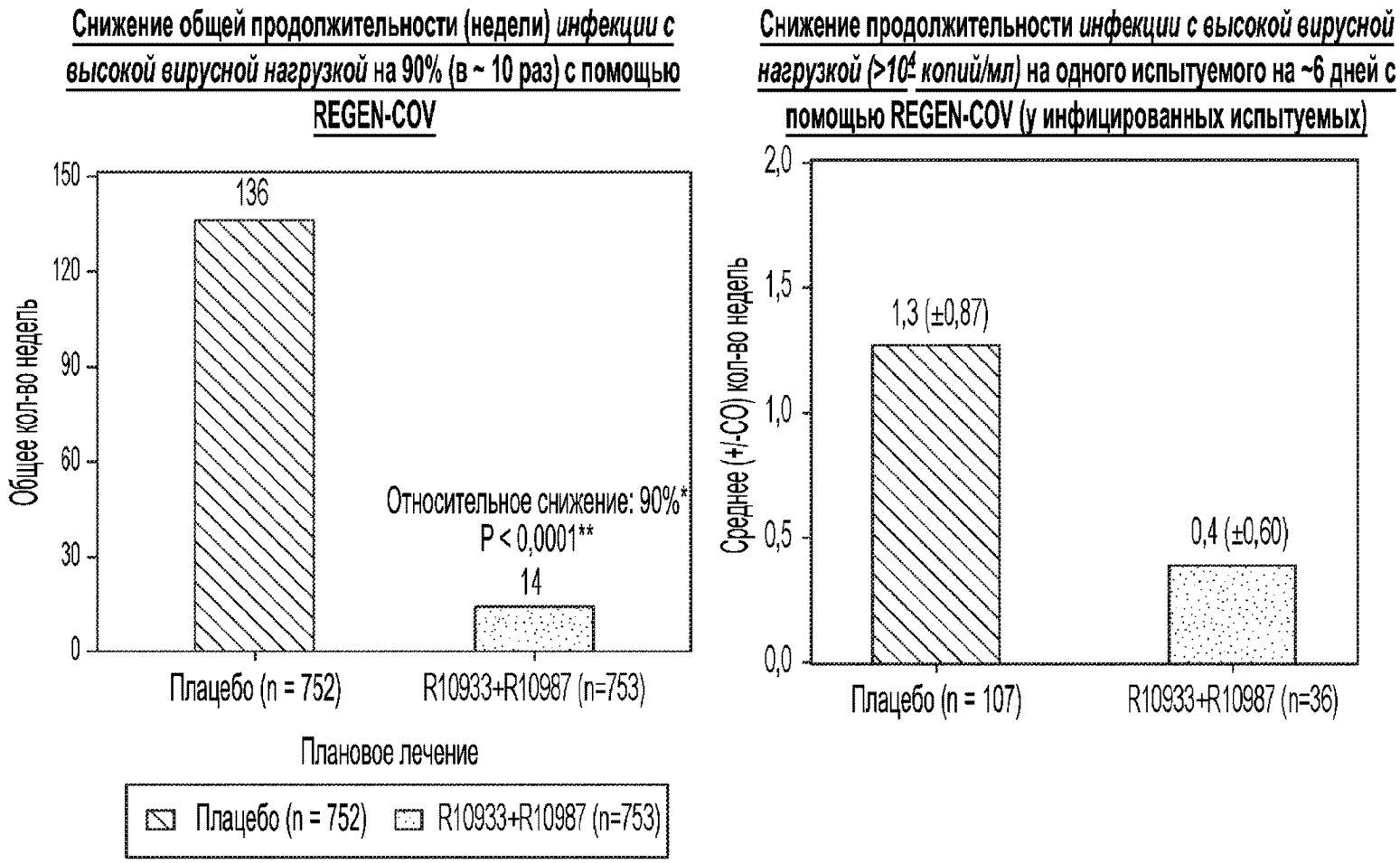


*На основании недель, нормализованных на 1000 субъектов;

**На основании стратифицированного критерия суммы рангов Уилкоксона (критерия ван Элтерена), где в качестве страт выбраны области (в пределах США по сравнению с областями за пределами США) и возрастная группа (от 12 до < 50 лет по сравнению с >= 50 лет).

REGEN-COV : R10933-R10987

ФИГ. 63

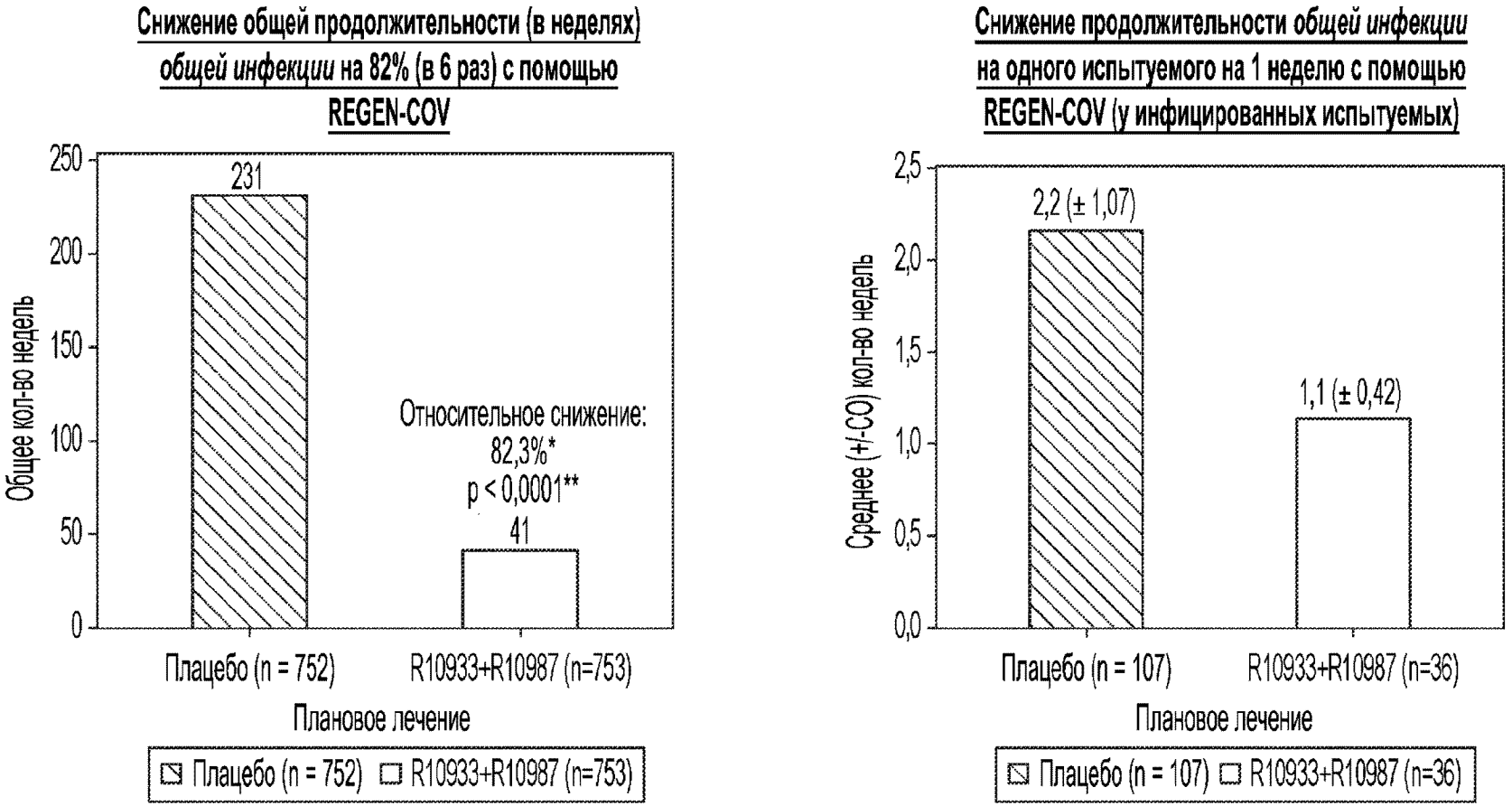


*На основании недель, нормализованных на 1000 субъектов;

**На основании стратифицированного критерия суммы рангов Уилкоксона (критерия ван Элтерена), где в качестве страт выбраны области (в пределах США по сравнению с областями за пределами США) и возрастная группа (от 12 до < 50 лет по сравнению с >= 50 лет).

REGEN-COV : R10933-R10987

ФИГ. 64



*На основании недель, нормализованных на 1000 субъектов;

**На основании стратифицированного критерия суммы рангов Уилкоксона (критерия ван Элтерена), где в качестве страт выбраны области (в пределах США по сравнению с областями за пределами США) и возрастная группа (от 12 до < 50 лет по сравнению с >= 50 лет).

REGEN-COV : R10933-R10987

ФИГ. 65

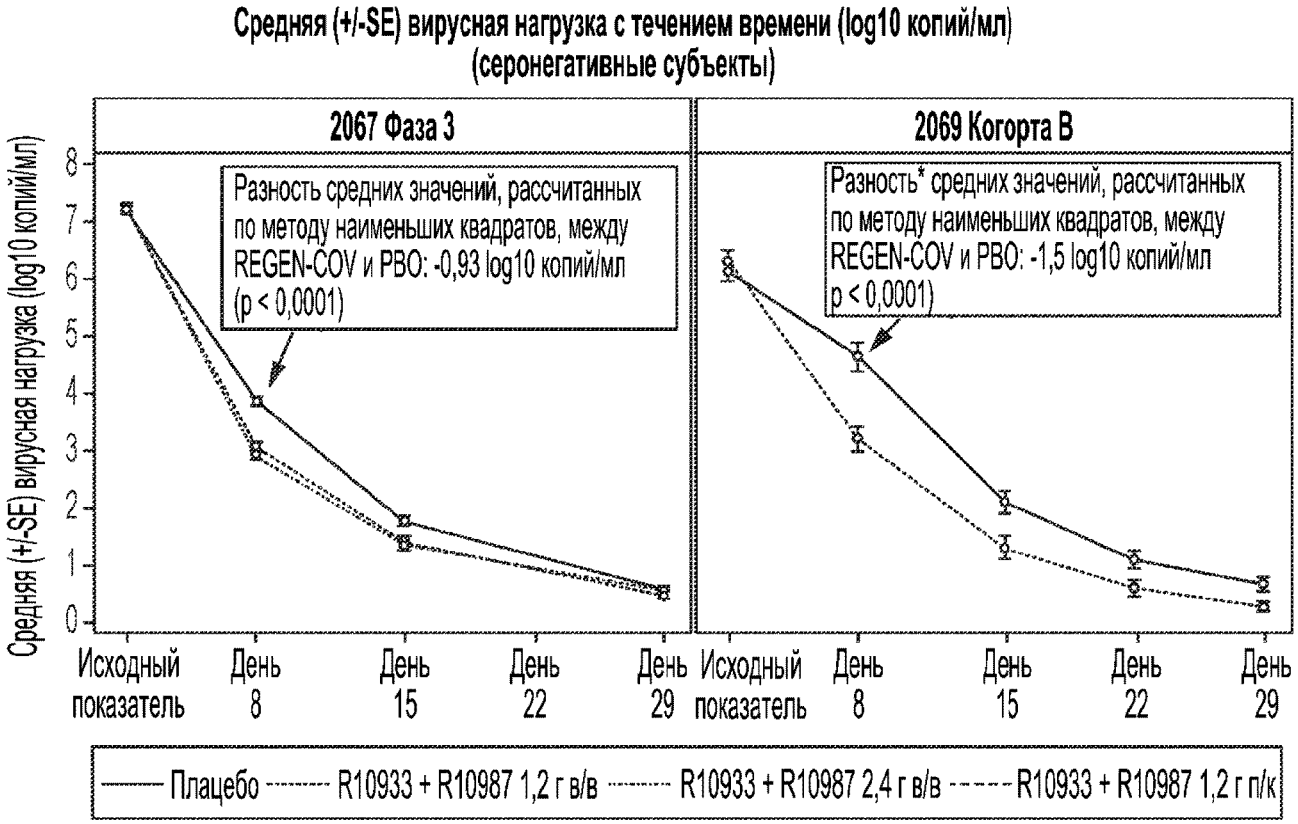
Иерархия для проверки гипотезы	Сравнение	Эффект лечения
1. Частота возникновения симптоматической инфекции (%)	REGEN-COV по сравнению с PBO	**Относительное снижение риска на 31,4%;** коэффициент несогласия 29/100 (29,0%) по сравнению 44/104 (42,3%) (ДИ 95%)*: 0,54 (0,30, 0,97); **p = 0,0380**
2. Продолжительность симптоматической инфекции, недели	REGEN-COV по сравнению с PBO	**Относительное снижение риска на 45,3%;** 89,6 по сравнению с 170,3 (недели) на 1000 субъектов; 895,7 по сравнению с 1637,4 (недели), **p = 0,0273**
3. Продолжительность вирусной нагрузки > 104 (копий/мл), недели	REGEN-COV по сравнению с PBO	**Относительное снижение риска на 39,7%;** 48 по сравнению с 82 (недели) на 1000 субъектов; 489,8 по сравнению с 811,9 (недели), **p = 0,0010**

Когорта превентивной терапии серонегативных испытуемых	Плацебо	REGEN-COV	Снижение риска	p-значение
Все субъекты	44/104 (42,3%)	29/100 (29,0%)	31,4%	0,0380
День 2 и далее	37/97 (38,1%)	19/90 (21,1%)	44,6%	0,0094
День 3 и далее	22/82 (26,8%)	8/79 (10,1%)	62,3%	0,0075
День 4 и далее	22/82 (26,8%)	5/76 (6,6%)	75,4%	0,0014

* На основании модели логистической регрессии, скорректированной по области (в пределах США по сравнению с областями за пределами США) и возрастной группе (от 12 до < 50 лет по сравнению с >= 50 лет)

Примечание. Продолжительность конечных показателей тяжести заболевания основана на стратифицированном критерии суммы рангов Уилкоксона (критерия ван Элтерена), где в качестве страт выбраны области (в пределах США по сравнению с областями за пределами США) и возрастная группа (от 12 до < 50 лет по сравнению с >= 50 лет)

ФИГ. 66



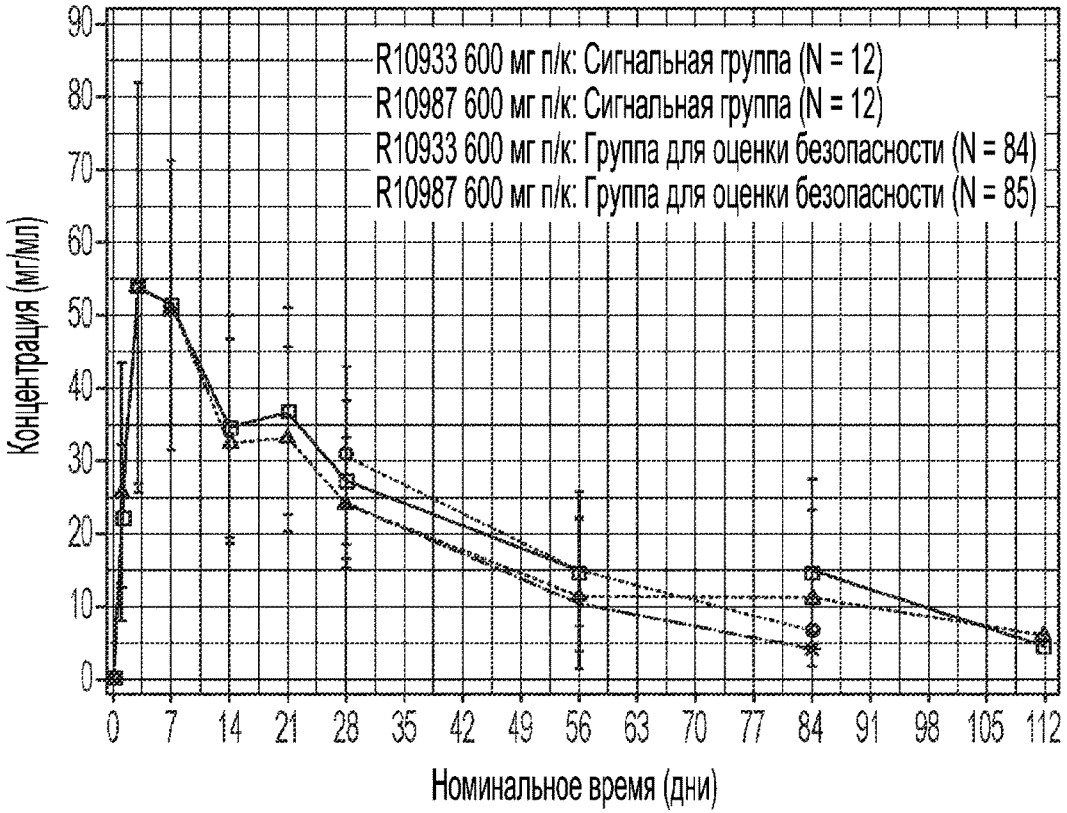
Средневзвешенное по времени изменение от исходного показателя до недели 3:

Плацебо: -2,8
R10933-10987: -3,6

Вторичный конечный показатель: p-значение < 0,0001

Когорта превентивной терапии (когорта B): бессимптомные, RT-PCR-положительные, серонегативные на исходном уровне
* Разность средних значений, рассчитанных по методу наименьших квадратов, и p-значение получали из модели MMRM, оценивали при исходной вирусной нагрузке, наблюдаемой в 2067 (= 7,21).
REGEN-COV: R10933-R10987

ФИГ. 67



Средний (CV%) [диапазон] период полужизни†:

- R10933: 24,7 (17,1%) [19,0, 29,5] дней
- R10987: 19,4 (13,8%) [16,1, 23,4] дней

†N = 6 испытуемых с частой выборкой образцов для ФК анализа для каждого мАт

Лечение	День 0	День 1	День 3	День 7	День 14	День 21	День 28	День 56	День 84	День 112
R10933 600 мг п/к: Группа для оценки безопасности	0	0	0	0	0	0	72	38	1	0
R10987 600 мг п/к: Группа для оценки безопасности	0	0	0	0	0	0	73	38	1	0
R10933 600 мг п/к: Сигнальная группа	8	11	11	12	11	12	10	11	10	1
R10987 600 мг п/к: Сигнальная группа	8	11	11	12	11	12	10	11	10	1

ФИГ. 68

Общий период исследования, включающий серонегативных и серопозитивных субъектов	Профилактическая когорта (когорта A)		Когорта превентивной терапии (когорта B)	
	Плацебо (N = 1306)	REGEN-COV N=1311	Плацебо (N = 156)	REGEN-COV N=155
Субъекты с любыми ВПЛНЯ	379 (29,0%)	265 (20,2%)	75 (48,1%)	52 (33,5%)
Субъекты с любыми НЯОИ (реакцией в месте инъекции или реакцией гиперчувствительности 3-й или более высокой степени)	0	0	0	0
Субъекты с любыми ВПЛНЯ	15 (1,1%)	10 (0,8%)	4 (2,6%)	0
Смерти	2 (0,2%)	2 (0,2%)	0	0
Реакция в месте инъекции	19 (1,5%)	55 (4,2%)	1 (0,6%)	6 (3,9%)
Субъекты, досрочно исключенные из программы лечения/исследования из-за ВПЛНЯ	0	0	0	0

Сравнительное количество субъектов, испытавших ВПЛНЯ в группах плацебо, в обеих когортах A и B по сравнению с группой лечения
Реакции в месте инъекции, о которых сообщалось в связи с REGEN-COV, имели легкую или среднюю степень тяжести

