



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Świadczeń Opieki Zdrowotnej

**Przegląd doniesień naukowych dla REGN-COV2
(kasirwimab i imdewimab) w profilaktyce poekspozycyjnej oraz
leczeniu COVID-19**

Opracowanie analityczne AOTMiT

Wersja 1.3

data ukończenia 27.09.2021 r.

| HISTORIA ZMIAN DOKUMENTU | |
|-----------------------------------|--|
| WERSJA 1.0 (7.04.2021) | - |
| WERSJA 1.1 (8.06.2021) | <ul style="list-style-type: none"> ❖ Dokument został uzupełniony o analizę badania odnalezionego w ramach przeglądu aktualizacyjnego (data wyszukiwania: 1.06.2021) tj.: <ul style="list-style-type: none"> • 1 badanie RCT – Weinreich 2021a (COV-2067). ❖ Zaktualizowano zapis EUA dotyczący redukcji zalecanej dawki REGN-COV2 zgodnie z komunikatem FDA z 3.06.2021 r.. ❖ Dodano Tabela 6, podsumowującą wyniki badań pierwotnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania REGN-COV2 w leczeniu COVID-19. |
| WERSJA 1.2 (22.06.2021) | <ul style="list-style-type: none"> ❖ Dokument został uzupełniony o analizę badań odnalezionych w ramach przeglądu aktualizacyjnego (data wyszukiwania: 16.06.2021) tj.: <ul style="list-style-type: none"> • 3 RCTs – Horby 2021 (RECOVERY), O'Brien 2021a, Weinreich 2021b (COV-2067). |
| WERSJA 1.3 (27.09.2021) | <ul style="list-style-type: none"> ❖ Dokument został uzupełniony o analizę badań z randomizacją odnalezionych w ramach przeglądu aktualizacyjnego (data wyszukiwania: 20.09.2021), oceniających skuteczność i bezpieczeństwo kasirwimabu i imdewimabu (REGN-COV2) stosowanego w profilaktyce poekspozycyjnej (O'Brien 2021b) oraz w leczeniu COVID-19 (McCreary 2021). |

KLUCZOWE INFORMACJE

➤ Do przeglądu włączono:

- **badanie COV-2069** - wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, fazy 3 z randomizacją, dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa koktajlu przeciwciał REGN-COV2 (kasiriwimab + imdewimab) w:
 - **profilaktyce poekspozycyjnej (badanie COV-2069, Part A, O'Brien 2021b) z udziałem pacjentów z negatywnym wynikiem testu na obecność SARS-COV2 oraz seronegatywnych, po kontakcie z osobą zakażoną SARS-COV2 w obrębie wspólnego gospodarstwa domowego;**
 - **leczeniu pacjentów bezobjawowych (badanie COV-2069, Part B, O'Brien 2021a) z udziałem zakażonych, bezobjawowych pacjentów z kontaktu domowego z osobą zakażoną;**
- **badanie COV-2067 (Weinreich 2020, Weinreich 2021b, Weinreich 2021a)** - podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowa próba kliniczna fazy 1-3 dla porównania skuteczności i bezpieczeństwa kasiriwimabu + imdewimabu w dawce 1,2 g, 2,4 g i 8,0 g z placebo, wśród niehospitalizowanych pacjentów z potwierdzonym COVID-19;
- **badanie OPTIMISE-19 (McCreary 2021)** – adaptacyjne, platformowe, niezaślepienie badanie 3 fazy dla porównania skuteczności i profilu bezpieczeństwa 3 przeciwciał monoklonalnych – bamłaniwimab (700 mg, i.v.), bamłaniwimab + etesewimab (700 mg + 1400 mg, i.v.), kasiriwimab + imdewimab (początkowo 1200 mg + 1200 mg i.v.; następnie od 3.06.2021 r. zgodnie ze zmianą w EUA: 600 mg + 600 mg i.v. lub s.c.), wśród ambulatoryjnych pacjentów z łagodnym/umiarkowanym COVID-19, z wysokim ryzykiem progresji (wersja przeglądu 1.3);
- **badanie RECOVERY (Horby 2021)** – wieloośrodkowe, otwarte badanie platformowe z udziałem hospitalizowanych pacjentów z COVID-19, w którym skuteczność REGN-COV2 (dawka 8g, podanie dożylnie) porównywano z placebo.

➤ Na potrzeby pierwotnej wersji przeglądu (1.0) włączono również badanie **Webb 2021** – quasi-eksperymentalne, obserwacyjne, kohortowe, w ramach którego oceniano skuteczność przeciwciał (mAb) – bamłaniwimabu w monoterapii w dawce 700 mg lub kasiriwimab/imdewimab (REGN-COV2) w dawce 1,2 g/1,2 g w populacji pacjentów ambulatoryjnych; w porównaniu z kohortą kontrolną.

➤ Wyniki:

profilaktyka poekspozycyjna

- badanie COV-2069 (O'Brien 2021b) - zastosowanie kasiriwimabu i imdewimabu w podaniu podskórnym wiąże się z istotną statystycznie 81% względną redukcją ryzyka rozwoju objawowej infekcji SARS-COV-2, 66% względną redukcją ryzyka rozwoju bezobjawowej lub objawowej infekcji SARS-COV-2 oraz skróceniem czasu trwania objawów (1,2 vs 3,2 tygodnia) i czasu trwania bezobjawowej lub objawowej infekcji (1,1 vs 2,2 tygodnia);

leczenie pacjentów bezobjawowych

- badanie COV-2069 (O'Brien 2021a): wyniki wskazują na **niższą częstością występowania objawowej choroby w grupie REGN-COV2** w porównaniu z placebo (29% vs 42,3%; OR=0,54; (95% CI: 0,30; 0,97);, redukcję czasu trwania objawów u osób zakażonych (3,1 vs 3,9 tyg.), skrócenie czasu występowania wysokiej wirēmii (>4log₁₀ kopii/ml) (0,5 vs 0,8 tyg.);

leczenie pacjentów ambulatoryjnych (łagodne objawy)

- **Wyniki badania COV-2067** nie potwierdzają korzyści z zastosowania analizowanych dawek REGN-COV2 w zakresie śmiertelności. **W badaniu nie wykazano również znamiennej statystycznie różnicy w zakresie: konieczności zastosowania wentylacji mechanicznej, przeniesienia na OIT (w grupie REGN-COV2 1,2 g) oraz pilnej wizyty na izbie przyjęć (w grupie REGN-COV2 2,4 g i 8 g).** (Weinreich 2021a). **Stosowanie REGN-COV2 wiązało się natomiast z istotną redukcją hospitalizacji związanych z COVID-19 lub zgonu** (złożony, pierwszorzędowy punkt końcowy) w porównaniu z placebo.

- W badaniu Weinreich 2021b (fazy 1/2) odnotowano znamiennej redukcję ryzyka wizyty medycznej związanej z COVID-19 (hospitalizacja, wizyta na izbie przyjęć, przychodni lekarskiej, konsultacja w gabinecie lub teleporada) dla łącznej dawki REGN-COV2 względem placebo.
- W badaniu **OPTIMISE-C19 (McCreary 2021)** nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy przeciwciałami monoklonalnymi w żadnym w ocenianych punktów końcowych – czas wolny od hospitalizacji (pierwszorzędowy punkt końcowy), zgon, hospitalizacja. Autorzy badania wskazują jednak, na 91% prawdopodobieństwo niższej skuteczności bamlanivimabu w monoterapii względem terapii skojarzonej bamlanivimabu i etesevimabu oraz 94% prawdopodobieństwo niższej skuteczności względem REGN-COV2 w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego. Ze względu na liczne ograniczenia badania oraz przedwczesne jego przerwanie, wyniki badania obarczone są bardzo dużą niepewnością.

leczenie pacjentów hospitalizowanych

- RECOVERY - **nie zaobserwowano znamienych różnic w populacji ogólnej pomiędzy ramionami badania w zakresie 28-dniowej śmiertelności, istotną korzyść ze stosowania REGN-COV2 wykazano u podgrupie pacjentów seronegatywnych.** W powyższej populacji wykazano również znamiennej korzyść w zakresie wypisu ze szpitala w 28. dniu, konieczności inwazyjnej wentylacji mechanicznej lub zgonu oraz śmiertelności w populacji pacjentów niepoddawanych inwazyjnej wentylacji mechanicznej w momencie randomizacji, jednak **w populacji ogólnej nie wykazano istotnych różnic w zakresie żadnego z wymienionych punktów końcowych.** Analiza bezpieczeństwa wskazała na znamienne gorszy profil bezpieczeństwa REGN-COV2 w porównaniu z placebo w przypadku wzrostu temperatury powyżej 39°C lub o 2°C powyżej normy oraz jakiegokolwiek nagłego niedociśnienia.
- Interpretacja wyników powinna przebiegać z uwzględnieniem niepewności jakie wynikają z ograniczeń metodycznych badań m.in. typ publikacji *pre-print* (Weinreich 2021a, Weinreich 2021b, Horby 2021, O'Brien 2021a, McCreary 2021), przedstawienie wstępnych wyników (Weinreich 2020, Horby 2021), możliwość wyboru stosowanego przeciwciała monoklonalnego przez pacjenta lub lekarza (McCreary 2021), brak informacji o stosowanych terapiach oraz o odsetkach pacjentach stosujących terapie w poszczególnych grupach badania (O'Brien 2021a, McCreary 2021, Webb 2021), zmiany w dawkowaniu (Weinreich 2021a, McCreary 2021).

1. CEL

Celem opracowania jest ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa koktajlu przeciwciał REGN-COV2 (REGEN-COV, Ronapreve, kasirivimab + imdewimab) stosowanego u pacjentów z COVID-19 (ocena w zakresie ryzyka zgonu oraz innych punktów końcowych, analizowanych w badaniach pierwotnych zidentyfikowanych w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego, wraz z oceną istotności wyniku oraz poziomu wiarygodności dowodów naukowych).