ФИГ. 69

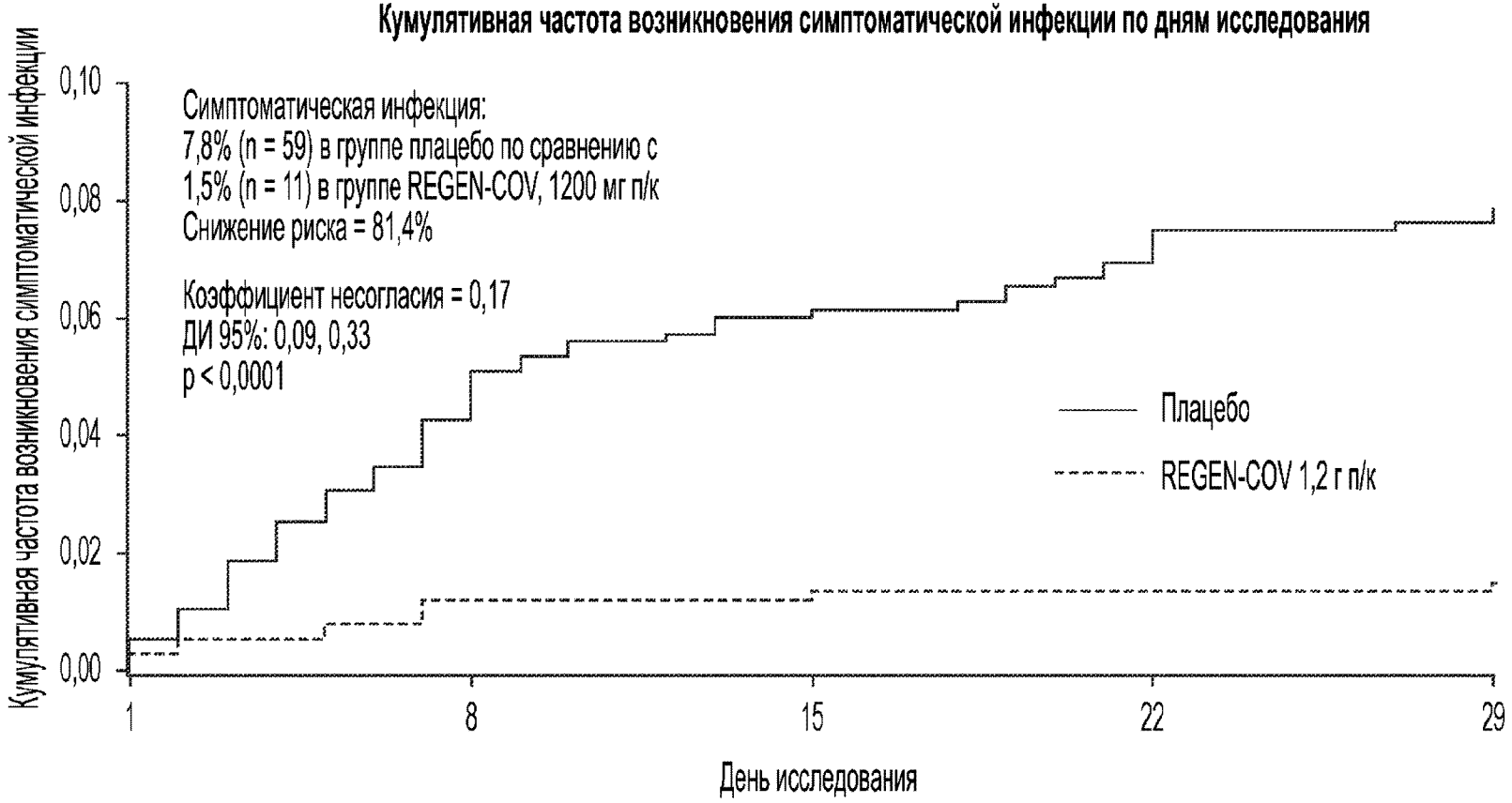
Общий период исследования, включающий серонегативных и серопозитивных субъектов	Профилактическая когорта (когорта A)		Когорта превентивной терапии (когорта B)	
	Плацебо (N = 1306)	REGEN-COV N=1311	Плацебо (N = 156)	REGEN-COV N=155
COVID-19	112 (8,6%)	15 (1,1%)	49 (31,4%)	34 (21,9%)
Бессимптомный COVID-19	108 (8,3%)	54 (4,1%)	12 (7,7%)	7 (4,5%)
Головная боль	46 (3,5%)	24 (1,8%)	1 (0,6%)	0
Реакция в месте инъекции	19 (1,5%)	55 (4,2%)	1 (0,6%)	6 (3,9%)

* Наиболее частые ВПЛНЯ были связаны с COVID-19
* ВПЛНЯ чаще возникали в группе плацебо, что является дополнительным аргументом в пользу REGEN-COV

ФИГ. 70

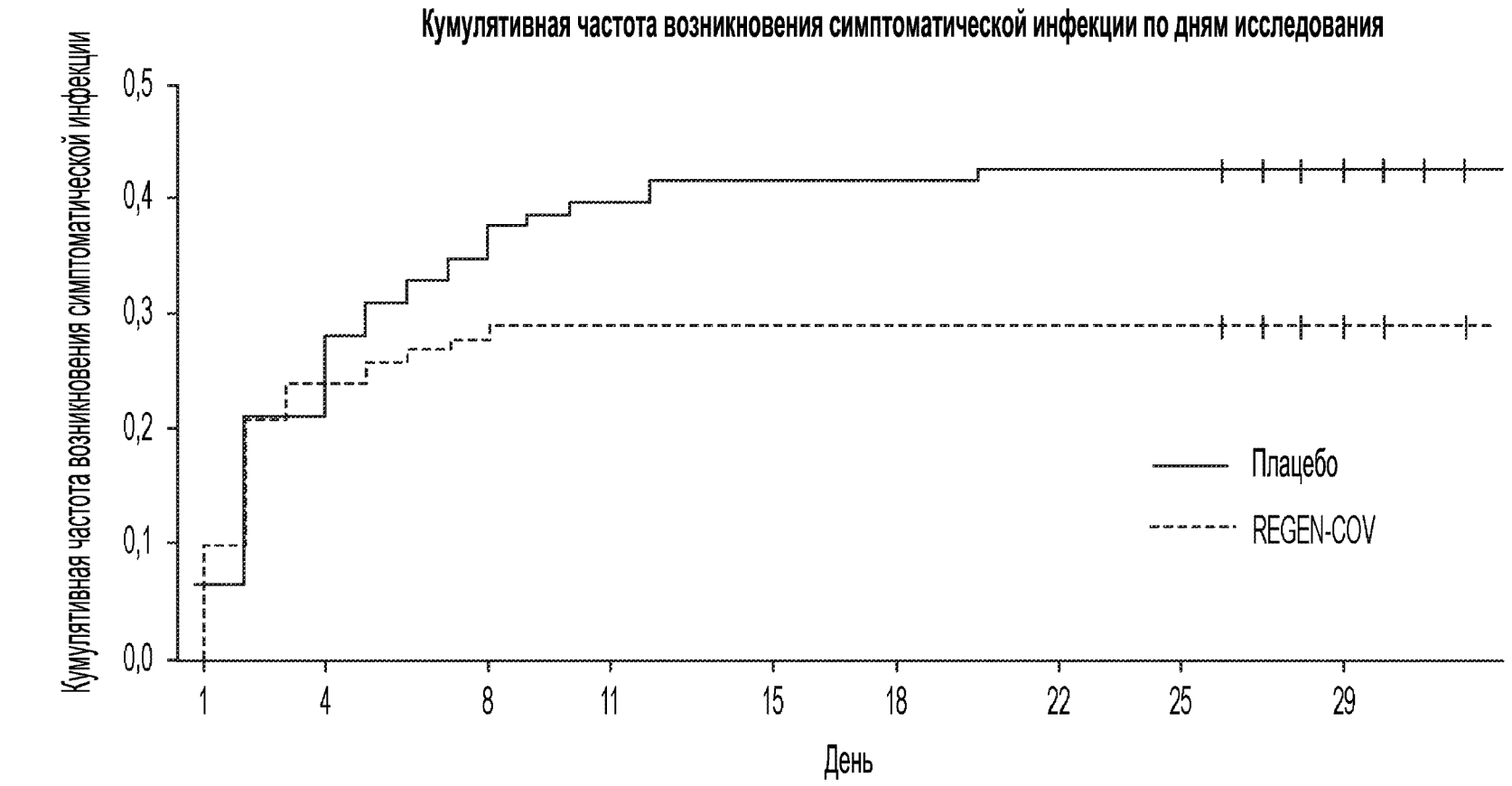
Общий период исследования, включающий серонегативных и серопозитивных субъектов	Профилактическая когорта (когорта A) Субъекты с по меньшей мере 1 СНЯ		Когорта превентивной терапии (когорта B) Субъекты с по меньшей мере 1 СНЯ	
	Плацебо (N = 1306)	REGEN-COV N=1311	Плацебо (N = 156)	REGEN-COV N=155
Пациенты с любыми СНЯ из-за SOC/PT	15 (1,1%) • Сепсис • Пневмония (не связанная с COVID-19) • Аппендицит • Абсцесс мошонки + ИМП • Остановка сердца • Боль в области живота • Огнестрельная рана • Рак молочной железы • Мания + суицидальные мысли • Эссенциальная гипертензия • **COVID-19 x 4** • **Пневмония из-за COVID-19 x 2**	10 (0,8%) • Гастроэнтерит • Остановка сердца (не связанная с COVID-19) • Сепсис • Инфекция мягких тканей • Аппендицит • Застойная сердечная недостаточность + острый инфаркт миокарда + острый холецистит • Боли в верхней части живота • Внезапная смерть • Перелом лодыжки + большеберцовой кости + стопы • Рецидив рака шейки матки	4 (2,6%) • Острый панкреатит • **COVID-19 x 2** • **Пневмония из-за COVID-19 x 2**	0
Смерти от SOC/PT	2 (0,2%) • Остановка сердца (не связанная с COVID-19) • Огнестрельная рана	2 (0,2%) • Застойная сердечная недостаточность • Внезапная смерть у субъекта с множественными сопутствующими заболеваниями (не связанными с COVID-19)	0	0

ФИГ. 71

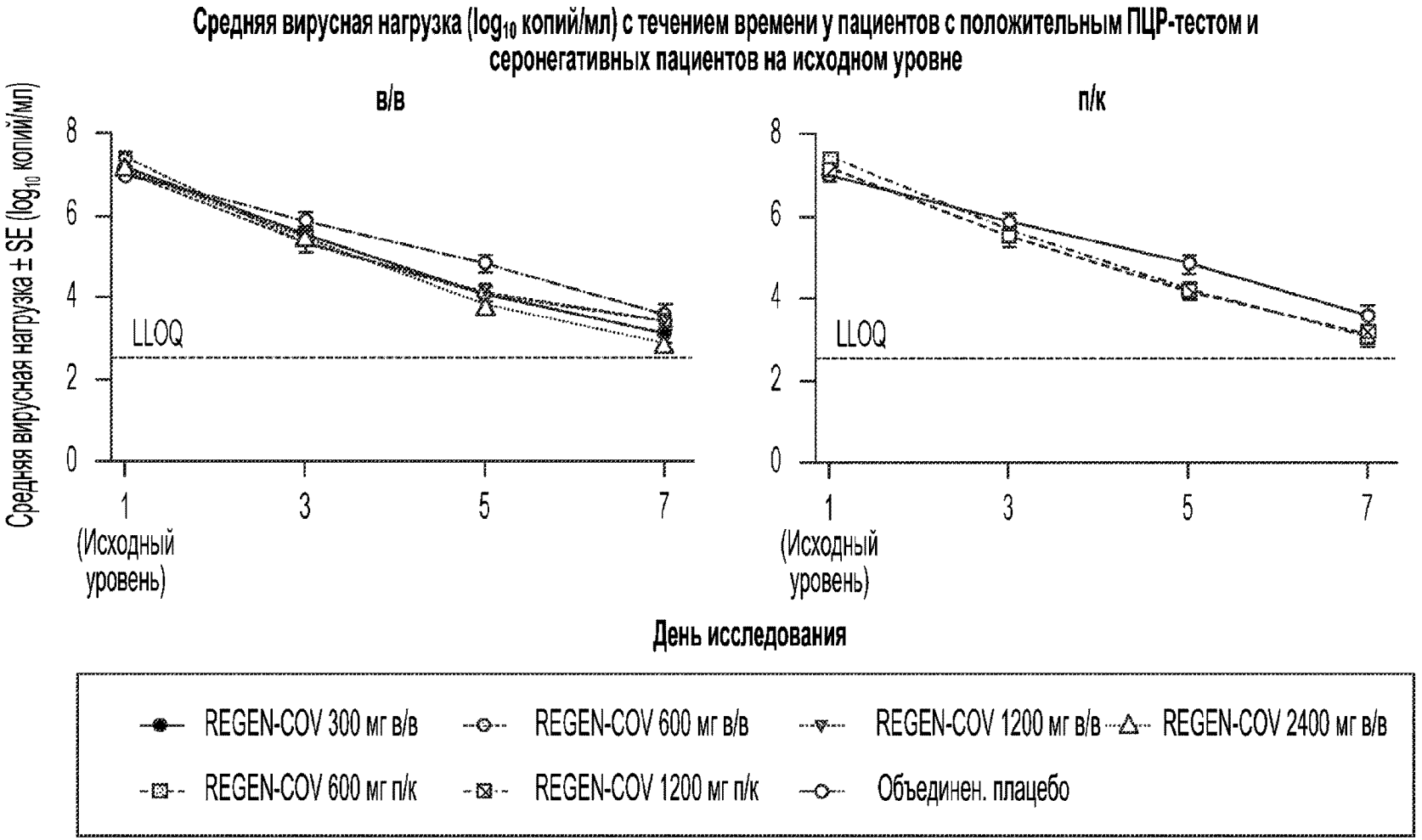


Плацебо	752	738	720	710	707	706	700	695	517
REGEN-COV	753	748	742	741	741	740	740	738	532

ФИГ. 72

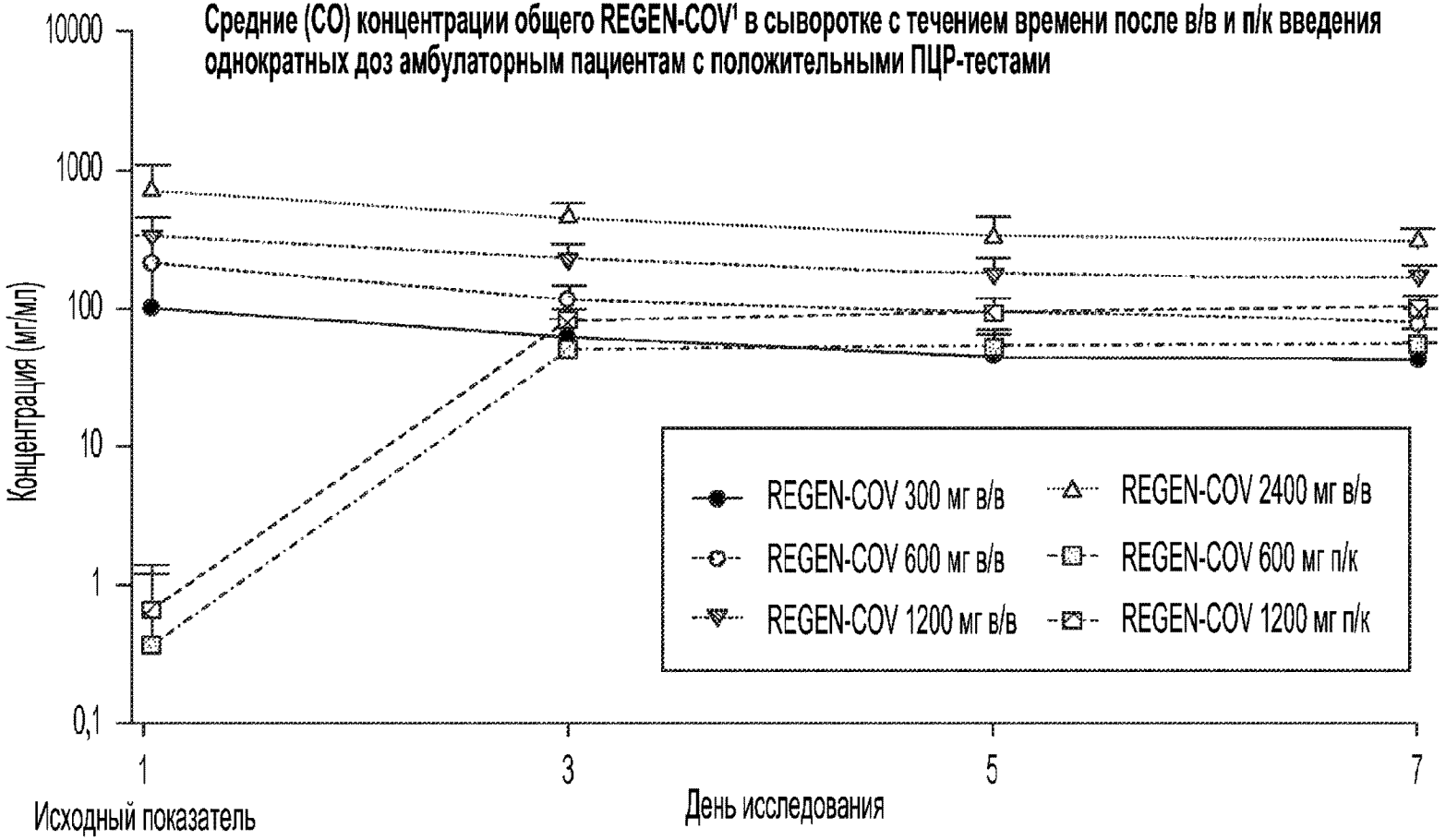

Кумулятивная частота возникновения симптоматической инфекции по дням исследования
Кумулятивная частота возникновения симптоматической инфекции
0,5
0,4
0,3
0,2
0,1
0,0
1
4
8
11
15
18
22
25
29
День
Плацебо
REGEN-COV
Плацебо 104 81 67 62 60 60 59 59 50
REGEN-COV 100 76 72 71 71 71 71 71 58