2. METODYKA

Przeprowadzono przegląd systematyczny baz informacji medycznej – PubMed, EMBASE (data wyszukiwania 29.03.2021 r.). W celu odnalezienia doniesień jeszcze nieopublikowanych w ww. bazach, przeprowadzono również przegląd baz publikacji typu *pre-print* – <http://www.medrxiv.org> oraz www.researchsquare.com. W analizie wykorzystano również zasoby bazy COVID-19 (<https://covid19.aotm.gov.pl/>). W aneksie dokumentu zamieszczono strategię wyszukiwania wykorzystywaną na rzecz przeglądu.

Wyszukiwania aktualizacyjne na rzecz kolejnych wersji przeglądu przeprowadzono z uwzględnieniem baz informacji medycznej – PubMed przez Medline oraz EMBASE, odpowiednio w dniu 1.06.2021 r. (wersja 1.1), 16.06.2021 r. (wersja 1.2) oraz 20.09.2021 r. (wersja 1.3). Wykorzystano również zasoby bazy COVID-19. W celu identyfikacji doniesień jeszcze nieopublikowanych w ww. bazach, przeprowadzono również przeglądy baz publikacji typu *pre-print* – www.medrxiv.org oraz www.researchsquare.com.

Proces selekcji doniesień z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych etapach selekcji, przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA1 (Rysunek 1, Rysunek 2, Rysunek 3, Rysunek 4).

W aneksie dokumentu zamieszczono strategię wyszukiwania wykorzystywaną na rzecz przeglądu (ANEKS 2 – Proces przeglądu systematycznego

Tabela 15).

Szczegółowe kryteria włączenia badań pierwotnych i wtórnych do przeglądu zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1. Kryteria włączenia badań pierwotnych i wtórnych do przeglądu dla REGN-COV2.

| | Kryteria włączenia i wykluczenia |
|-----------------------|---|
| Populacja | Pacjenci z COVID-19 (populacja główna lub subpopulacja pacjentów) |
| Interwencja | REGN-COV2 (REGEN-COV, kasirivimab i imdewimab) |
| Komparator | Inne postępowanie terapeutyczne / zachowawcze / opieka standardowa |
| Punkt końcowy | Nie zdefiniowano – wszystkie zdefiniowane w protokołach punkty końcowe dla oceny skuteczności i profilu bezpieczeństwa |
| Rodzaj badań | <i>Wersja 1.0</i> <ul style="list-style-type: none">• Badania eksperymentalne z grupą kontrolną lub badania eksperymentalne jednoramienne;• Badania obserwacyjne z grupą kontrolną: prospective lub retrospective;• Badania obserwacyjne opisowe (<i>case studies, case series</i>) w przypadku braku dowodów naukowych o wyższym poziomie wiarygodności;• Przeglądy systematyczne z metaanalizą; Odnalezione przeglądy systematyczne zweryfikowano w zakresie rodzaju włączenia do niniejszego przeglądu pierwotne spełniające kryteria włączenia do niniejszego przeglądu systematycznego poddano szczegółowej ekstrakcji danych. <i>Wersja 1.1, 1.2, 1.3</i> <ul style="list-style-type: none">• Badania eksperymentalne z randomizacją |
| Typ publikacji | Prace opublikowane w formie pełnotekstowej |

We współpracy z Komitetem Sterującym, nadzorującym prace nad Zaleceniami w COVID-19, zaproponowano poziomy doniesień naukowych w celu określenia stopnia wiarygodności uzyskanych wyników (Tabela 3). Zastosowano również gradację wyniku badania klinicznego przy uwzględnieniu rodzaju analizowanego punktu końcowego (klinicznie istotny/zastępczy punkt końcowy) oraz wielkości efektu (wykazanie różnic istotnych statystycznie na korzyść ramienia badanego lub kontrolnego) – Tabela 2.

Tabela 2. Istotność wyniku badania pierwotnego

| |
|---|
| IS różnice na korzyść interwencji – istotny klinicznie punkt końcowy |
| IS różnice na korzyść interwencji – zastępczy punkt końcowy |
| Brak IS różnic pomiędzy ramionami badania |
| IS różnice na korzyść ramienia kontrolnego – zastępczy punkt końcowy |
| IS różnice na korzyść ramienia kontrolnego – istotny klinicznie punkt końcowy |

Tabela 3. Poziomy dowodów naukowych¹

| Poziom | Opis |
|----------|---|
| A | <ul style="list-style-type: none"> • Wyniki >1 poprawnie zaprojektowanych RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji), • Metaanaliza poprawnie zaprojektowanych RCTs, • Wyniki ≥ 1 RCT uzupełnione danymi z wysokiej jakości rejestrów; |
| B | <ul style="list-style-type: none"> • Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji) |
| C | <ul style="list-style-type: none"> • RCT z nielicznymi (≤ 2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, ograniczenia metody randomizacyjnej, zmodyfikowana analiza wyników (mITT)) |
| D | <ul style="list-style-type: none"> • Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji, • Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe, • Poprawnie zaprojektowany rejestr, • Metaanaliza wyżej wymienionych badań pierwotnych. |
| E | <ul style="list-style-type: none"> • Randomizowane lub nierandomizowane próby kliniczne z licznymi (>2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, niewłaściwa metoda randomizacyjna, brak ITT), • Badania obserwacyjne prospektywne z licznymi ograniczeniami metodycznymi, retrospektywne badania z grupą kontrolną |
| F | <ul style="list-style-type: none"> • Badania eksperymentalne bez grupy kontrolnej, badania obserwacyjne opisowe (serie przypadków) |
| G | <ul style="list-style-type: none"> • Opis przypadku |

¹ Prezentacja przyjętych poziomów wiarygodności na podstawie podejścia ACC/AHA (2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines, dostęp online: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIR.0000000000000678>.

3. WYNIKI PRZEGLĄDU

W ramach przeprowadzonego przeglądu odnaleziono następujące doniesienia naukowe dla efektywności klinicznej koktajlu przeciwciał REGN-COV2 (REGEN-COV, kasirivimab + imdevimab) w COVID-19:

- 2 badanie pierwotne:
 - Weinreich 2020² – RCT;
 - Webb 2021³ – badanie obserwacyjne.

W ramach przeprowadzonego przeglądu aktualizacyjnego (wersja 1.1) odnaleziono:

- 1 RCT: Weinreich 2021a⁴.

W ramach przeprowadzonego przeglądu aktualizacyjnego (wersja 1.2) odnaleziono:

- 3 RCTs:
 - RECOVERY (Horby 2021)⁵,
 - O'Brien 2021a⁶,
 - Weinreich 2021b⁷.

W ramach przeprowadzonego przeglądu aktualizacyjnego (wersja 1.3) odnaleziono:

- 2 RCTs:
 - **O'Brien 2021b⁸,**
 - **McCreary 2021⁹.**

21.11.2020 r. koktajl przeciwciał REGN-COV2 (REGEN-COV, kasirivimab + imdevimab) uzyskał dopuszczenie do obrotu w procedurze *Emergency Use Authorization* (EUA) na terenie Stanów Zjednoczonych, wydane przez Agencję ds. Żywności i Leków (FDA). Kasirivimab i imdevimab został dopuszczony do leczenia łagodnej i umiarkowanej postaci COVID-19 u pacjentów dorosłych oraz pediatrycznych (≥ 12 r.ż., o masie ciała ≥ 40 kg) z dodatnim wynikiem bezpośredniego testu na obecność wirusa SARS-CoV-2, u których istnieje wysokie ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19 i/lub hospitalizacji (w dawce łącznej 2,4 g – po 1,2 g kasirivimabu i imdevimabu, dożylnie). Dotyczy to również osób w wieku ≥ 65 lat lub z ustalonymi przewlekłymi schorzeniami.²

3.06.2021 r. FDA dokonała ponownej analizy i w konsekwencji zmiany w EUA w zakresie dawki – obniżono zalecaną dawkę do 1,2 g (po 0,6 g kasirivimabu i imdevimabu) do stosowania w ramach infuzji dożylniej (*i.v.*) lub wstrzyknięcia podskórnego (*s.c.*).

26.02.2021 r. CHMP (ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*) zakończył przegląd danych w zakresie stosowania przeciwciał monoklonalnych – kasirivimab i imdevimab³. EMA uznała, że koktajl REGN-COV2 może być stosowany w leczeniu potwierdzonego COVID-19 u pacjentów ≥ 12 r.ż., którzy nie wymagają podania dodatkowego tlenu i u których istnieje wysokie ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19. Jako czynniki ryzyka progresji wymieniono:

- podeszły wiek,
- otyłość,
- chorobę sercowo – naczyniową (w tym nadciśnienie),
- przewlekłe choroby płuc (w tym astmę),
- cukrzycę typu 1 lub 2,
- przewlekłe choroby nerek (w tym wymagające dializoterapii),
- przewlekłe choroby wątroby,
- leczenie immunosupresyjne.

² <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-monoclonal-antibodies-treatment-covid-19>

³ <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-issues-advice-use-regn-cov2-antibody-combination-casirivimab-imdevimab>

Równolegle, od 1.02.2021 r. toczy się przegląd etapowy dla koktajlu przeciwciał kasirivimab i imdevimab, który będzie stanowił podstawę do wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie UE.

W ramach raportu EMA z 25.02.2021 r.⁴ głównym badaniem oceniającym stosowanie REGN-COV2 w proponowanym wskazaniu (pacjenci niehospitalizowani) jest badanie COV-2067. Wyniki wcześniejszego etapu badania COV-2067 opublikowano również w publikacji Weinreich 2020.

Ponadto w raporcie jako badania wspierające wymieniono:

- COV-2066 – badanie fazy 1–3, oceniające skuteczności i bezpieczeństwo REGN-COV2 w populacji pacjentów hospitalizowanych,
- COV-2069 – badanie fazy 3, oceniające zdolności profilaktyczne w zakresie zapobiegania konwersji wyniku PCR przy wysokim ryzyku zakażenia w ramach kontaktu domowego od osoby zakażonej SARS-CoV-2.