ФИГ. 73



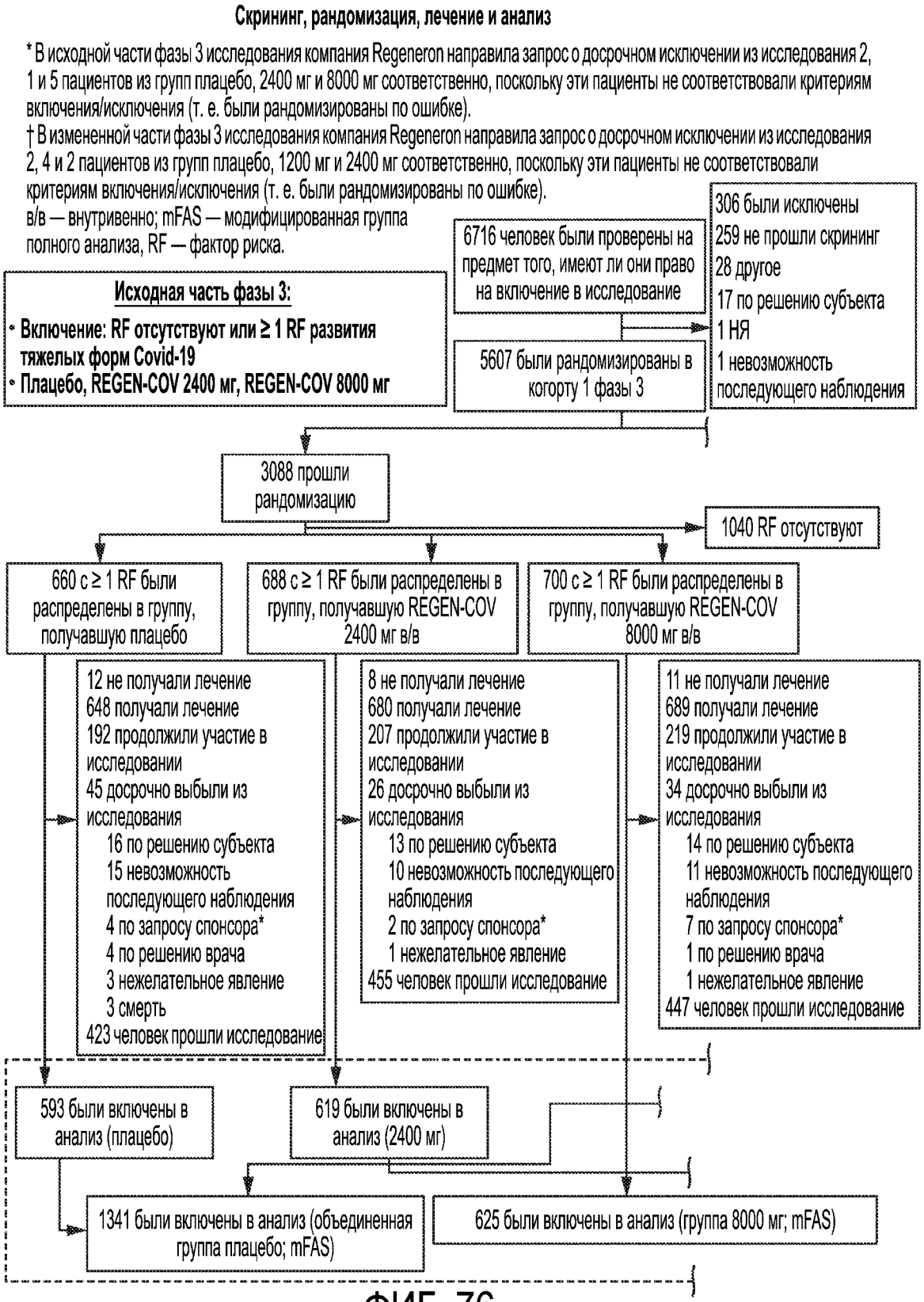
в/в — внутривенно; LLOQ — нижний предел количественного обнаружения; п/к — подкожно; SE — стандартная ошибка

ФИГ. 74

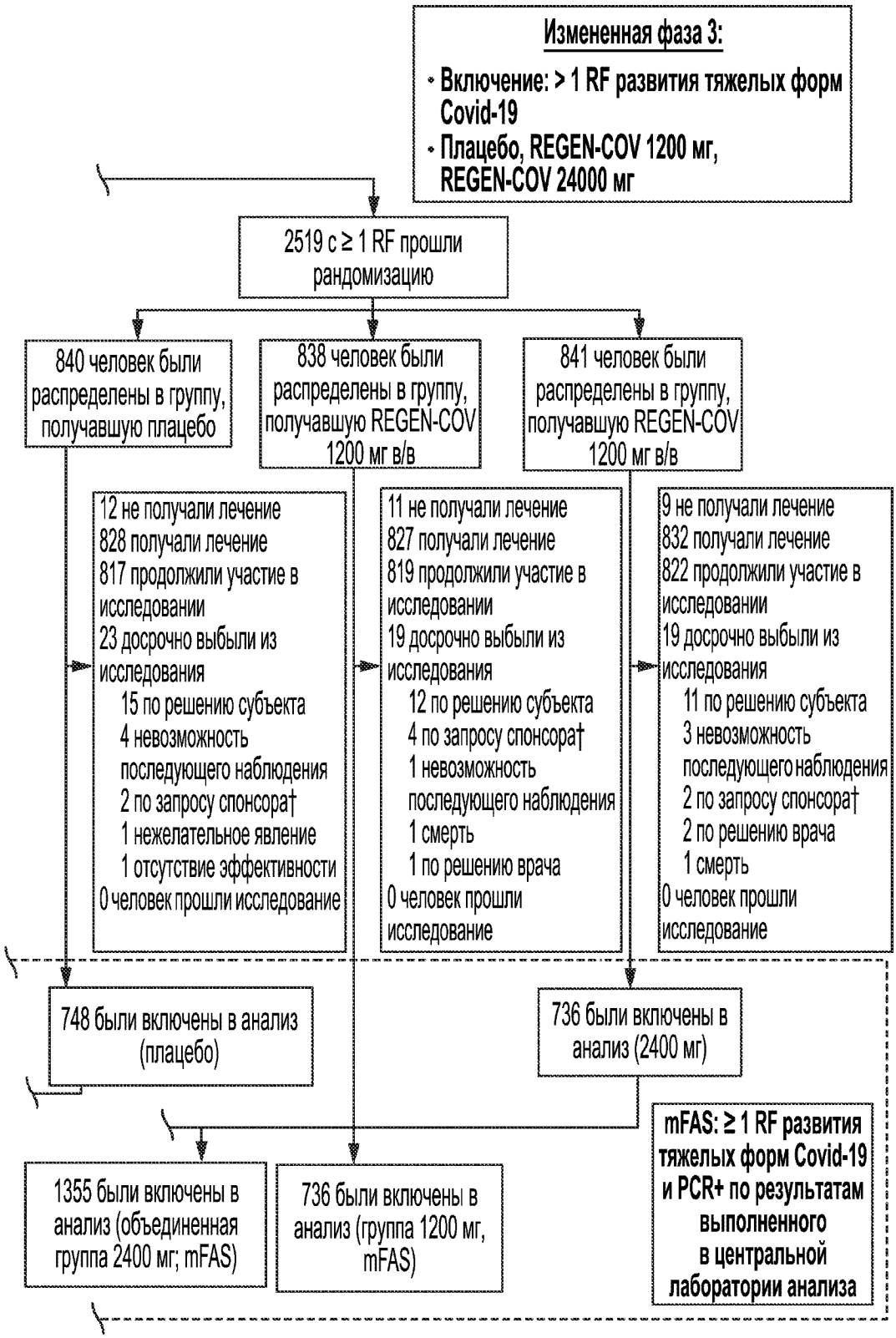


[1]Означает общую концентрацию моноклональных антител, рассчитанную как сумму концентраций касиривимаба и имдевимаба в каждый момент времени.
в/в — внутривенно; п/к — подкожно; СО — стандартное отклонение.

ФИГ. 75

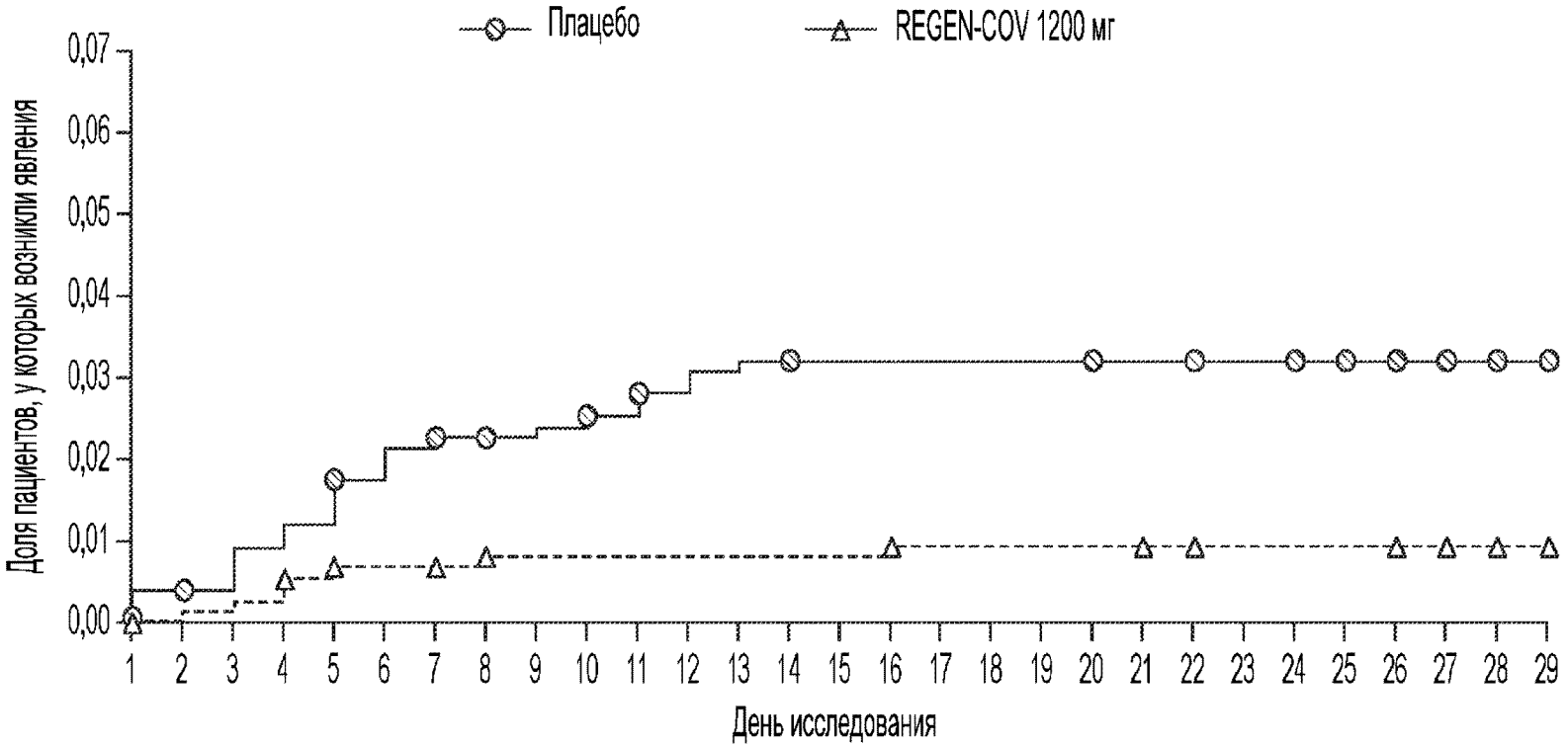

Скрининг, рандомизация, лечение и анализ
* В исходной части фазы 3 исследования компания Regeneron направила запрос о досрочном исключении из исследования 2, 1 и 5 пациентов из групп плацебо, 2400 мг и 8000 мг соответственно, поскольку эти пациенты не соответствовали критериям включения/исключения (т. е. были рандомизированы по ошибке).
† В измененной части фазы 3 исследования компания Regeneron направила запрос о досрочном исключении из исследования 2, 4 и 2 пациентов из групп плацебо, 1200 мг и 2400 мг соответственно, поскольку эти пациенты не соответствовали критериям включения/исключения (т. е. были рандомизированы по ошибке).
в/в — внутривенно; mFAS — модифицированная группа полного анализа, RF — фактор риска.
Исходная часть фазы 3:
• Включение: RF отсутствуют или ≥ 1 RF развития тяжелых форм Covid-19
• Плацебо, REGEN-COV 2400 мг, REGEN-COV 8000 мг
6716 человек были проверены на предмет того, имеют ли они право на включение в исследование
306 были исключены
259 не прошли скрининг
28 другое
17 по решению субъекта
1 НЯ
1 невозможность последующего наблюдения
5607 были рандомизированы в когорту 1 фазы 3
3088 прошли рандомизацию
1040 RF отсутствуют
660 с ≥ 1 RF были распределены в группу, получавшую плацебо
688 с ≥ 1 RF были распределены в группу, получавшую REGEN-COV 2400 мг в/в
700 с ≥ 1 RF были распределены в группу, получавшую REGEN-COV 8000 мг в/в
12 не получали лечение
648 получали лечение
192 продолжили участие в исследовании
45 досрочно выбыли из исследования
16 по решению субъекта
15 невозможность последующего наблюдения
4 по запросу спонсора*
4 по решению врача
3 нежелательное явление
3 смерть
423 человек прошли исследование
8 не получали лечение
680 получали лечение
207 продолжили участие в исследовании
26 досрочно выбыли из исследования
13 по решению субъекта
10 невозможность последующего наблюдения
2 по запросу спонсора*
1 нежелательное явление
455 человек прошли исследование
11 не получали лечение
689 получали лечение
219 продолжили участие в исследовании
34 досрочно выбыли из исследования
14 по решению субъекта
11 невозможность последующего наблюдения
7 по запросу спонсора*
1 по решению врача
1 нежелательное явление
447 человек прошли исследование
593 были включены в анализ (плацебо)
619 были включены в анализ (2400 мг)
1341 были включены в анализ (объединенная группа плацебо; mFAS)
625 были включены в анализ (группа 8000 мг; mFAS)

ФИГ. 76



ФИГ. 76 (продолжение)

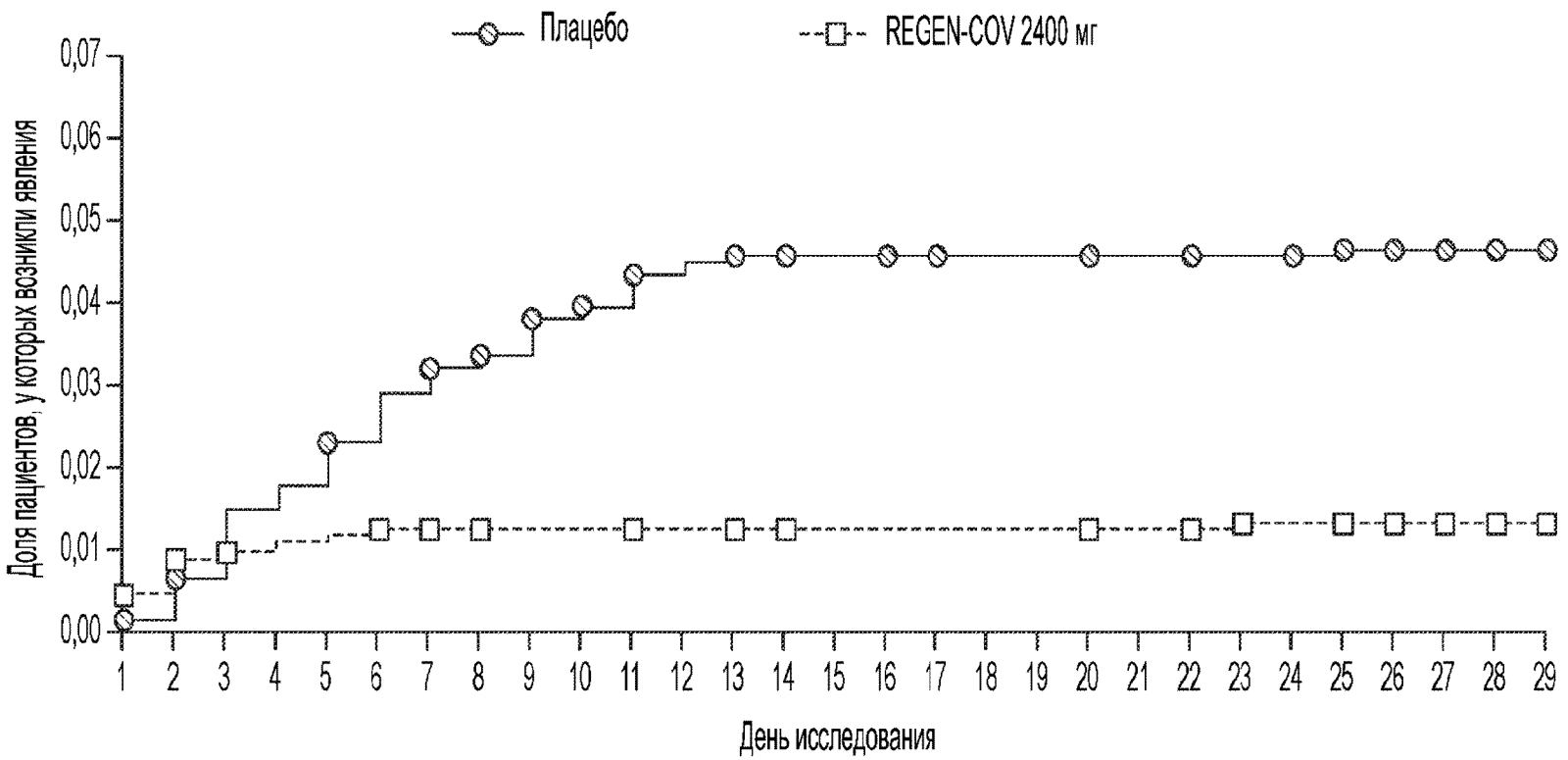
Клиническая эффективность: Госпитализация в связи с Covid-19 или смерть от всех причин — REGEN-COV 1200 мг в/в однократная доза



Плацебо	748	748	744	740	738	733	730	728	727	726	724	720	718	717	716	716	716	716	716	716	715	715	702	702	701	699	690	669	598
REGEN-COV 1200 мг	736	734	733	732	728	726	726	725	723	723	723	723	723	723	723	723	721	721	721	721	721	720	708	708	708	708	703	695	624

ФИГ. 77A

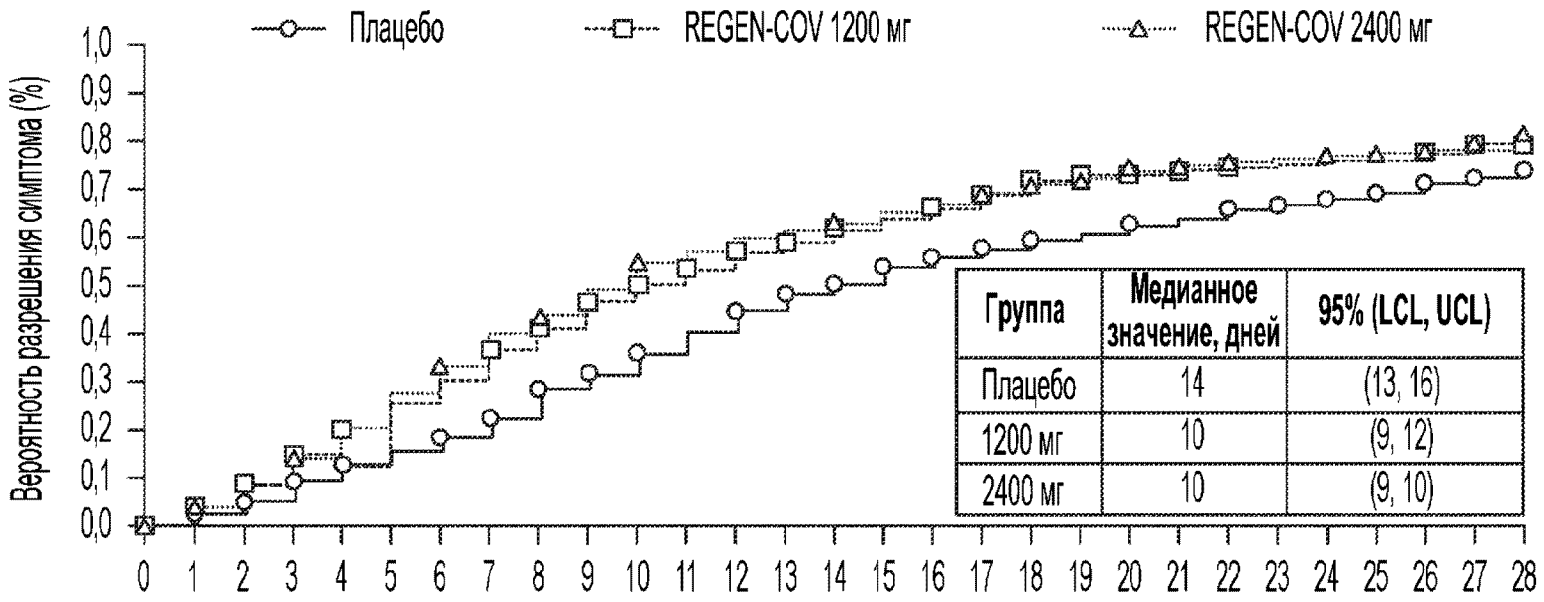
Клиническая эффективность: Госпитализация в связи с Covid-19 или смерть от всех причин — REGEN-COV 2400 мг в/в однократная доза