3.1. Badania pierwotne

W poniższej tabeli zestawiono badania pierwotne odnalezione w ramach przeglądu. Opis metodyki i wyników badań przedstawiono w tabelach zamieszczonych w Aneksie dokumentu.

Tabela 4. Zestawienie włączonych badań pierwotnych dla skuteczności i profilu bezpieczeństwa koktajlu przeciwciał REGN-COV2 w COVID-19

| Lp | Badanie | Ramię badane | | Ramię kontrolne | Rodzaje analizowanych punktów końcowych | Poziom wiarygodności |
|-----------------------------|--|---|---|-----------------|--|----------------------|
| | | Dawka | Czas leczenia | | | |
| wersja 1.0 Przeglądu | | | | | | |
| 1. | Weinreich 2020 (pacjenci ambulatoryjni) | REGN-COV2 (kasirivimab + imdevimab) w dawkach łącznej: 2,4g oraz 8g* | Pojedyncze wstrzyknięcie – podanie dożylnie | Placebo | średnia ważona czasem zmiana miana wirusa (wyrażona w log ₁₀ kopii/ml) do 7. dnia (od wyniku wyjściowego – <i>baseline</i> w dniu 1.) mierzona w ilościowym RT-PCR; odsetek pacjentów, wymagający co najmniej jednej wizyty medycznej związanej z COVID-19 do dnia 29. w populacji ogólnej oraz subpopulacjach ze względu na wyjściowy wynik pod kątem przeciwciał w surowicy; zdarzenia niepożądane | C |
| 2. | Webb 2021 | REGN-COV2 (kasirivimab + imdevimab) w dawce łącznej 2,4 g* | Pojedyncze wstrzyknięcie – podanie dożylnie | Brak leczenia | złożony punkt końcowy – przyjęcie na oddział ratunkowy lub hospitalizacja; wizyta na oddziale ratunkowym; śmiertelność; przyjęcie do szpitala; zdarzenia niepożądane związane z infuzją; zdarzenia niepożądane związane z infuzją | E |
| wersja 1.1 Przeglądu | | | | | | |
| 3. | Weinreich 2021a (pacjenci ambulatoryjni) | REGN-COV2 (kasirivimab + imdevimab) w dawkach łącznej: 1,2 g, 2,4 g oraz 8 g* | Pojedyncze wstrzyknięcie – podanie dożylnie | Placebo** | Złożone punkty końcowe: hospitalizacja z powodu COVID-19 lub zgon z jakiegokolwiek przyczyny do 29. dnia, hospitalizacji z powodu COVID-19 lub zgon od 4 do 29 dnia, wizyta medyczna związana z COVID-19 lub zgon z jakiegokolwiek przyczyny, hospitalizacja lub wizyta na izbie przyjęć związanej z COVID-19 lub zgon z jakiegokolwiek przyczyny; mediany czasu do ustąpienia objawów; hospitalizacja, przeniesienie na OIT; pilna wizyta na izbie przyjęć (ang. <i>emergency room visit</i>); zgon z jakiegokolwiek przyczyny; konieczności zastosowania wentylacji mechanicznej; zdarzenia niepożądane | C |

⁴ https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/regn-cov2-antibody-combination-casirivimab/imdevimab-covid19-article-53-procedure-assessment-report_en.pdf