Плацебо	1341	1338	1330	1319	1315	1306	1298	1291	1287	1279	1275	1267	1265	1263	1260	1260	1259	1258	1258	1258	1257	1257	1242	1242	1241	1238	1211	1170	1052
REGEN-COV 2400 мг	1355	1346	1339	1337	1335	1334	1332	1330	1329	1329	1329	1327	1327	1326	1324	1324	1324	1324	1324	1324	1323	1323	1316	1314	1314	1312	1292	1247	1113

ФИГ. 77B

Клиническая эффективность: Время до разрешения симптомов — REGEN-COV 2400 мг в/в и 1200 мг в/в однократная доза



в/в — внутривенно; LCL —нижний предел доверительного интервала; UCL —верхний предел доверительного интервала;

Время от исходного показателя (день 1 исследования)

Плацебо	680	533	513	496	471	450	435	419	396	363	345	322	300	277	258	246	227	215	206	196	189	178	173	162	157	150	138	123	86
REGEN-COV 1200 мг	673	534	514	485	452	423	393	367	332	307	278	259	239	219	208	193	182	170	154	138	132	130	124	118	114	110	110	100	58
REGEN-COV 2400 мг	677	542	518	495	462	427	388	356	322	300	271	238	226	210	204	194	183	173	161	151	145	133	128	123	120	113	109	95	56

ФИГ. 77C

Демографические и исходные медицинские характеристики* (mFAS)

Характеристика	REGEN-COV 2400 мг (n = 1355)	Плацебо (2400 мг) (одновременно) (n = 1341)	REGEN-COV 1200 мг (n = 736)	Плацебо (1200 мг) (одновременно) (n = 748)	Всего (n = 4057)
Демографические характеристики					
Медианный возраст (IQR) — лет	50,0 (39,0—60,0)	50,0 (37,0—58,0)	48,5 (37,0—57,5)	48,0 (35,0—57,0)	50,0 (38,0—59,0)
Исходная возрастная категория — кол-во %					
Возраст ≥ 50 лет	715 (52,8)	678 (50,6)	357 (48,5)	356 (47,6)	2101 (51,8)
Возраст ≥ 65 лет	214 (15,8)	144 (10,7)	93 (12,6)	88 (11,8)	548 (13,5)
Мужчины — кол-во %	656 (48,4)	633 (47,2)	364 (49,5)	352 (47,1)	1977 (48,7)
Этническая группа: испанцы или латиноамериканцы — кол-во %†	464 (34,2)	471 (35,1)	312 (42,4)	295 (39,4)	1424 (35,1)
Раса — кол-во %†					
Европеоиды	1161 (85,7)	1136 (84,7)	595 (80,8)	611 (81,7)	3426 (84,4)
Темнокожие или афроамериканцы	67 (4,9)	66 (4,9)	38 (5,2)	38 (5,1)	204 (5,0)
Азиаты	52 (3,8)	56 (4,2)	38 (5,2)	36 (4,8)	172 (4,2)
Американские индейцы или аборигены Аляски	19 (1,4)	13 (1,0)	17 (2,3)	10 (1,3)	52 (1,3)

ФИГ. 78

Неизвестно	28 (2,1)	43 (3,2)	36 (4,9)	37 (4,9)	122 (3,0)
Не сообщено	24 (1,8)	26 (1,9)	10 (1,4)	15 (2,0)	74 (1,8)
Медианная масса тела (IQR) — кг	87,50 (75,15–102,10)	87,90 (74,30–103,00)	86,20 (74,40–102,10)	86,20 (72,80–102,40)	87,80 (74,80–103,00)
Индекс массы тела‡	31,09±6,331	31,19±6,630	31,54±7,309	31,07±6,457	31,33±6,761
Ожирение — кол-во (%)§	787 (58,1)	772 (57,6)	410 (55,7)	427 (57,1)	2353 (58,0)
По меньшей мере один фактор риска развития тяжелых форм Covid-19 — кол-во (%)¶	1355 (100)	1341 (100)	736 (100)	748 (100)	4057 (100)
Медицинские/клинические характеристики					
Положительный исходный качественный тест RT-PCR — кол-во (%)	1353 (99,9)	1333 (99,4)	734 (99,7)	744 (99,5)	4045 (99,7)
Исходный показатель вирусной нагрузки в мазках из носоглотки (исходные значения)					
Кол-во пациентов	1353	1333	734	744	4045
Средняя вирусная нагрузка — (10^6) копий/мл	250,74±764,3	293,65±1061,1	439,04±1703,6	372,54±1300,5	286,58±1070,8
Медианная вирусная нагрузка (диапазон) — (10^6) копий/мл	10,30 (0–10600)	9,01 (0–16100)	8,37 (0–29700)	7,12 (0–16100)	9,55 (0–29700)
Исходный показатель вирусной нагрузки в мазках из носоглотки (по шкале $\log_{10}$)					
Кол-во пациентов	1353	1333	734	744	4045

ФИГ. 78 (продолжение)

Средняя вирусная нагрузка — log_{10} копий/мл	6,72±1,707	6,66±1,754	6,73±1,863	6,63±1,823	6,69±1,746
Медианная вирусная нагрузка (диапазон) — log_{10} копий/мл	7,01 (2,6–10,0)	6,95 (2,6–10,2)	6,92 (2,6–10,5)	6,85 (2,6–10,2)	6,98 (2,6–10,5)
Исходный уровень С-реактивного белка в сыворотке					
Кол-во пациентов	1242	1243	713	724	3742
Средний уровень — мг/л	11,992±23,2378	12,971±24,5365	13,244±23,7685	13,097±24,9732	12,877±24,5170
Медианный уровень (диапазон) — мг/л	4,615 (0,11–354,16)	4,940 (0,10–242,73)	4,910 (0,11–238,53)	4,865 (0,16–227,45)	4,850 (0,10–354,16)
Исходный статус антител в сыворотке — кол-во (%)					
Отрицательная	940 (69,4)	930 (69,4)	500 (67,9)	519 (69,4)	2782 (68,6)
Положительная	323 (23,8)	297 (22,1)	177 (24,0)	164 (21,9)	959 (23,6)
Другие	92 (6,8)	114 (8,5)	59 (8,0)	65 (8,7)	316 (7,8)
Среднее время от наступления симптома до рандомизации (IQR) — дни	3,0 (2–5)	3,0 (2–5)	3,0 (2–5)	3,0 (2–4)	3,0 (2–5)

*Значения со знаком плюс/минус представляют собой средние значения ± стандартное отклонение (CO). Процентные доли могут в сумме не составлять 100 из-за округления. IQR обозначает межквартильный диапазон, RT-PCR — полимеразную цепную реакцию с обратной транскриптазой, а CO — стандартное отклонение.

†Раса и этническая группа записывались со слов пациентов.

‡ Индекс массы тела — это масса в килограммах, деленная на рост (в метрах) в квадрате.

§ Ожирение определяется как индекс массы тела, превышающий или равный 30

¶ Примеры факторов риска для госпитализации включают: возраст более 50 лет, ожирение, сердечно-сосудистое заболевание (включая гипертензию), хроническое заболевание легких (включая астму), хроническое метаболическое заболевание (включая диабет), хроническое заболевание почек (включая получение диализа), хроническое заболевание печени и иммунная недостаточность (иммуносупрессия или прием иммуносупрессантов).

ФИГ. 78 (продолжение)

Иерархические конечные показатели

Иерархия для проверки гипотезы*	Сравнение	Эффект лечения	P-значение
1. Доля пациентов с ≥ 1 госпитализацией в связи с Covid-19 или смертью от всех причин на день 29	2400 мг по сравнению с плацебо	18/1355 (1,3%) по сравнению с 62/1341 (4,6%); Снижение на 71,3% (ДИ 95%: 51,7%, 82,9%)	<0,0001
2. Доля пациентов с ≥ 1 госпитализацией в связи с Covid-19 или смертью от всех причин на день 29	1200 мг по сравнению с плацебо	7/736 (1,0%) по сравнению с 24/748 (3,2%); Снижение на 70,4% (ДИ 95%: 31,6%, 87,1%)	0,0024
3. Доля пациентов с ≥ 1 госпитализацией в связи с Covid-19 или смертью от всех причин на день 29 у пациентов с исходным показателем вирусной нагрузки >10^6 копий/мл	2400 мг по сравнению с плацебо	13/924 (1,4%) по сравнению с 55/876 (6,3%); Снижение на 77,6% (ДИ 95%: 59,3%, 87,7%)	<0,0001
4. Доля пациентов с ≥ 1 госпитализацией в связи с Covid-19 или смертью от всех причин на день 29 у пациентов с отрицательными тестами на антитела в сыворотке на исходном уровне	2400 мг по сравнению с плацебо	12/940 (1,3%) по сравнению с 49/930 (5,3%); Снижение на 75,8% (ДИ 95%: 54,7%, 87,0%)	<0,0001
5. Доля пациентов с ≥ 1 госпитализацией в связи с Covid-19 или смертью от всех причин на день 29 у пациентов с исходным показателем вирусной нагрузки >10^6 копий/мл	1200 мг по сравнению с плацебо	6/482 (1,2%) по сравнению с 20/471 (4,2%); Снижение на 70,7% (ДИ 95%: 27,6%, 88,1%)	0,0045
6. Доля пациентов с ≥ 1 госпитализацией в связи с Covid-19 или смертью от всех причин на день 29 у пациентов с отрицательными тестами на антитела в сыворотке на исходном уровне	1200 мг по сравнению с плацебо	3/500 (0,6%) по сравнению с 18/519 (3,5%); Снижение на 82,7% (ДИ 95%: 41,6%, 94,9%)	0,0014
7. Доля пациентов с ≥ 1 госпитализацией в связи с Covid-19 или смертью от всех причин с дня 4 до дня 29	2400 мг по сравнению с плацебо	5/1351 (0,4%) по сравнению с 46/1340 (3,4%); Снижение на 89,2% (ДИ 95%: 73,0%, 95,7%)	<0,0001
8. Доля пациентов с ≥ 1 госпитализацией в связи с Covid-19 или смертью от всех причин с дня 4 до дня 29	1200 мг по сравнению с плацебо	5/735 (0,7%) по сравнению с 18/748 (2,4%); Снижение на 71,7% (ДИ 95%: 24,3%, 89,4%)	0,0101

ФИГ. 79

9. Время разрешения симптомов Covid-19	2400 мг по сравнению с плацебо	Медианное значение на день 10 по сравнению с днем 14; разрешение быстрее на 4 дня	<0,0001
10. Время разрешения симптомов Covid-19	1200 мг по сравнению с плацебо	Медианное значение на день 10 по сравнению с днем 14; разрешение быстрее на 4 дня	<0,0001

* Все анализы в mFAS: все рандомизированные пациенты с положительным тестом RT-qPCR на SARS-CoV-2 в мазках из носоглотки при рандомизации и ≥ 1 фактором риска развития тяжелых форм COVID-19.

ДИ — доверительный интервал; mFAS — модифицированная группа полного анализа; RT-qPCR — количественная полимеразная цепная реакция с обратной транскриптазой.

ФИГ. 79 (продолжение)

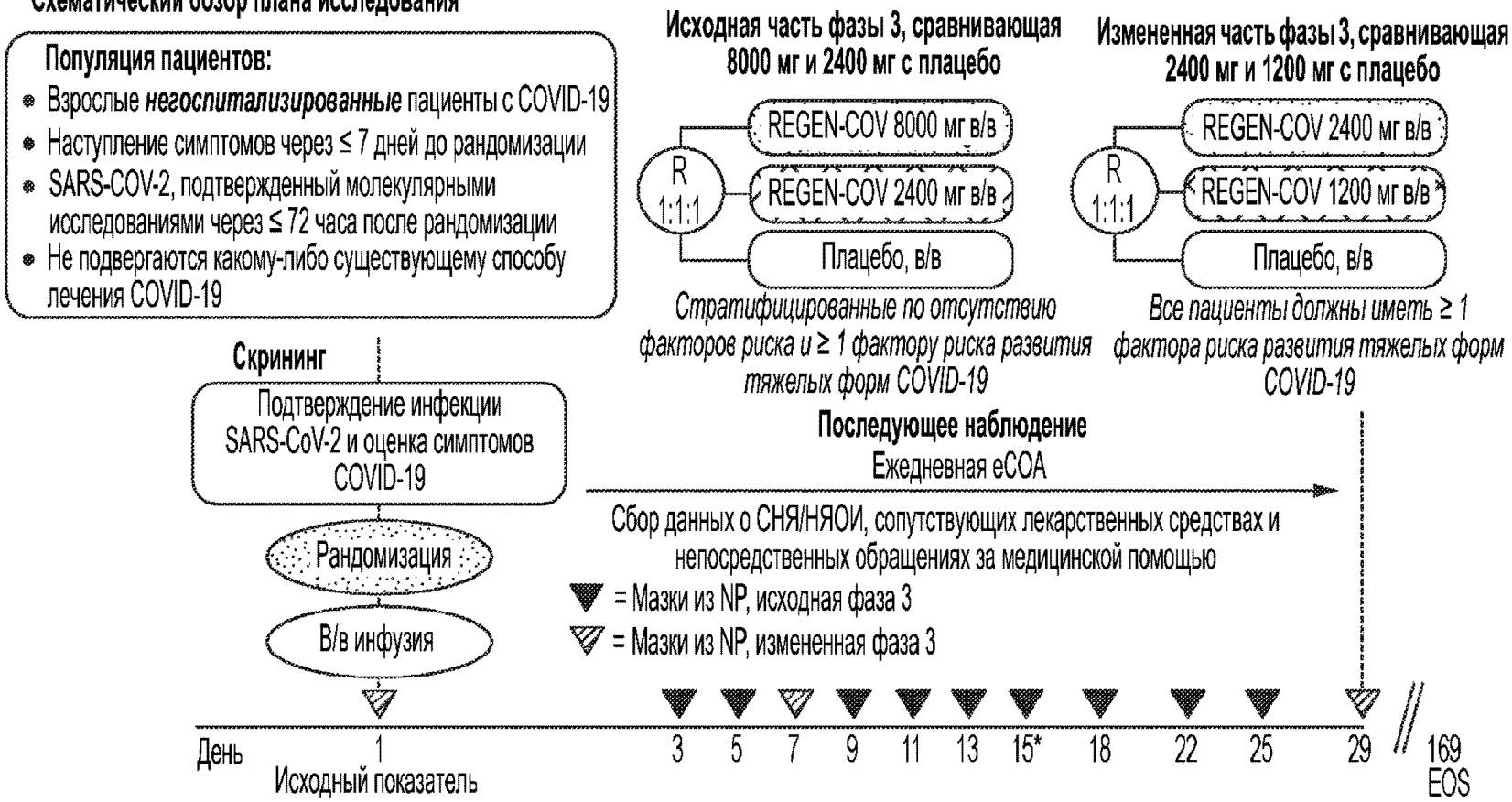
Обзор серьезных нежелательных явлений и нежелательных явлений, представляющих особый интерес, в популяции для оценки безопасности

Явление	Плацебо (n = 1843)	REGEN-COV 1200 мг в/в (n = 827)	REGEN-COV 2400 мг в/в (n = 1849)	REGEN-COV 8000 мг в/в (n = 1012)	Всего (n = 5531)
кол-во пациентов (проценты)					
Серьезное нежелательное явление					
Любое серьезное нежелательное явление	74 (4,0)	9 (1,1)	24 (1,3)	17 (1,7)	124 (2,2)
Любое серьезное нежелательное явление, представляющее особый интерес*	6 (0,3)	1 (0,1)	1 (<0,1)	1 (<0,1)	9 (0,2)
Нежелательные явления, представляющие особый интерес, которые были выявлены или ухудшились в течение периода наблюдения †					
Инфузионная реакция ≥ 2 степени в течение 4 дней	0	2 (0,2)	1 (<0,1)	3 (0,3)	6 (0,1)
Реакция гиперчувствительности ≥ 2 степени в течение 4 дней	1 (<0,1)	0	1 (<0,1)	0	2 (<0,1)
Нежелательные явления, которые были выявлены или ухудшились в течение периода наблюдения†					
Пациенты с явлением	189 (10,3)	59 (7,1)	142 (7,7)	85 (8,4)	475 (8,6)
Пациенты с явлением 3 или 4 степени	62 (3,4)	11 (1,3)	18 (1,0)	15 (1,5)	106 (1,9)
Пациенты с явлением, которое привело к смерти	5 (0,3)	1 (0,1)	1 (<0,1)	0	7 (0,1)
Пациенты с явлением, которое привело к досрочному исключению из исследования	1 (<0,1)	0	1 (<0,1)	2 (0,2)	4 (<0,1)
Пациенты с явлением, которое привело к прерыванию инфузии*	0	1 (0,1)	0	1 (<0,1)	2 (<0,1)

* Явления представляли собой реакции гиперчувствительности (≥ 2 степени), инфузионные реакции (≥ 2 степени) или непосредственного обращения за медицинской помощью безотносительно к Covid-19.

† Явления, перечисленные в настоящем документе, отсутствовали на исходном уровне или представляли собой обострение ранее существовавшего состояния, которое происходило в течение периода наблюдения, который определяется как время от введения REGEN-COV или плацебо до конечного посещения для последующего наблюдения.

ФИГ. 80

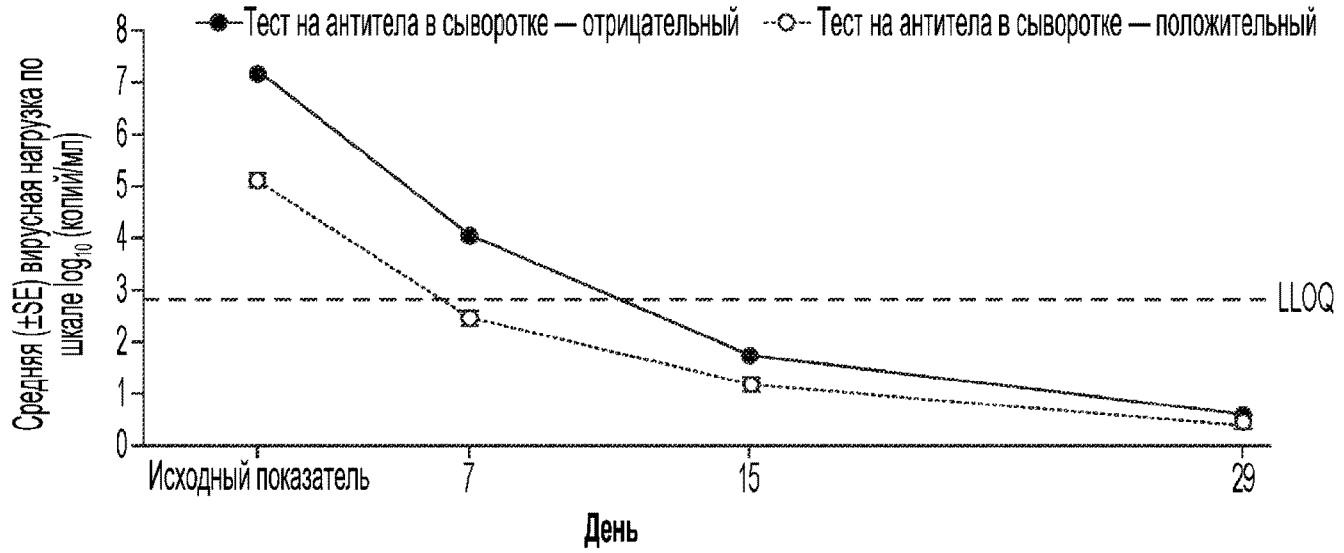


* Факторы риска определяли как возраст ≥ 50 лет, ожирение (ИМТ > 30 кг/м2), сердечно-сосудистое заболевание, включая гипертензию, сахарный диабет 1 или 2 типа, хроническое заболевание легких, включая астму, хроническое заболевание печени, хроническое заболевание почек и иммуносупрессию.

НЯОИ — нежелательные явления, представляющие особый интерес; con med — сопутствующее лекарственное средство; eCOA — оценка исходов лечения с электронным сбором данных; EOS — конец исследования; в/в — внутривенно; NP — мазок из носоглотки; R — рандомизованный; СНЯ — серьезное нежелательное явление.

ФИГ. 81

Вирусная нагрузка с течением времени в группе плацебо на основании исходного уровня антител в сыворотке



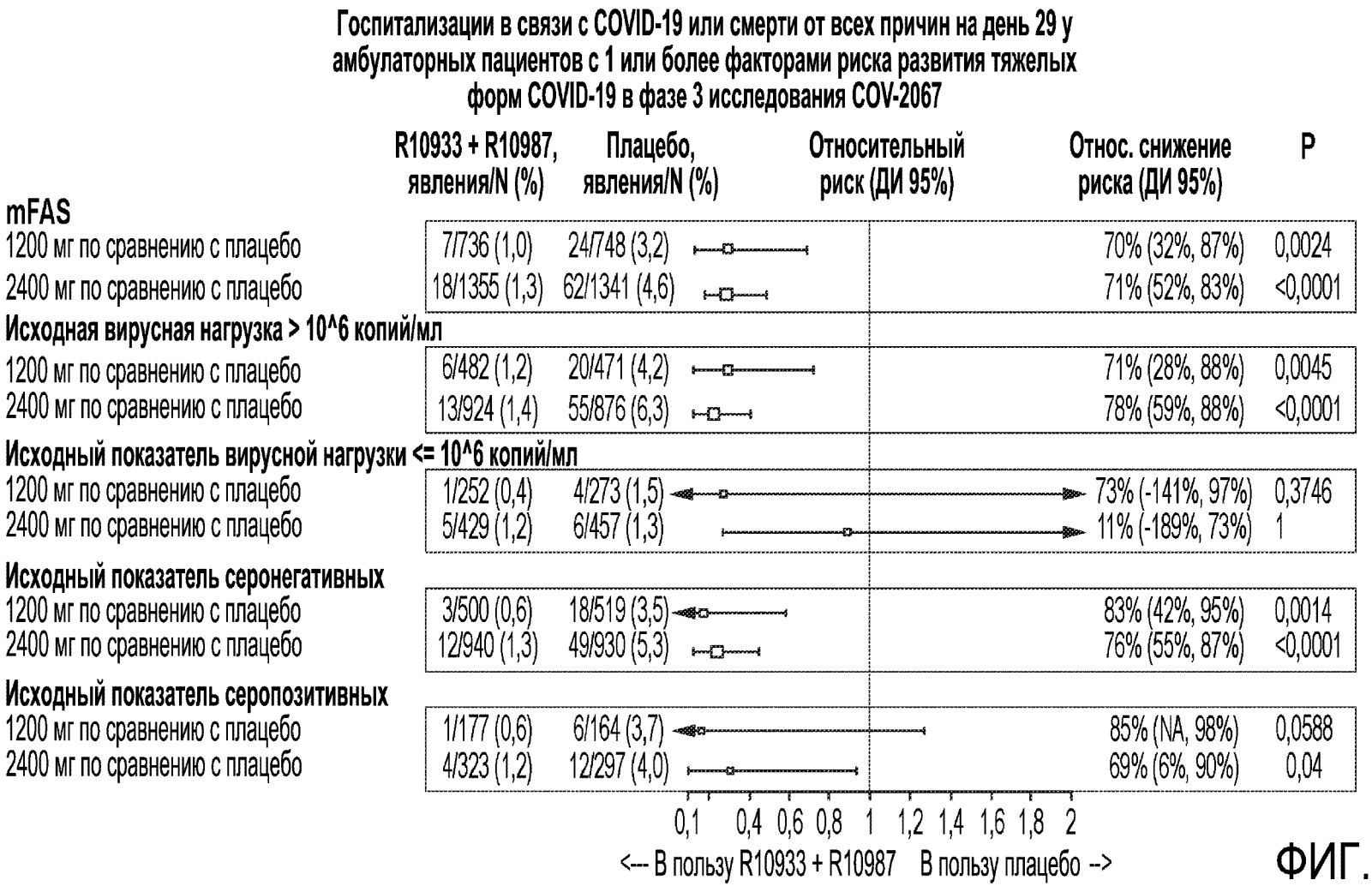
Кол-во пациентов				846
Тест на антитела в сыворотке — отрицательный	926	857	836	261
Тест на антитела в сыворотке — положительный	295	275	265	

SE — стандартная ошибка.

ФИГ. 82

Форест-диаграммы: Госпитализация в связи с COVID-19 или смерть от всех причин на день 29

Подгруппы: Исходный показатель вирусной нагрузки и статус антител в сыворотке

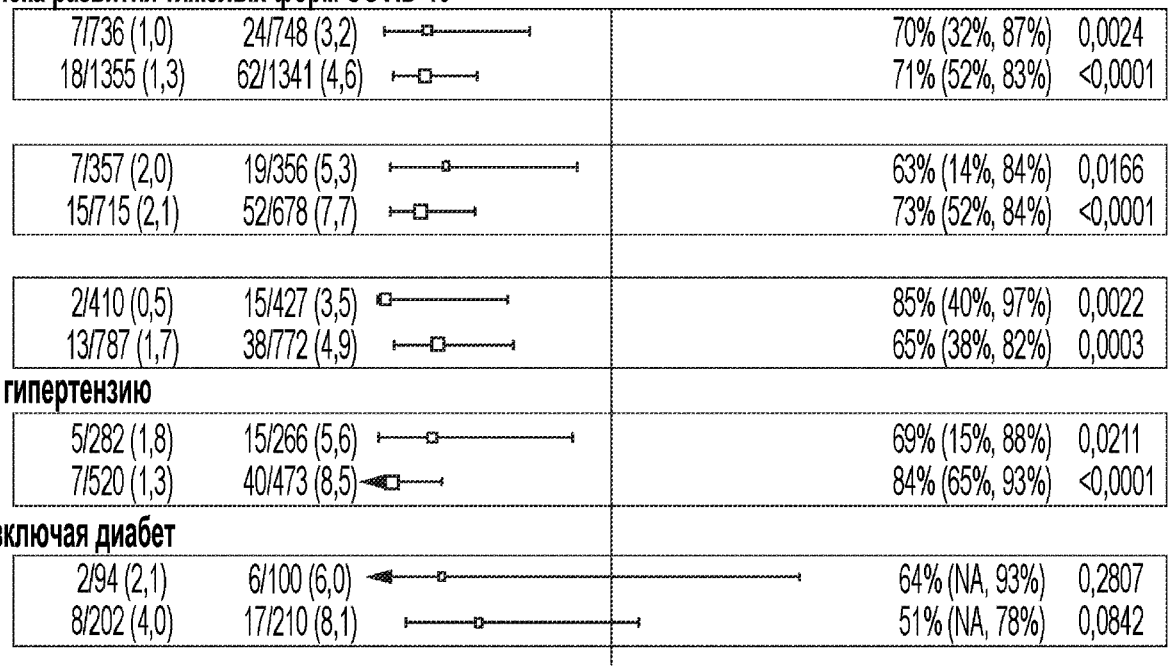


ФИГ. 83A

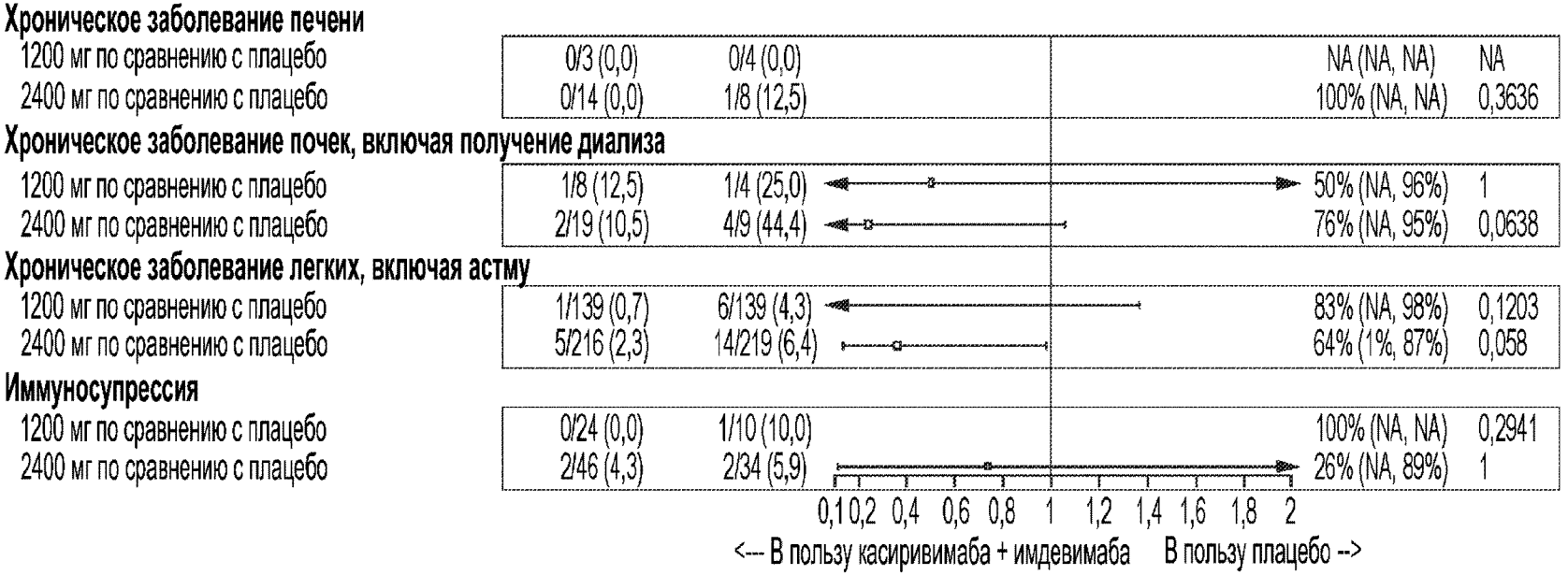
Подгруппы: Факторы риска, определенные протоколом

Госпитализации в связи с COVID-19 или смерти от всех причин на день 29 у амбулаторных пациентов с 1 или более факторами риска развития тяжелых форм COVID-19 в фазе 3 исследования COV-2067

(Sub) Grupo de factor de riesgo	Явления при приеме касиривимаба + имдевимаба (%)	Плацебо, явления/N (%)	Относительный риск (ДИ 95%)	Относ. снижение риска (ДИ 95%)	P
>= 1 определенного протоколом фактором риска развития тяжелых форм COVID-19					
1200 мг по сравнению с плацебо	7/736 (1,0)	24/748 (3,2)		70% (32%, 87%)	0,0024
2400 мг по сравнению с плацебо	18/1355 (1,3)	62/1341 (4,6)		71% (52%, 83%)	<0,0001
Возраст ≥ 50 лет					
1200 мг по сравнению с плацебо	7/357 (2,0)	19/356 (5,3)		63% (14%, 84%)	0,0166
2400 мг по сравнению с плацебо	15/715 (2,1)	52/678 (7,7)		73% (52%, 84%)	<0,0001
Ожирение (ИМТ >= 30 кг/м^2)					
1200 мг по сравнению с плацебо	2/410 (0,5)	15/427 (3,5)		85% (40%, 97%)	0,0022
2400 мг по сравнению с плацебо	13/787 (1,7)	38/772 (4,9)		65% (38%, 82%)	0,0003
Сердечно-сосудистое заболевание, включая гипертензию					
1200 мг по сравнению с плацебо	5/282 (1,8)	15/266 (5,6)		69% (15%, 88%)	0,0211
2400 мг по сравнению с плацебо	7/520 (1,3)	40/473 (8,5)		84% (65%, 93%)	<0,0001
Хроническое метаболическое заболевание, включая диабет					
1200 мг по сравнению с плацебо	2/94 (2,1)	6/100 (6,0)		64% (NA, 93%)	0,2807
2400 мг по сравнению с плацебо	8/202 (4,0)	17/210 (8,1)		51% (NA, 78%)	0,0842



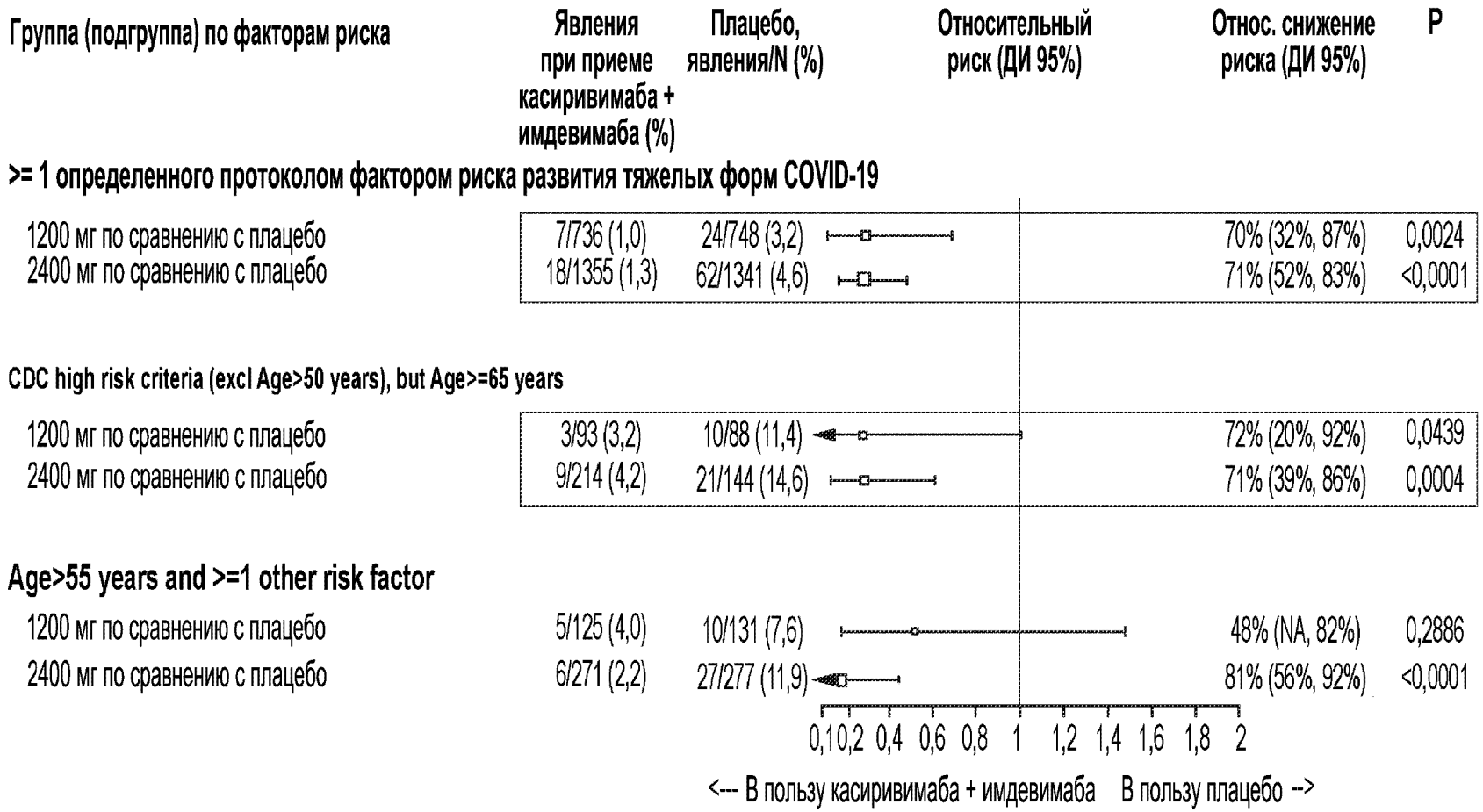
ФИГ. 83B



ФИГ. 83B (продолжение)

Подгруппы: Другие комбинации факторов риска

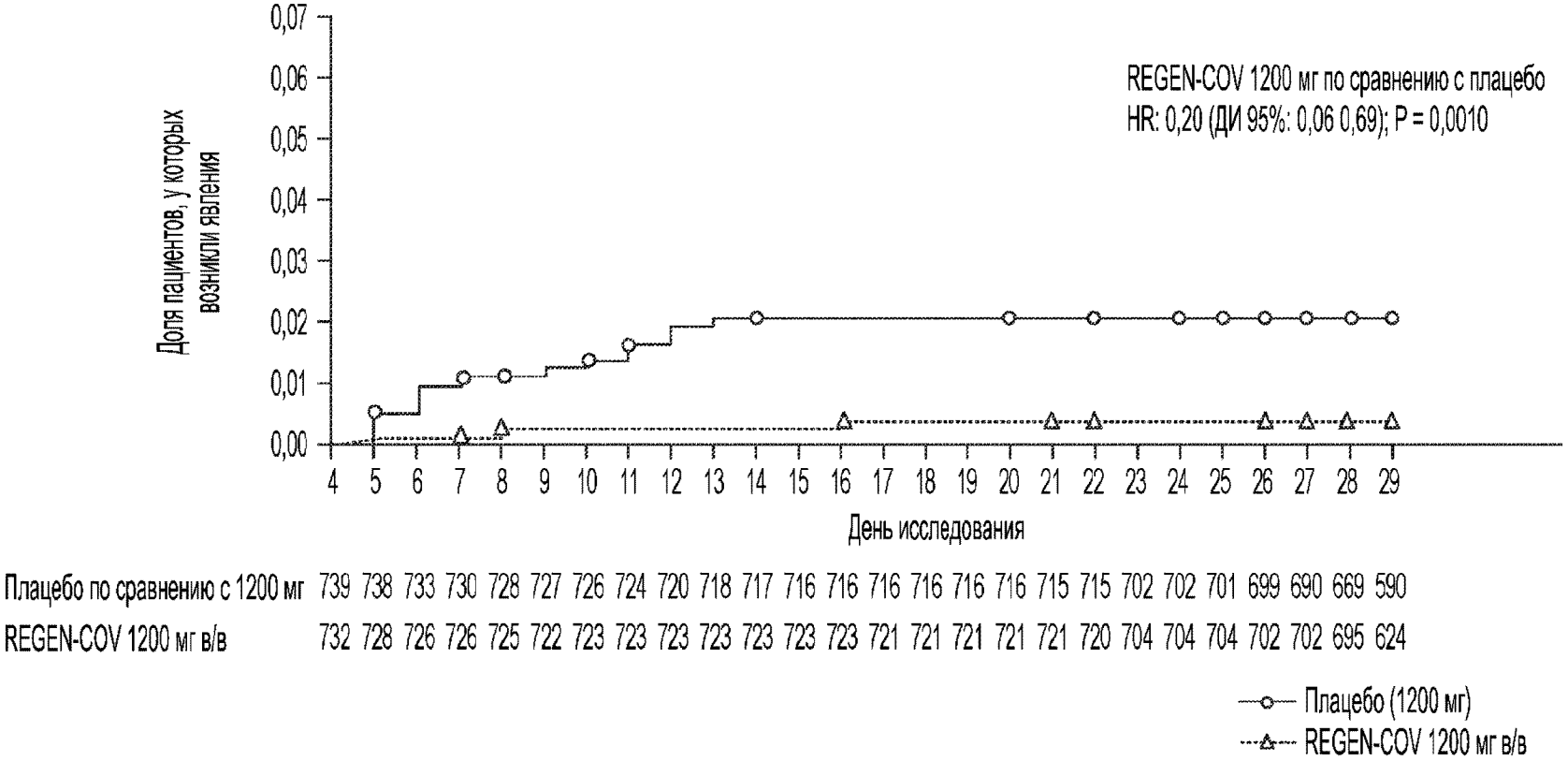
Госпитализации в связи с COVID-19 или смерти от всех причин на день 29 у амбулаторных пациентов по подгруппам факторов риска развития тяжелых форм COVID-19 в фазе 3 исследования COV-2067