| Lp | Badanie | Ramię badane | | Ramię kontrolne | Rodzaje analizowanych punktów końcowych | Poziom wiarygodności |
|-----------------------------|--|---|---|-----------------|--|----------------------|
| | | Dawka | Czas leczenia | | | |
| wersja 1.2 Przeglądu | | | | | | |
| 4. | O'Brien 2021a (pacjenci bezobjawowi) | REGN-COV2 (kasirivimab + imdewimab) w dawkach łącznie 1,2g | Pojedyncze wstrzyknięcie – podanie podskórne | Placebo | Odsetek pacjentów, u których wystąpiły objawy COVID-19 w ciągu 14 dni od pozytywnego RT-PCR, długość objawowego zakażenia SARS-CoV-2, długość utrzymującego się wysokiego miana wirusa w wymazie z nosogardzieli, zdarzenia niepożądane | C |
| 5. | Weinreich 2021b (pacjenci ambulatoryjni) | REGN-COV2 (kasirivimab + imdewimab) w dawkach łącznie 8 g | Pojedyncze wstrzyknięcie – podanie dożylnie | Placebo | średnia ważona czasem zmiana miana wirusa (wyrażona w log ₁₀ kopii/ml) do 7. dnia (od wyniku wyjściowego – <i>baseline</i> w dniu 1.) mierzona w ilościowym RT-PCR; odsetek pacjentów, wymagający co najmniej jednej wizyty medycznej związanej z COVID-19 (1 – hospitalizacja, wizyta na izbie przyjęć, przychodni, gabinecie lub teleporada; 2 – hospitalizacja, wizyta na izbie przyjęć lub w przychodni), zdarzenia niepożądane | C |
| 6. | Horby 2021 (pacjenci hospitalizowani) | REGN-COV2 (kasirivimab + imdewimab) w dawkach łącznie 8 g | Pojedyncze wstrzyknięcie – podanie dożylnie | SoC | 28-dniowa śmiertelność (ogółem oraz wśród pacjentów niepoddanych inwazyjnej wentylacji mechanicznej podczas randomizacji), wypis ze szpitala, inwazyjna wentylacja mechaniczna lub zgon, inwazyjna wentylacja mechaniczna, wentylacje nieinwazyjna, zaprzestanie inwazyjnej wentylacji mechanicznej, terapia nerkozastępcza, zdarzenia niepożądane | C |
| wersja 1.3 Przeglądu | | | | | | |
| 7. | O'Brien 2021 b (profilaktyka poekspozycyjna) | REGN-COV2 (kasirivimab + imdewimab) w dawkach łącznie 1,2g | Pojedyncze wstrzyknięcie – podanie podskórne | Placebo | Odsetek pacjentów, u których w ciągu 28 dni wystąpiła objawowa choroba, czas trwania objawów, odsetek pacjentów, u których w ciągu 28 dni wystąpiła infekcja bezobjawowa lub objawowa, czas trwania infekcji SARS-CoV-2, odsetek pacjentów z wysoką wiramią (>10 ⁴ kopii/ml), czas trwania wysokiej wirerii, zdarzenia niepożądane | C |
| 8. | McCreary 2021 (pacjenci ambulatoryjni) | Bamlanivimab w dawce 700 mg Bamlanivimab + etesevimab w dawkach 700 mg + 1400 mg REGN-COV2 (kasirivimab + imdewimab) w dawkach łącznie 1,2g** | Pojedyncze wstrzyknięcie – podanie dożylnie** | - | Czas wolny od hospitalizacji do 28 dni od podania mAB, hospitalizacja, zgon, zdarzenia niepożądane | E |

† Każde z przeciwciał wchodzących w skład REGN-COV2 - kasirivimab i imdewimab, było podawane w równych dawkach.

*Dla każdej z grup dawki REGN-COV2 w ramach kontroli stosowano osobne równoczesne grupy placebo.

**Zgodnie ze zmianą zapisów dawkowania w pozwoleniu EUA FDA z 3.06.2021 r.: 600 mg + 600 mg i.v. or s.c..

mAB – przeciwciało monoklonalne; OIT – oddział intensywnej terapii; RT-PCR – reakcja łańcuchowa polimerazy z odwrotną transkrypcją (ang. *reverse-transcriptase-polymerase-chain-reaction*); SoC – opieka standardowa (ang. *standard of care*)

3.1.1. Badania z randomizacją

3.1.1.1. Profilaktyka poekspozycyjna

O'Brien 2021b (badanie COV-2069, Part A)

Publikacja O'Brien 2021b prezentuje wyniki części wieloośrodkowego, podwójnie zaślepionego badania fazy 3 z randomizacją (NCT04452318, Part A). Badanie ma na celu ocenę skuteczność i bezpieczeństwo REGN-COV2 podawanego podskórnie w:

- Part A – zapobieganiu zakażeniu SARS-COV-2 wśród osób z negatywnym wynikiem testu RT-qPCR, o udokumentowanym kontakcie z osobą zakażoną SARS-COV-2 w obrębie wspólnego gospodarstwa domowego oraz
- Part B – leczeniu zakażonych (zakażenie potwierdzone w RT-PCR), bezobjawowych pacjentów po kontakcie z osobą zakażoną SARS-COV-2 w obrębie wspólnego gospodarstwa domowego.

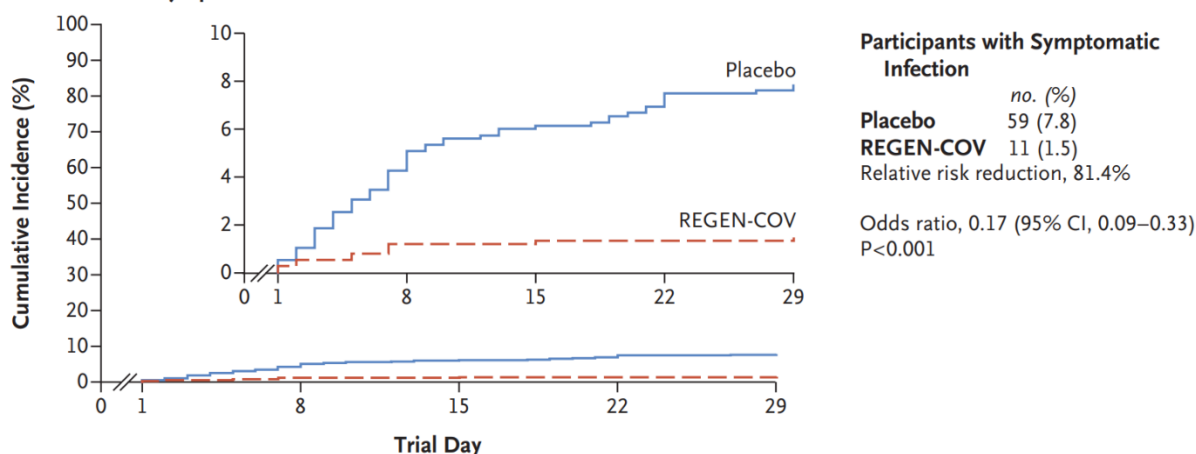
O'Brien 2021b podsumowuje wyniki skuteczności REGN-COV2 w populacji A. Do badania włączono łącznie 1505 pacjentów - 753 pacjentów do grupy REGN-COV2 (w łącznej dawce 1,2g kasirwimabu i imdewimabu, podanego podskórnie) oraz 752 pacjentów do grupy placebo. Do badania włączano pacjentów z negatywnym wynikiem testu RT-qPCR, seronegatywnych, bez objawów choroby, zrandomizowanych w czasie do 96 godzin od pobrania próbki, która potwierdziła zakażenie SARS-CoV-2 u osoby ze wspólnego gospodarstwa domowego.