ФИГ. 83C

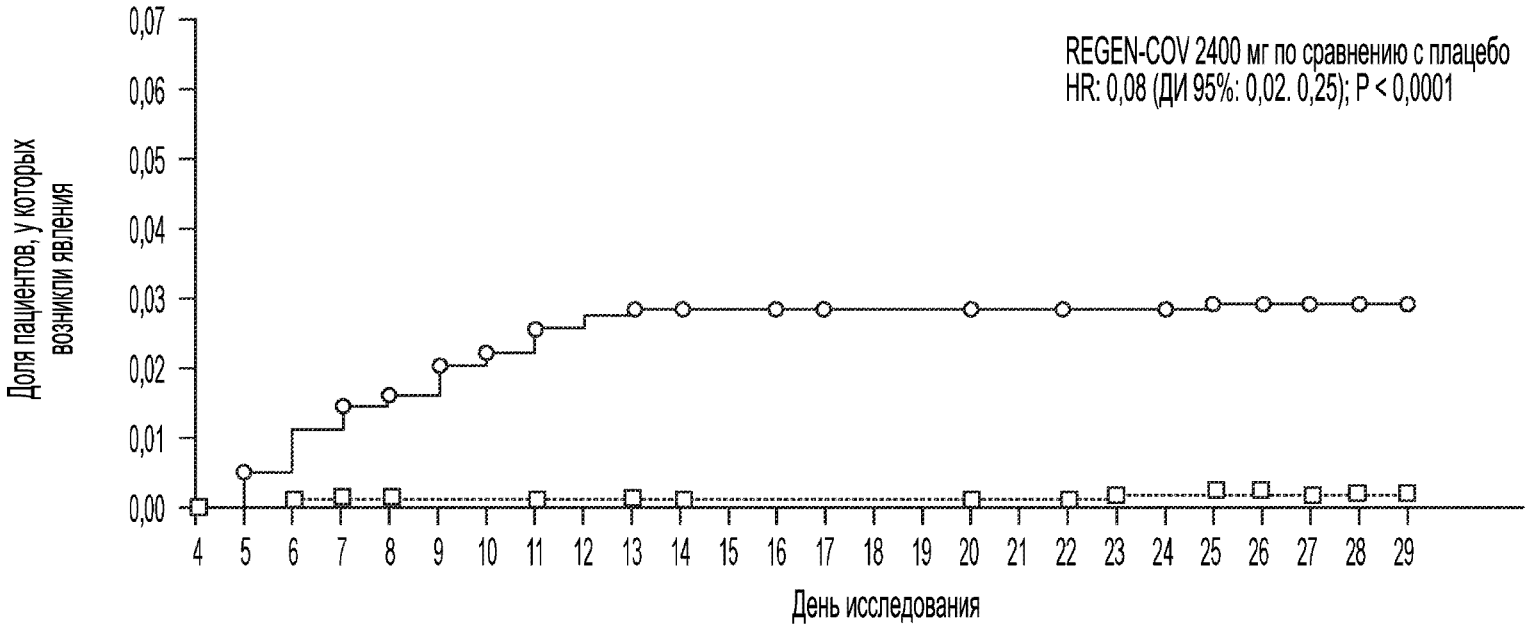
Госпитализация в связи с COVID-19 или смерть от всех причин — с дня 4 до дня 29

A. Госпитализация в связи с COVID-19 или смерть от всех причин — с дня 4 до дня 29 — REGEN-COV 1200 мг в/в однократная доза



ФИГ. 84A

B. Госпитализация в связи с COVID-19 или смерть от всех причин — с дня 4 до дня 29 — REGEN-COV 2400 мг в/в однократная доза



Плацебо по сравнению с 2400 мг	1316	1315	1306	1298	1291	1282	1279	1275	1267	1265	1263	1260	1260	1259	1258	1258	1258	1257	1257	1242	1242	1241	1238	1211	1170	1052
REGEN-COV 2400 мг в/в	1336	1335	1334	1332	1330	1329	1329	1329	1327	1327	1326	1324	1324	1324	1324	1324	1324	1323	1323	1216	1314	1314	1312	1292	1247	1113

ДИ — доверительный интервал, HR — отношение рисков; в/в — внутривенно.

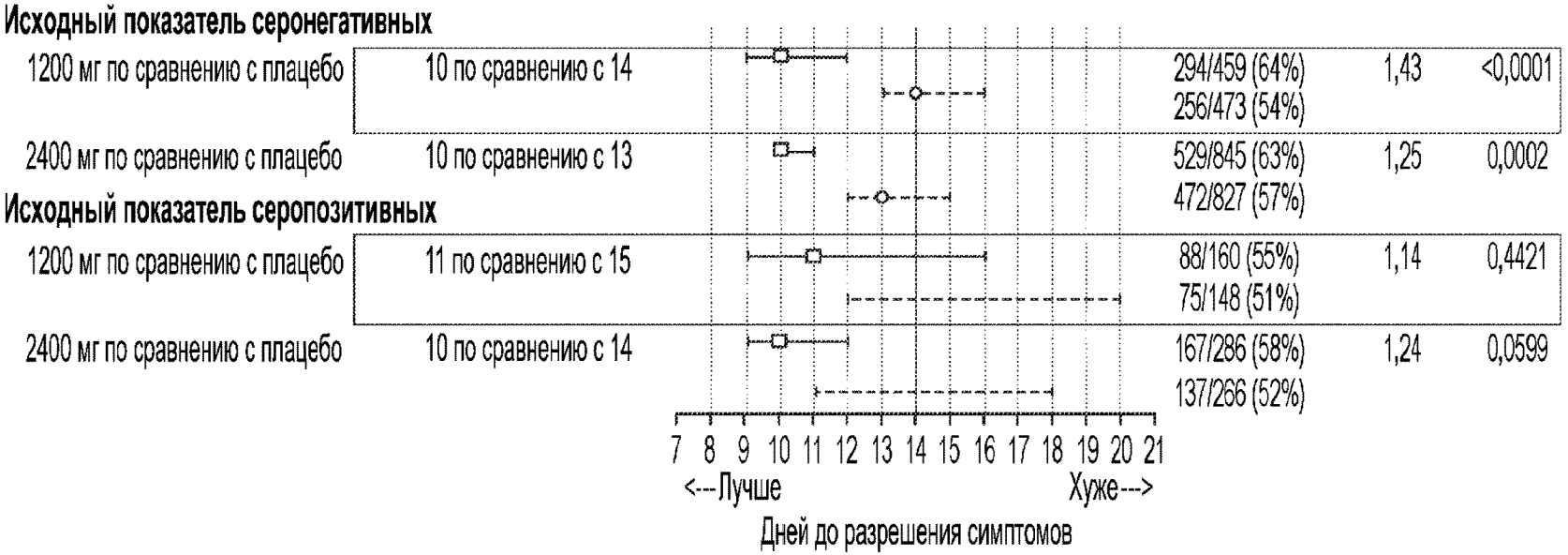
ФИГ. 84B

Форест-диаграмма: Время до разрешения симптомов

Время до разрешения симптомов у амбулаторных пациентов с 1 или более факторами риска развития тяжелых форм Covid-19 в фазе 3 исследования COV-2067

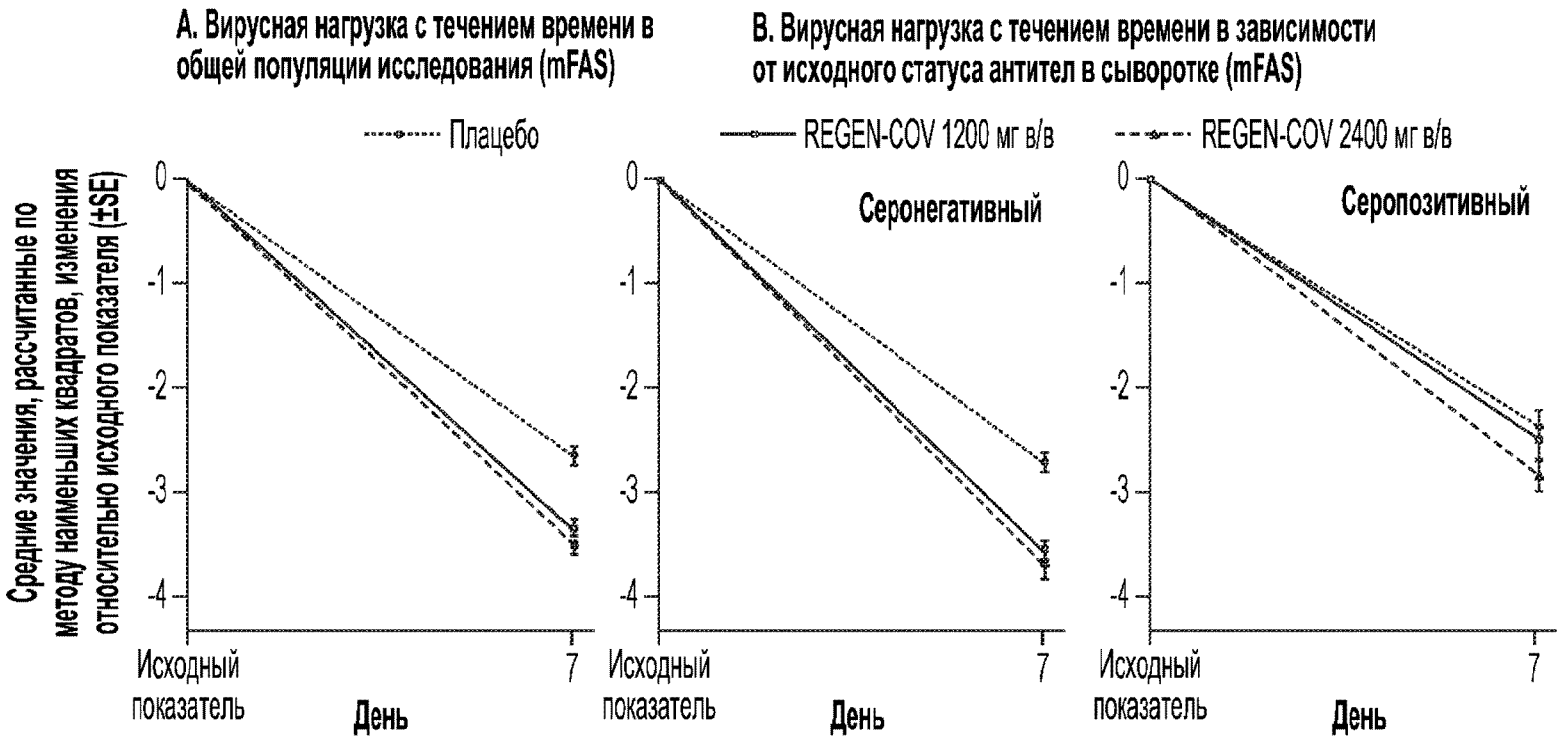
Сравнение	R10933 + R10987 по сравнению с плацебо Медианное значение (дней)	Медианное значение (ДИ 95%)	Явления/N (%)	Отношение рисков	P
		R10933+R10967 ○ Плацебо			
mFAS					
1200 мг по сравнению с плацебо	10 по сравнению с 14		410/673 (61%) 368/680 (54%)	1,31	0,0001
2400 мг по сравнению с плацебо	10 по сравнению с 14		753/1214 (62%) 674/1197 (56%)	1,26	<0,0001
Исходная вирусная нагрузка > 10^6 копий/мл					
1200 мг по сравнению с плацебо	11 по сравнению с 15		278/443 (63%) 229/427 (54%)	1,44	<0,0001
2400 мг по сравнению с плацебо	11 по сравнению с 15		520/826 (63%) 430/778 (55%)	1,34	<0,0001
Исходный показатель вирусной нагрузки <= 10^6 копий/мл					
1200 мг по сравнению с плацебо	10 по сравнению с 12		131/228 (57%) 138/249 (55%)	1,10	0,3784
2400 мг по сравнению с плацебо	10 по сравнению с 12		232/386 (60%) 241/413 (58%)	1,12	0,2125

ФИГ. 85



ФИГ. 85 (продолжение)

Вирусологическая эффективность — измененная часть фазы 3

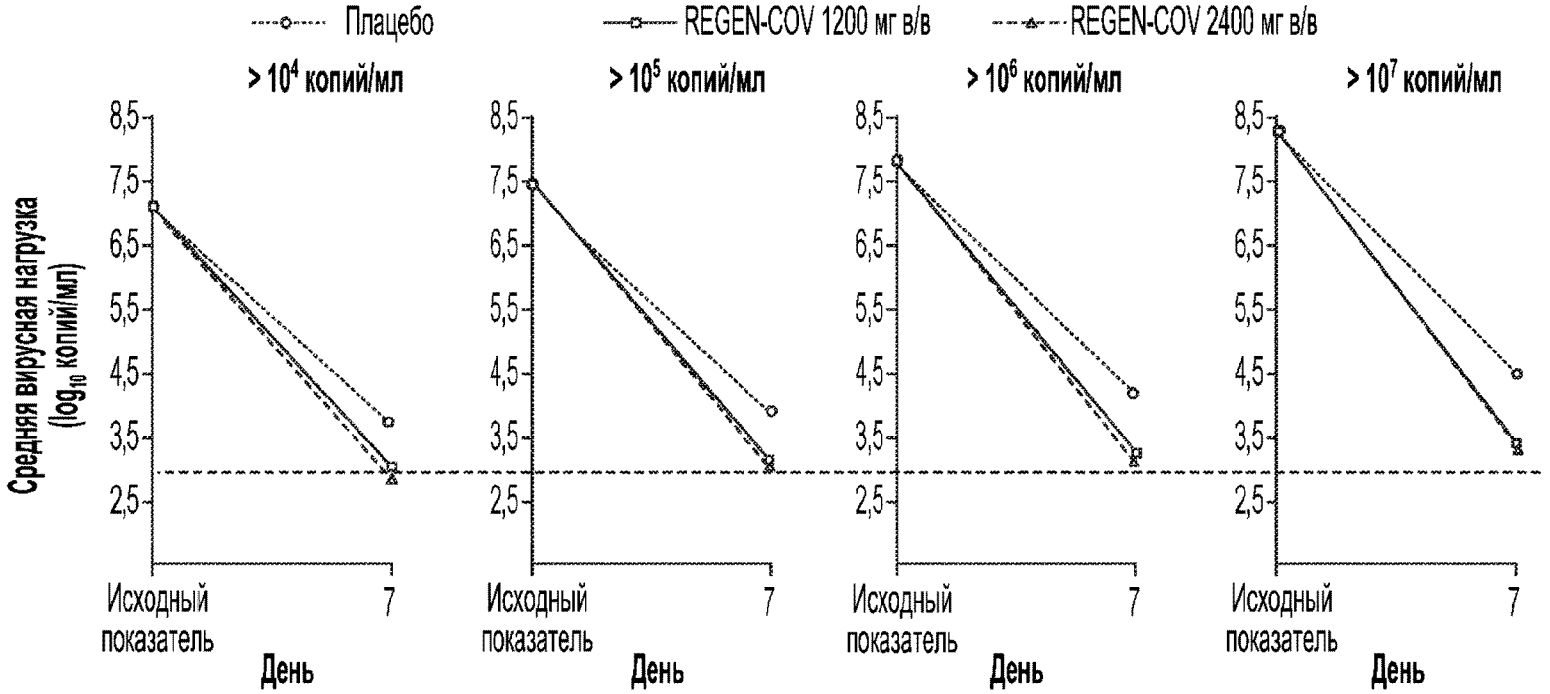


Плацебо	744	699	517	484	162	154
REGEN-COV 1200 мг в/в	734	691	498	476	177	162
REGEN-COV 2400 мг в/в	736	701	524	498	159	154

ФИГ. 86A

ФИГ. 86B

C. Вирусная нагрузка с течением времени в зависимости от категории исходного показателя вирусной нагрузки (mFAS)*



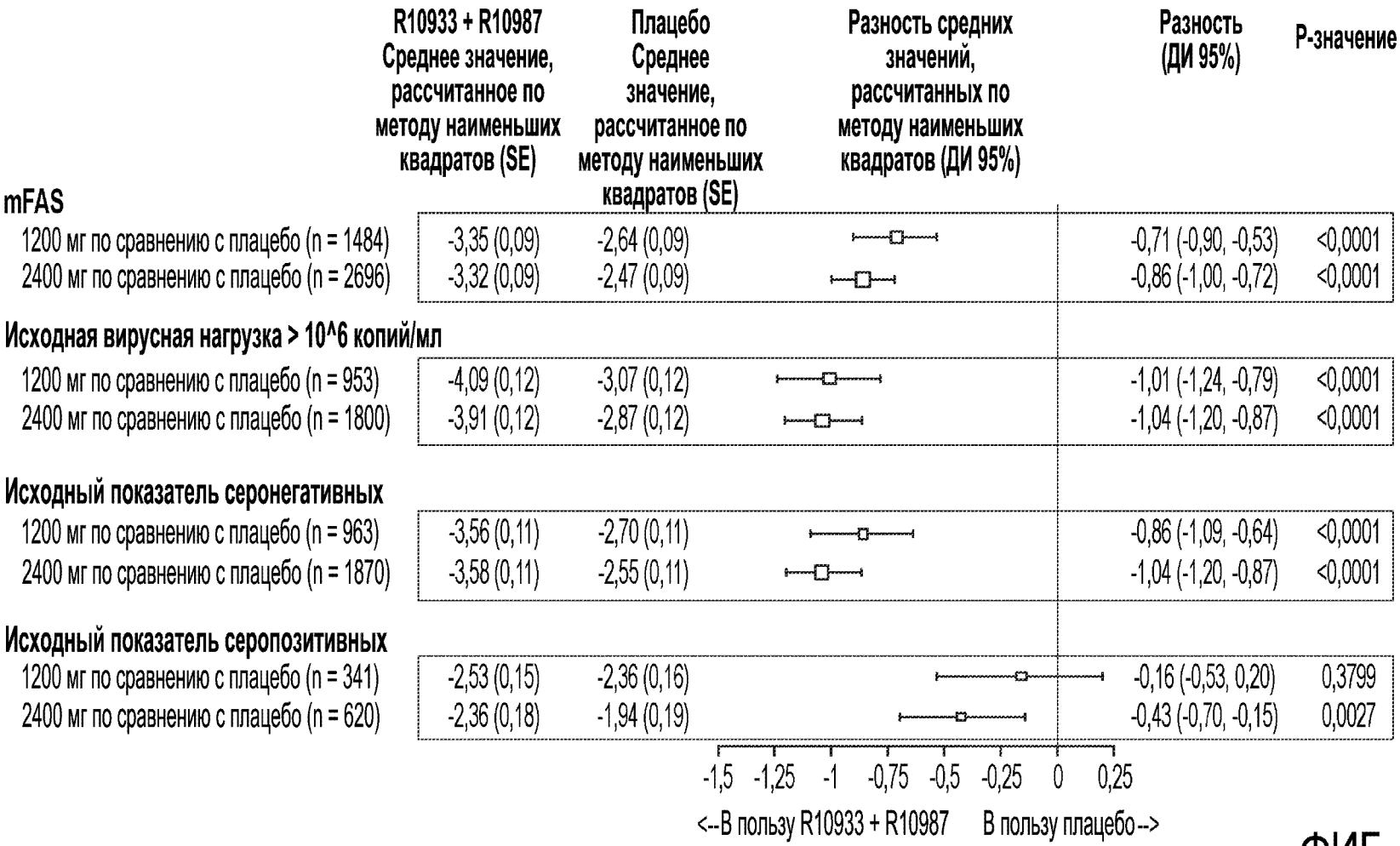
Плацебо	667	621	594	551	471	435	346	318
REGEN-COV 1200 мг в/в	661	620	573	537	482	451	363	345
REGEN-COV 2400 мг в/в	681	646	591	561	499	472	375	357

*** Нижний предел обнаружения (пунктирная линия) составляет 714 копий на миллилитр (2,85 log10 копий на миллилитр).**
mFAS — модифицированная группа полного анализа; в/в — внутривенно, SE — стандартная ошибка.

ФИГ. 86C

Форест-диаграмма: Вирусологическая эффективность — измененная часть фазы 3

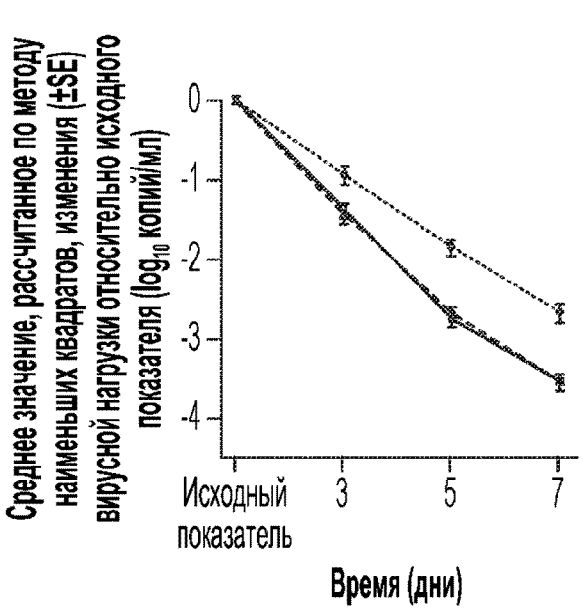
Изменение вирусной нагрузки относительно исходного показателя (log10 копий/мл) на день 7 у амбулаторных пациентов с 1 или более факторами риска развития тяжелых форм COVID-19 в фазе 3 исследования COV-2067



ФИГ. 87

Вирусологическая эффективность — исходная часть фазы 3

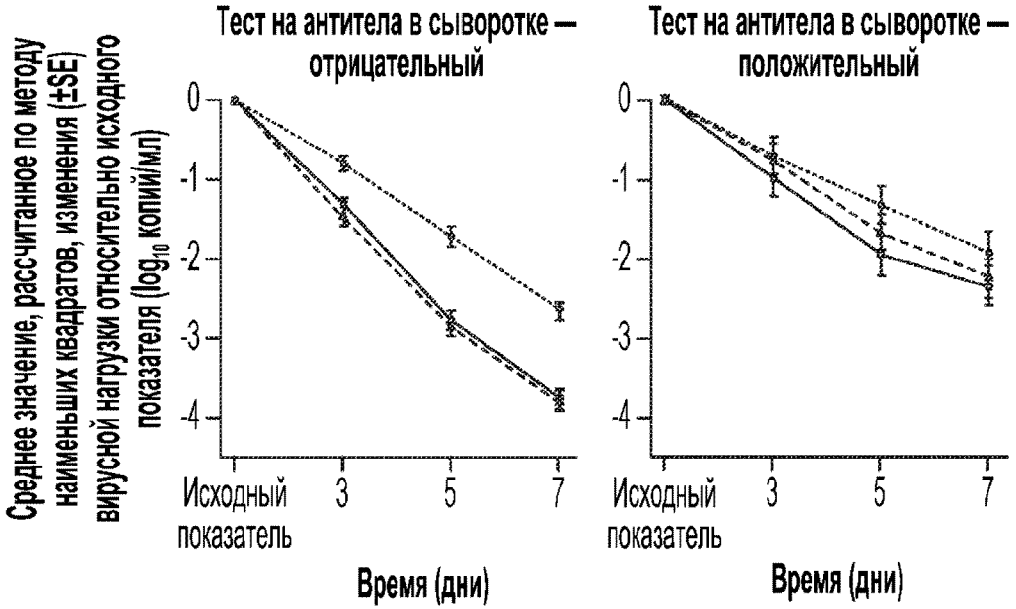
A. Вирусная нагрузка с течением времени в общей популяции исследования (mFAS)



Кол-во подверженных риску:				
Плацебо	589	539	520	535
REGEN-COV 2400 мг в/в	617	575	554	576
REGEN-COV 8000 мг в/в	625	565	556	580

ФИГ. 88A

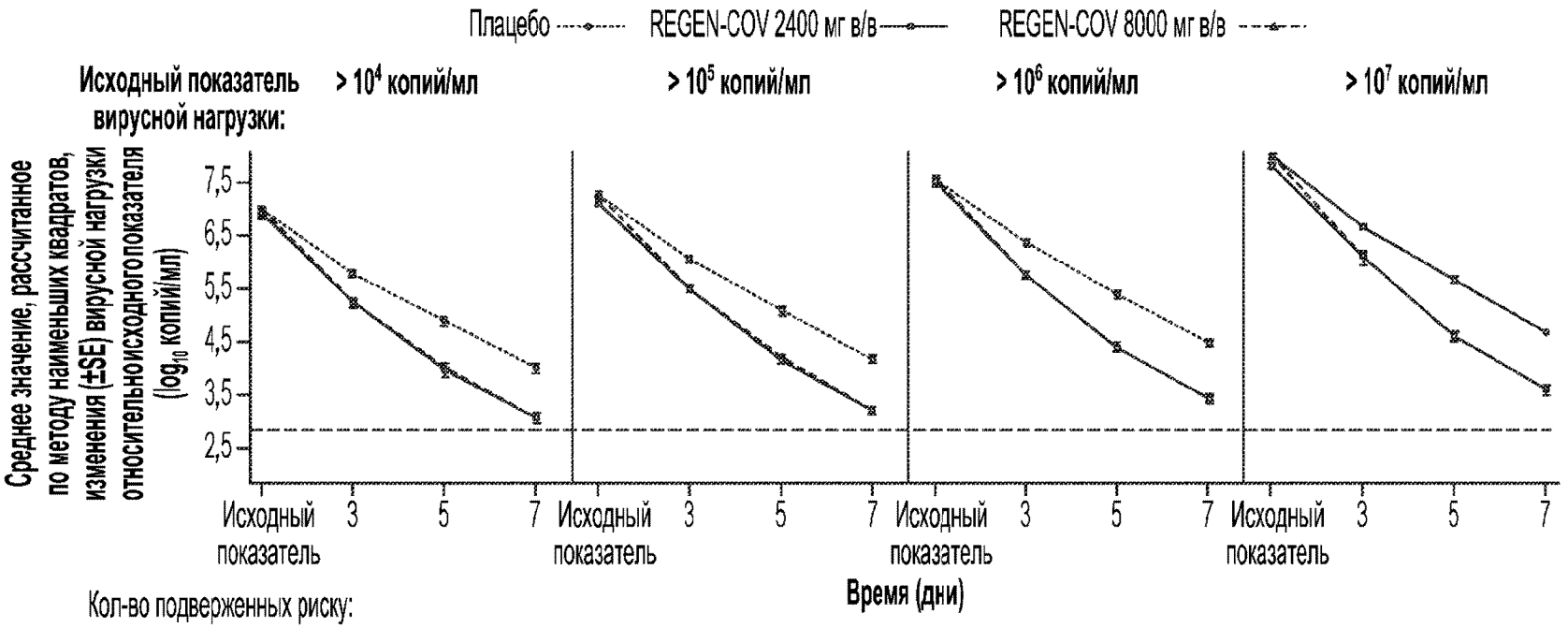
B. Вирусная нагрузка с течением времени в зависимости от исходного статуса антител в сыворотке (mFAS)



Кол-во подверженных риску:								
Плацебо	409	367	356	371	133	123	118	121
REGEN-COV 2400 мг в/в	416	383	377	386	163	158	144	155
REGEN-COV 8000 мг в/в	412	373	367	385	162	147	144	149

ФИГ. 88B

C. Вирусная нагрузка с течением времени в зависимости от категории исходного показателя вирусной нагрузки (mFAS)*



Кол-во подверженных риску:																
Плацебо	538	488	469	484	483	434	419	434	405	364	352	365	303	269	260	273
REGEN-COV 2400 мг в/в	567	525	505	527	511	471	454	473	425	390	381	394	305	275	275	285
REGEN-COV 8000 мг в/в	566	511	504	524	506	455	448	469	428	386	382	396	313	285	282	290

*** Нижний предел обнаружения (пунктирная линия) составляет 714 копий на миллилитр (2,85 log10 копий на миллилитр).**
mFAS — модифицированная группа полного анализа; в/в — внутривенно, SE — стандартная ошибка.

ФИГ. 88C

Порядок проведения первичного иерархического анализа в фазе 3

Анализ основного конечного показателя (доля пациентов с ≥ 1 госпитализацией в связи с COVID-19 или смертью от всех причин на день 29) и ключевые вторичные конечные показатели (время до разрешения симптома) будут проводиться при общем α = 0,05. Конечные показатели будут протестированы в соответствии с их иерархией в следующем порядке с учетом промежуточного анализа:

Номер в иерархии	Описание
1	Доля пациентов с ≥ 1 госпитализацией по поводу COVID-19 или смертью от всех причин на день 29 в mFAS для группы, принимающей REGEN-COV 2400 мг, по сравнению с группой плацебо
2	Доля пациентов с ≥ 1 госпитализацией по поводу COVID-19 или смертью от всех причин на день 29 в mFAS для группы, принимающей REGEN-COV 1200 мг, по сравнению с группой плацебо
3	Доля пациентов с ≥ 1 госпитализацией по поводу COVID-19 или смертью от всех причин на день 29 у пациентов в mFAS с исходным показателем вирусной нагрузки > 10^6 копий/мл для группы, принимающей REGEN-COV 2400 мг, по сравнению с группой плацебо
4	Доля пациентов с ≥ 1 госпитализацией по поводу COVID-19 или смертью от всех причин на день 29 в mFAS у пациентов, которые были серонегативными на исходном уровне, для группы, принимающей REGENCOV 2400 мг, по сравнению с группой плацебо
5	Доля пациентов с ≥ 1 госпитализацией по поводу COVID-19 или смертью от всех причин на день 29 у пациентов в mFAS с исходным показателем вирусной нагрузки 10^6 копий/мл для группы, принимающей REGEN-COV 1200 мг, по сравнению с группой плацебо
6	Доля пациентов с ≥ 1 госпитализацией по поводу COVID-19 или смертью от всех причин на день 29 в mFAS у пациентов, которые были серонегативными на исходном уровне, для группы, принимающей REGENCOV 1200 мг, по сравнению с группой плацебо
7	Доля пациентов с ≥ 1 госпитализацией по поводу COVID-19 или смертью от всех причин с дня 4 по день 29 в mFAS для группы, принимающей REGEN-COV 2400 мг, по сравнению с группой плацебо
8	Доля пациентов с ≥ 1 госпитализацией по поводу COVID-19 или смертью от всех причин с дня 4 по день 29 в mFAS для группы, принимающей REGEN-COV 1200 мг, по сравнению с группой плацебо
9	Время до разрешения симптомов COVID-19 в mFAS для группы, принимающей REGEN-COV 2400 мг, по сравнению с группой плацебо
10	Время до разрешения симптомов COVID-19 в mFAS для группы, принимающей REGEN-COV 1200 мг, по сравнению с группой плацебо

mFAS — модифицированная группа полного анализа.

ФИГ. 89

Определенные протоколом факторы риска развития тяжелых форм Covid-19 (mFAS)

Фактор риска, определенный протоколом — кол-во (%)¶	**Плацебо (n = 1341)**	**REGEN-COV 1200 мг (n = 736)**	**REGEN-COV 2400 мг (n = 1355)**	**REGEN-COV 8000 мг (n = 625)**	**Всего (n = 4057)**
Возраст ≥ 50 лет	678 (50,6)	357 (48,5)	715 (52,8)	351 (56,2)	2101 (51,8)
Ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м^2)	772 (57,6)	410 (55,7)	787 (58,1)	384 (61,4)	2353 (58,0)
Сердечно-сосудистое заболевание, включая гипертензию	473 (35,3)	282 (38,3)	520 (38,4)	196 (31,4)	1471 (36,3)
Хроническое заболевание легких, включая астму	219 (16,3)	139 (18,9)	216 (15,9)	92 (14,7)	666 (16,4)
Сахарный диабет 1 или 2 типа	210 (15,7)	94 (12,8)	202 (14,9)	97 (15,5)	603 (14,9)
Хроническое заболевание почек, включая получение диализа	9 (0,7)	8 (1,1)	19 (1,4)	9 (1,4)	45 (1,1)
Хроническое заболевание печени	8 (0,6)	3 (0,4)	14 (1,0)	11 (1,8)	36 (0,9)
Иммунная недостаточность*	34 (2,5)	24 (3,3)	46 (3,4)	16 (2,6)	120 (3,0)

ИМТ — индекс массы тела; mFAS — модифицированная группа полного анализа.

* Наиболее распространенными иммуносупрессивными состояниями были ревматоидный артрит, ВИЧ/СПИД и системная красная волчанка; наиболее распространенными иммуносупрессивными лекарственными средствами были гидрохлорохин, антиметаболиты и ингибиторы ФНО.

ФИГ. 90

Демографические и исходные медицинские характеристики (mFAS) — 8000 мг REGEN-COV

Характеристика*	**REGEN-COV 8000 мг (n = 625)**	**Плацебо (800 мг) (одновременно) (n = 593)**
Демографические характеристики		
Медианный возраст (IQR) — лет	51,0 (40,0-59,0)	50,0 (39,0-58,0)
Исходная возрастная категория — кол-во (%)		
Возраст ≥ 50 лет	351 (56,2)	322 (54,3)
Возраст ≥ 65 лет	97 (15,5)	56 (9,4)
Мужчины — кол-во (%)	324 (51,8)	281 (47,4)
Этническая группа: испанцы или латиноамериканцы — кол-во (%)†	177 (28,3)	176 (29,7)
Раса — кол-во (%) †		
Европеоиды	534 (85,4)	525 (88,5)
Темнокожие или афроамериканцы	33 (5,3)	28 (4,7)
Азиаты	26 (4,2)	20 (3,4)
Американские индейцы или аборигены Аляски	3 (0,5)	3 (0,5)
Неизвестно	15 (2,4)	6 (1,0)
Не сообщено	14 (2,2)	11 (1,9)
Медианная масса тела (IQR) — кг	89,85 (76,20-106,60)	88,50 (75,00-104,00)

ФИГ. 91

Индекс массы тела‡	31,90±7,229	31,35±6,846
Ожирение — кол-во (%)§	384 (61,4)	345 (58,2)
По меньшей мере один фактор риска развития тяжелых форм Covid-19 — кол-во (%)¶	625 (100)	593 (100)
Медицинские/клинические характеристики		
Положительный исходный качественный тест RT-PCR — кол-во (%)	625 (100)	589 (99,3)
Исходный показатель вирусной нагрузки в мазках из носоглотки (исходные значения)		
Кол-во пациентов	625	589
Средняя вирусная нагрузка — (10^6) копий/мл	170,03 ± 555,7	194,01 ± 628,9
Медианная вирусная нагрузка — (10^6) копий/мл	10,10 (0–6090)	11,20 (0–6780)
Исходный показатель вирусной нагрузки в мазках из носоглотки (по шкале log_{10})		
Кол-во пациентов	625	589
Средняя вирусная нагрузка (диапазон) — log_{10} копии/мл	6,64 ± 1,671	6,70 ± 1,664
Средняя вирусная нагрузка — log_{10} копий/мл	7,00 (2,6–9,8)	7,05 (2,6–9,8)
Исходный уровень С-реактивного белка в сыворотке		
Кол-во пациентов	544	519
Средний уровень — мг/л	14,206 ± 28,0260	12,794 ± 23,9368
Медианный уровень (диапазон) — мг/л	5,065 (0,18–228,07)	5,020 (0,10–242,73)

ФИГ. 91 (продолжение)

Исходный статус антител в сыворотке — кол-во (%)		
Отрицательная	412 (65,9)	411 (69,3)
Положительная	162 (25,9)	133 (22,4)
Другие	51 (8,2)	49 (8,3)
Среднее время от наступления симптома до рандомизации (IQR) — дни	3,0 (2—5)	3,0 (2—5)

*Значения со знаком плюс/минус представляют собой средние значения ± стандартное отклонение (CO). Процентные доли могут в сумме не составлять 100 из-за округления. IQR обозначает межквартильный диапазон, RT-PCR — полимеразную цепную реакцию с обратной транскриптазой, а CO — стандартное отклонение.

†Раса и этническая группа записывались со слов пациентов.

‡ Индекс массы тела — это масса в килограммах, деленная на рост (в метрах) в квадрате.

§ Ожирение определяется как индекс массы тела, превышающий или равный 30

¶ Примеры факторов риска для госпитализации включают: возраст более 50 лет, ожирение, сердечно-сосудистое заболевание (включая гипертензию), хроническое заболевание легких (включая астму), хроническое метаболическое заболевание (включая диабет), хроническое заболевание почек (включая получение диализа), хроническое заболевание печени и иммунная недостаточность (иммуносупрессия или прием иммуносупрессантов).