W grupie przyjmującej kasirwimab i imdewimab wykazano istotną statystycznie redukcję ryzyka wystąpienia objawowej infekcji SARS-CoV-2 (pierwszorzędowy punkt końcowy) względem placebo:

- w populacji ogólnej – 1,5% vs 7,8%; OR=0,17 (95% CI: 0,09; 0,33); ⁵RR=0,19 (95% CI: 0,10; 0,35); ⁵NNT=16 – 81% redukcja ryzyka;
- w subpopulacjach ze względu na wiek:
 - ≥18 oraz <50 r.ż. – 1,2% vs 6,6%; OR=0,17 (95% CI: 0,05; 0,45); ⁵RR=0,18 (95% CI: 0,07; 0,46); ⁵NNT=19 – 82% redukcja ryzyka;
 - ≥50 r.ż. – 2% vs 9,3%; OR=0,20 (95% CI: 0,07; 0,52); ⁵RR=0,22 (95% CI: 0,09; 0,52); ⁵NNT=14 – 78% redukcja ryzyka.

Nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy w podgrupie pacjentów najmłodszych (≥12 i <18 r.ż.), przy czym należy zaznaczyć, że w grupie REGN-COV2 infekcja objawowa nie rozwinęła się u żadnego z pacjentów (0/34), natomiast w grupie kontrolnej u 11,8% pacjentów (4/34).

A Incidence of Symptomatic Infection



Wykres 1. Częstość występowania objawowej infekcji SARS-COV-2 w grupie REGN-COV2 oraz placebo w czasie 28-dniowego okresu obserwacji.

Ponadto, wykazano istotną statystycznie różnicę na rzecz REGN-COV2 względem placebo w zakresie:

- czasu trwania objawów infekcji:
 - dla populacji łącznej: 12,9 tygodnia vs 187,7 tygodnia (względna różnica: 93,1%, p<0,001);

⁵Obliczenia własne Agencji

- w przeliczeniu na 1 pacjenta objawowego: 1,2 tygodnia (SD: 1,0) vs 3,2 tygodnia (SD: 2,7)⁶;
- wystąpienia bezobjawowej lub objawowej infekcji SARS-CoV-2: 4,8% vs 14,2%, OR=0,31 (95% CI: 0,21; 0,46); ⁵RR=0,34 (95% CI: 0,23; 0,48); ⁵NNT=11 – 66% redukcja ryzyka;
- czasu trwania bezobjawowej lub objawowej infekcji:
 - dla populacji łącznej: 41 tygodni vs 231 tygodni (względna różnica: 82,3%, p<0,001);
 - w przeliczeniu na 1 pacjenta z infekcją: 1,1 tygodnia (SD: 0,4) vs 2,2 tygodnia (SD: 1,1)⁶;
- występowania wysokiej wirēmii (>10⁴ kopii/ml): 1,6% vs 11,3%; OR=0,13 (95% CI: 0,07; 0,24); ⁵RR=0,14 (95% CI: 0,08; 0,26); ⁵NNT=11;
- czasu trwania wysokiej wirēmii (>10⁴ kopii/ml):
 - dla populacji łącznej: 14 tygodni vs 136 tygodni (względna różnica: 89,6%, p<0,001);
 - w przeliczeniu na 1 pacjenta z infekcją: 0,4 tygodnia (SD: 0,6) vs 1,3 tygodnia (SD: 0,9)⁶.

Przedstawiona w publikacji analiza bezpieczeństwa dotyczy pacjentów włączonych do obu części badania (Part A i Part B), zatem obejmuje również pacjentów z bezobjawową infekcją SARS-COV-2 (Part B). Odsetek pacjentów, u których wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE), był istotnie niższy w ramieniu REGN-COV2 w porównaniu z placebo (20,2% vs 29,0%; RR=0,70 (95% CI: 0,61; 0,82); NNT=12). W zakresie pozostałych punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa, nie wykazano znamiennej różnic pomiędzy grupami badania.

Szczegółowy opis metodyki i wyników badania zawiera Tabela 7.