ФИГ. 91 (продолжение)

Доля в группе плацебо пациентов с ≥ 1 госпитализацией в связи с Covid-19 или смертью от всех причин в зависимости от категории исходного показателя вирусной нагрузки

Конечный показатель	Плацебо (одновременно с REGEN-COV 2400 мг)	Плацебо (одновременно с REGEN-COV 1200 мг)
Доля пациентов с ≥ 1 госпитализацией в связи с Covid-19 или смертью от всех причин		
Категория исходного показателя вирусной нагрузки: высокая вирусная нагрузка (> 10^6 копий/мл)		
Кол-во пациентов	876	471
Пациенты с явлением в течение 29 дней — кол-во (%)	55 (6,3)	20 (4,2)
Категория исходного показателя вирусной нагрузки: низкая вирусная нагрузка (≤ 10^6 копий/мл)		
Кол-во пациентов	457	273
Пациенты с явлением в течение 29 дней — кол-во (%)	6 (1,3)	4 (1,5)

ФИГ. 92

Вирусная нагрузка в группе плацебо с разбивкой на категории: с госпитализацией или смертью и без госпитализации или смерти, а также в зависимости от исходного статуса антител в сыворотке

Исходный статус антител в сыворотке:	Госпитализация в связи с Covid-19 или смерть	Исходный показатель вирусной нагрузки SARS-CoV-2 (log_{10} копий/мл) (среднее ± СО)	Вирусная нагрузка SARS-CoV-2 на день 7 (log_{10} копий/мл) (среднее ± СО)
Все			
n=1272	Нет	6,62 ± 1,77	3,60 ± 2,13
n=61	Да	7,54 ± 1,18	5,36 ± 1,35
Отрицательная			
n=877	Нет	7,16 ± 1,49	4,03 ± 2,01
n=48	Да	7,61 ± 1,09	5,41 ± 1,36
Положительная			
n=283	Нет	5,04 ± 1,62	2,46 ± 2,04
n=12	Да	7,06 ± 1,35	5,08 ± 1,39

СО — стандартное отклонение.

ФИГ. 93

Доля пациентов с ≥ 1 госпитализацией в связи с Covid-19 или смертью от всех причин

Конечный показатель	REGEN-COV 2400 мг (n = 1355)	Плацебо (2400 мг) (одновременно) (n = 1341)	REGEN-COV 1200 мг (n = 736)	Плацебо (1200 мг) (одновременно) (n = 748)
Proporción de pacientes con ≥1 hospitalización relacionada con el Covid-19 o muerte por cualquier causa				
Пациенты с явлением в течение 29 дней — кол-во (%)	18 (1,3)	62 (4,6)	7 (1,0)	24 (3,2)
Относительное снижение риска по сравнению с плацебо — процентные пункты	71,3		70,4	
ДИ 95%†	51,7, 82,9		31,6, 87,1	
Доля пациентов с госпитализацией				
Пациенты с явлением в течение 29 дней — кол-во (%)	17 (1,3)	59 (4,4)	6 (0,8)	23 (3,1)
Относительное снижение риска по сравнению с плацебо — процентные пункты	71,5		73,5	
ДИ 95%†	51,3, 83,3		35,3, 89,1	
Доля пациентов со смертью от всех причин				
Пациенты с явлением в течение 29 дней — кол-во (%)	1 (<0,1)	3 (0,2)	1 (0,1)	1 (0,1)
Относительное снижение риска по сравнению с плацебо — процентные пункты	67,0		-1,6	
ДИ 95%†	-216,7, 96,6		-1522, 93,6	

ДИ — доверительный интервал.

† ДИ 95% — для определения использовали метод Фаррингтона — Маннинга.

ФИГ. 94

Доля пациентов с ≥ 1 MAV в связи с Covid-19 или смертью от всех причин

Конечный показатель*	REGEN-COV 2400 мг (n = 1355)	Плацебо (2400 мг) (одновременно) (n = 1341)	REGEN-COV 1200 мг (n = 736)	Плацебо (1200 мг) (одновременно) (n = 748)
Доля пациентов с ≥ 1 MAV в связи с Covid-19 или смертью от всех причин				
Пациенты с явлением в течение 29 дней — кол-во (%)	43 (3,2)	109 (8,1)	20 (2,7%)	51 (6,8)
Относительное снижение риска по сравнению с плацебо — процентные пункты	61,0		60,1	
ДИ 95%†	44,9, 72,3		33,8, 76,0	
Доля пациентов с госпитализацией				
Пациенты с явлением в течение 29 дней — кол-во (%)	17 (1,3)	59 (4,4)	6 (0,8)	23 (3,1)
Относительное снижение риска по сравнению с плацебо — процентные пункты	71,5		73,5	
ДИ 95%†	51,3, 83,3		35,3, 89,1	
Доля пациентов, посетивших отделение неотложной помощи				
Пациенты с явлением в течение 29 дней — кол-во (%)	9 (0,7)	16 (1,2)	2 (0,3)	10 (1,3)
Относительное снижение риска по сравнению с плацебо — процентные пункты	44,3		79,7	
ДИ 95%†	-25,5, 75,3		7,5, 95,5	
Доля пациентов, посетивших отделение скорой помощи				
Пациенты с явлением в течение 29 дней — кол-во (%)	3 (0,2)	7 (0,5)	1 (0,1)	5 (0,7)
Относительное снижение риска по сравнению с плацебо — процентные пункты	57,6		79,7	
ДИ 95%†	-63,7, 89,0		-73,6, 97,6	

ФИГ. 95

Доля пациентов, посетивших кабинет врача/сеанс телемедицины				
Пациенты с явлением в течение 29 дней — кол-во (%)	13 (1,0)	24 (1,8)	10 (1,4)	12 (1,6)
Относительное снижение риска по сравнению с плацебо — процентные пункты	46,4		15,3	
ДИ 95%†	-4,8, 72,6		-94,8, 63,2	
Доля пациентов со смертью от всех причин				
Пациенты с явлением в течение 29 дней — кол-во (%)	1 (<0,1)	3 (0,2)	1 (0,1)	1 (0,1)
Относительное снижение риска по сравнению с плацебо — процентные пункты	67,0		-1,6	
ДИ 95%†	-216,7, 96,6		-1522, 93,6	

ДИ — доверительный интервал; MAV — непосредственное обращение за медицинской помощью.

* Для пациентов с явлениями множества типов учитывали только явление наихудшего уровня из перечисленных далее, в порядке убывания: смерть от всех причин, госпитализация, неотложная помощь, скорая помощь, посещение кабинета врача/сеанс телемедицины.

* ДИ 95% — для определения использовали метод Фаррингтона — Маннинга.

ФИГ. 95 (продолжение)

Исходы госпитализации: продолжительность пребывания, блок ICU и искусственная вентиляция легких

Конечный показатель	REGEN-COV 2400 мг (n = 1355)	Плацебо (2400 мг) (одновременно) (n = 1341)	REGEN-COV 1200 мг (n = 736)	Плацебо (1200 мг) (одновременно) (n = 748)
Дни госпитализации в связи с COVID-19 на одного пациента				
Кол-во пациентов	18	62	7	24
Среднее (CO)	8,6 ± 7,07	10,0 ± 7,16	7,0 ± 8,04	8,4 ± 6,74
Медиан. (IQR)	6,0 (3,0–11,0)	7,0 (5,0–13,0)	4,0 (3,0–6,0)	5,5 (4,0–10,5)
Доля пациентов, поступивших в блок ICU				
Пациенты с явлением в течение 29 дней — кол-во (%)	6 (0,4)	18 (1,3)	3 (0,4)	7 (0,9)
Относительное снижение риска по сравнению с плацебо — процентные пункты	67,0		56,4	
ДИ 95%*	17,2, 86,9		-67,8, 88,7	
Доля пациентов, которым потребовалась искусственная вентиляции легких				
Пациенты с явлением в течение 29 дней — кол-во (%)	1 (<0,1)	6 (0,4)	1 (0,1)	2 (0,3)
Относительное снижение риска по сравнению с плацебо — процентные пункты	83,5		49,2	
ДИ 95%*	-36,8, 98,0		-459,2, 95,4	

ДИ — доверительный интервал; ICU — блок интенсивной терапии, IQR — межквартильный диапазон, CO — стандартное отклонение.

* ДИ 95% — для определения использовали метод Фаррингтона — Маннинга.

ФИГ. 96

Доля пациентов с ≥ 1 госпитализацией в связи с Covid-19, посещением отделения неотложной помощи или смертью от всех причин

Конечный показатель	REGEN-COV 2400 мг (n = 1355)	Плацебо (2400 мг) (одновременно) (n = 1341)	REGEN-COV 1200 мг (n = 736)	Плацебо (1200 мг) (одновременно) (n = 748)
Доля пациентов, у которых возникли явления				
Пациенты с явлением в течение 29 дней — кол-во (%)	27 (2,0)	78 (5,8)	9 (1,2)	34 (4,5)
Относительное снижение риска по сравнению с плацебо — процентные пункты	65,7		73,1	
ДИ 95%*	47,3, 77,7		44,3, 87,0	

ДИ — доверительный интервал.

* ДИ 95% — для определения использовали метод Фаррингтона — Маннинга.

ФИГ. 97

Доля пациентов с ≥ 1 госпитализацией в связи с Covid-19 или смертью от всех причин — 8000 мг REGEN- COV

Конечный показатель	REGEN-COV 8000 мг (n = 625)	Плацебо (8000 мг) (одновременно) (n = 593)
Доля пациентов с ≥ 1 госпитализацией в связи с Covid-19 или смертью от всех причин		
Пациенты с явлением в течение 29 дней — кол-во (%)	13 (2,1)	38 (6,4)
Относительное снижение риска по сравнению с плацебо — процентные пункты	67,5	
ДИ 95%†	39,7, 82,5	
Доля пациентов с госпитализацией		
Пациенты с явлением в течение 29 дней — кол-во (%)	13 (2,1)	36 (6,1)
Относительное снижение риска по сравнению с плацебо — процентные пункты	65,7	
ДИ 95%†	36,0, 81,6	
Доля пациентов со смертью от всех причин		
Пациенты с явлением в течение 29 дней — кол-во (%)	0	2 (0,3)
Относительное снижение риска по сравнению с плацебо — процентные пункты	100,0	
ДИ 95%†	н/п	

ДИ — доверительный интервал.

† ДИ 95% — для определения использовали метод Фаррингтона — Маннинга.

ФИГ. 98

Доля пациентов с ≥ 1 MAV в связи с Covid-19 или смертью от всех причин — 8000 мг REGEN- COV

Конечный показатель*	REGEN-COV 8000 мг (n = 625)	Плацебо (8000 мг) (одновременно) (n = 593)
Доля пациентов с ≥ 1 MAV в связи с Covid-19 или смертью от всех причин		
Пациенты с явлением в течение 29 дней — кол-во (%)	26 (4,2)	58 (9,8)
Относительное снижение риска по сравнению с плацебо — процентные пункты	57,5	
ДИ 95%†	33,4, 72,8	
Доля пациентов с госпитализацией		
Пациенты с явлением в течение 29 дней — кол-во (%)	13 (2,1)	36 (6,1)
Относительное снижение риска по сравнению с плацебо — процентные пункты	65,7	
ДИ 95%†	36,0, 81,6	
Доля пациентов, посетивших отделение неотложной помощи		
Пациенты с явлением в течение 29 дней — кол-во (%)	3 (0,5)	6 (1,0)
Относительное снижение риска по сравнению с плацебо — процентные пункты	52,6	
ДИ 95%†	-88,8, 88,1	
Доля пациентов, посетивших отделение скорой помощи		
Пациенты с явлением в течение 29 дней — кол-во (%)	2 (0,3)	2 (0,3)
Относительное снижение риска по сравнению с плацебо — процентные пункты	5,1	
ДИ 95%†	-571,4, 86,6	

ФИГ. 99

Доля пациентов, посетивших кабинет врача/сеанс телемедицины		
Пациенты с явлением в течение 29 дней — кол-во (%)	8 (1,3)	12 (2,0)
Относительное снижение риска по сравнению с плацебо — процентные пункты	36,7	
ДИ 95%†	-53,6, 74,0	
Доля пациентов со смертью от всех причин		
Пациенты с явлением в течение 29 дней — кол-во (%)	0	2 (0,3)
Относительное снижение риска по сравнению с плацебо — процентные пункты	100,0	
ДИ 95%†	н/п	

ДИ — доверительный интервал; MAV — непосредственное обращение за медицинской помощью.

* Для пациентов с явлениями множества типов учитывали только явление наихудшего уровня из перечисленных далее, в порядке убывания: смерть от всех причин, госпитализация, неотложная помощь, скорая помощь, посещение кабинета врача/сеанс телемедицины.

† ДИ 95% — для определения использовали метод Фаррингтона — Маннинга.

ФИГ. 99 (продолжение)

Связанные с лечением нежелательные явления, приведшие к смерти

Класс систем и органов Предпочтительный термин	**Плацебо** **(n = 1476)**	**REGEN-COV** **1200 мг в/в (n = 827)**	**REGEN-COV** **2400 мг в/в (n = 1512)**	**REGEN-COV** **8000 мг в/в (n = 689)**	**Всего** **(n = 4504)**
кол-во пациентов (проценты)					
Количество пациентов из группы лечения с по меньшей мере одним нежелательным явлением, приведшим к смерти					
ВПЛНЯ, приведшее к смерти	5 (0,3)	1 (0,1)	1 (<0,1)	0	7 (0,2)
Связанное с лечением нежелательное явление, приведшее к смерти, в зависимости от класса систем и органов и предпочтительного термина					
Расстройства со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения					
Одышка	1 (<0,1)	0	1 (<0,1)	0	2 (<0,1)
Острое дыхательное расстройство	1 (<0,1)	0	0	0	1 (<0,1)
Гипоксия	0	1 (0,1)	0	0	1 (<0,1)
Дыхательная недостаточность	1 (<0,1)	0	0	0	1 (<0,1)
Инфекции и инвазии					
COVID-19	1 (<0,1)	0	0	0	1 (<0,1)
Пневмония, вызванная COVID-19	1 (<0,1)	0	0	0	1 (<0,1)
Пневмония	1 (<0,1)	0	0	0	1 (<0,1)
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)					
Опухолевая непроходимость	1 (<0,1)	0	0	0	1 (<0,1)

ФИГ. 100

Связанное с лечением нежелательное явление и нежелательные явления, представляющие особый интерес

Класс систем и органов Предпочтительный термин*	**Плацебо** **(n = 1843)**	**REGEN-COV** **1200 мг в/в** **(n = 827)**	**REGEN-COV** **2400 мг в/в** **(n = 1849)**	**REGEN-COV** **8000 мг в/в** **(n = 1012)**	**Всего** **(n = 5531)**
кол-во пациентов (проценты) †					
Связанные с лечением серьезные нежелательные явления в зависимости от класса систем и органов и предпочтительного термина					
Инфекции и инвазии					
COVID-19	18 (1,0%)	1 (0,1%)	5 (0,3%)	5 (0,5%)	29 (0,5%)
Пневмония, вызванная COVID-19	14 (0,8%)	2 (0,2%)	4 (0,2%)	5 (0,5%)	25 (0,5%)
Пневмония	17 (0,9%)	2 (0,2%)	3 (0,2%)	1 (<0,1%)	23 (0,4%)
Расстройства со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения					
Одышка	7 (0,4%)	0	1 (<0,1%)	1 (<0,1%)	9 (0,2%)
Гипоксия	6 (0,3%)	1 (0,1%)	1 (<0,1%)	1 (<0,1%)	9 (0,2%)
Острая дыхательная недостаточность	3 (0,2%)	0	2 (0,1%)	1 (<0,1%)	6 (0,1%)
Дыхательное расстройство	2 (0,1%)	0	0	0	2 (<0,1%)
Расстройства со стороны обмена веществ и питания					
Дегидратация	2 (0,1%)	0	0	0	2 (<0,1%)
Гипонатриемия	2 (0,1%)	0	0	0	2 (<0,1%)

ФИГ. 101

Нежелательные явления, представляющие особый интерес, в зависимости от предпочтительного термина					
COVID-19	11 (0,6%)	2 (0,2%)	4 (0,2%)	2 (0,2%)	19 (0,3%)
Одышка	9 (0,5%)	3 (0,4%)	3 (0,2%)	1 (<0,1%)	16 (0,3%)
Кашель	2 (0,1%)	3 (0,4%)	2 (0,1%)	1 (<0,1%)	8 (0,1%)
Пневмония	6 (0,3%)	2 (0,2%)	0	0	8 (0,1%)
Пневмония, вызванная COVID-19	4 (0,2%)	2 (0,2%)	0	1 (<0,1%)	7 (0,1%)
Головная боль	2 (0,1%)	2 (0,2%)	1 (<0,1%)	1 (<0,1%)	6 (0,1%)
Головокружение	1 (<0,1%)	2 (0,2%)	1 (<0,1%)	0	4 (<0,1%)
Тошнота	0	2 (0,2%)	0	1 (<0,1%)	3 (<0,1%)
Легочная гиперемия	1 (<0,1%)	0	0	2 (0,2%)	3 (<0,1%)
Заложенность носа	2 (0,1%)	0	0	0	2 (<0,1%)

* Термин включали при наличии ≥ 2 пациентов в любой из отдельных дозовых групп

† Пациента, который сообщал о 2 или более нежелательных явлениях с различными предпочтительными терминами в пределах одного и того же класса систем и органов, учитывали только один раз для этого класса систем и органов. Пациента, который сообщал о 2 или более нежелательных явлениях в пределах одного и того же предпочтительного термина, учитывали только один раз для этого термина. Пациента, который сообщал о 2 или более нежелательных явлениях с одним и тем же предпочтительным термином, учитывали только один раз для этого термина. Если у пациента возникало более одного явления, относящегося к одной и той же категории явлений, учитывали только наиболее тесно связанное явление.

ФИГ. 101 (продолжение)

Нежелательные явления, представляющие особый интерес, — пациенты, которым потребовалась медицинская помощь в медицинском учреждении

	Плацебо (n = 1476)	**REGEN-COV 1200 мг в/в (n = 827)**	**REGEN-COV 2400 мг в/в (n = 1512)**	**REGEN-COV 8000 мг в/в (n = 689)**	**Всего (n = 4504)**
	кол-во пациентов (проценты)				
Пациенты, которым потребовалась медицинская помощь в медицинском учреждении					
В связи с Covid-19	44 (3,0)	15 (1,8)	19 (1,3)	10 (1,5)	88 (2,0)
Безотносительно к Covid-19	5 (0,3)	0	7 (0,5)	0	12 (0,3)

ФИГ. 102

Среднее (CO) [N] по фармакокинетическим параметрам для REGN10933 и REGN10987 в сыворотке

Фармакокинетический параметр	REGN10933 (касиривимаб)*			REGN10987 (имдевимаб)*		
	600 мг	1200 мг	4000 мг	600 мг	1200 мг	4000 мг
C_{eoi} (мг/л)†	185 (74,5) [158]	321 (106) [553]	1049 (317) [388]	192 (78,9) [171]	321 (112) [580]	1049 (308) [400]
C_{28} (мг/л)‡	46,4 (22,5) [127]	73,2 (27,2) [609]	238 (86,1) [482]	38,3 (19,6) [127]	60,0 (22,9) [610]	192 (70,2) [469]
Расчетное $t_{1/2}$ в днях (ДИ 90%)§	28,8 (16,5, 41,1)			25,5 (17,4, 33,7)		

C —концентрация; eoi — конец инфузии; в/в — внутривенно; CO — стандартное отклонение; $t_{1/2}$ — период полужизни.

*Среднее (CO) [N], где N представляет собой число наблюдений
† Концентрация в конце инфузии (1 час)
‡ Наблюдаемая концентрация через 28 дней после введения дозы, т. е. на день 29
§ На основании двухкомпонентных популяционных фармакокинетических моделей, разработанных для касиривимаба и имдевимаба по данным примерно 3700 пациентов, полученных в различных клинических исследованиях REGEN-COV, включая это исследование (2067).
Оценки периода полужизни представляют собой значения для порций 1200 мг в/в, 2400 мг в/в и 8000 мг в/в.

ФИГ. 103