3.1.1.2. Leczenie – pacjenci bezobjawowi

O'Brien 2021a (badanie COV-2069, Part B)

Publikacja O'Brien 2021a stanowi podsumowanie części wyników wielośrodkowego, randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania fazy 3 (NCT04452318, Part B) dla oceny skuteczności REGN-COV2 w populacji zakażonych (zakażenie potwierdzone testem RT-PCR), bezobjawowych pacjentów po kontakcie z osobą zakażoną SARS-COV-2 w obrębie wspólnego gospodarstwa domowego. Pacjenci zostali zrandomizowani do ramienia przyjmującego REGN-COV2 podskórnym w dawce 1,2g (N=155) lub do ramienia placebo (N=156). Dodatkowo wykonano testy serologiczne na obecność przeciwciał anty-SARS-CoV-2 w surowicy w celu określenia przebytej wcześniej lub trwającej infekcji, w której wykształciła się odpowiedź immunologiczna. Pacjentów seronegatywnych w grupie REGN-COV2 było 100, z kolei w grupie placebo – 104.

Odsetek pacjentów w grupie chorych seronegatywnych, u których rozwinął się objawowy COVID-19 (pierwszorzędowy punkt końcowy), był niższy w ramieniu badanym niż w ramieniu placebo (29% vs 42,3%). W przypadku podanego w publikacji OR wynik był istotny statystycznie (OR=0,54; 95% CI: 0,30; 0,97), jednak w ramach obliczeń własnych Agencji wykazano brak znamiennej statystycznie różnicy wyrażonej parametrem RR – 0,68 (95%CI: 0,47; 1,01).

W zakresie drugorzędowych punktów końcowych u pacjentów seronegatywnych wykazano:

- redukcję czasu trwania objawów u osób zakażonych – łącznie u wszystkich pacjentów: 89,6 vs 170,3 tygodni - redukcja o 45,3% w porównaniu z placebo, p=0,0273 (w przeliczeniu na pacjenta z objawami: 3,1 (SD: 4,1) vs 3,9 (SD: 4,5));

⁶Autorzy nie odnieśli się do istotności statystycznej wyników

- skróceniem czasu występowania wysokiego miana wirusa ($>4\log_{10}$ kopii/ml) – łącznie u wszystkich pacjentów: 48 vs 82 tygodnie - redukcja o 39,7% w porównaniu z placebo, $p=0,001$; (w przeliczeniu na pacjenta: 0,5 (SD: 0,7) vs 0,8 (SD: 0,8).

6 pacjentów w ramieniu kontrolnym konieczna była hospitalizacja lub wizyta na izbie przyjęć, w ramieniu REGN-COV2 nie było takiej konieczności u żadnego z pacjentów.

Odsetek pacjentów, u których wystąpiło ≥ 1 zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, był istotnie niższy w ramieniu REGN-COV2 w porównaniu z placebo (33,5% vs 48,1%; RR=0,70 (95%CI: 0,53; 0,92); NNT=7). W przypadku pozostałych punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa, nie wykazano znamienych różnic na rzecz któregośkolwiek z ramion badania.

Analizując wyniki publikacji O'Brien 2021a należy mieć na uwadze, że na dzień publikacji *Rapid Review* dostępny jest jedynie *pre-print*. Ponadto, w badaniu występują niewielkie rozbieżności pomiędzy grupami w zakresie charakterystyki wyjściowej pacjentów (mężczyźni: 50,5% vs 40,6%, czynniki ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19 – otyłość (BMI ≥ 35 kg/m²: 10,6% vs 16,0%, cukrzyca: 10,6% vs 5,0%) oraz nie podano informacji czy i jakie dodatkowe terapie były stosowane przez pacjentów równocześnie z przypisanym leczeniem.

Szczegółowy opis metodyki i wyników badania zawiera Tabela 13.

3.1.1.3. Leczenie – pacjenci ambulatoryjni

Badanie COV-2067

Wyniki badania COV-2067 zostały przedstawione w następujących publikacjach:

- **Weinreich 2020** – wstępna analiza wyników 275 pacjentów dla wirusologicznych punktów końcowych;
- **Weinreich 2021b – finalna analiza wyników badania 1/ 2 fazy**
- **Weinreich 2021a – analiza wyników badania 3 fazy dla oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa terapii kasiwirimabem i imdewimabem w porównaniu do placebo wśród dorosłych, niehospitalizowanych pacjentów z ≥ 1 czynnikiem ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19.**

Raport EMA 2021 włączony został na potrzeby przeglądu w wersji 1.0 ze względu na ograniczoną dostępność wyników badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo REGN-COV2. Aktualnie, ze względu na pojawienie się publikacji Weinreich 2021b, uwzględniającej tą samą populację, odstąpiono od prezentacji wyników raportu EMA 2021 (Aneks 3).

Badanie COV-2067 stanowi podwójnie zaślepioną, randomizowaną, wieloośrodkową próbę kliniczną fazy 1-3 dla porównania skuteczności i bezpieczeństwa koktajlu przeciwciał REGN-COV2 (kasiwirimab + imdewimab) z placebo. Populację badania stanowili niehospitalizowani pacjenci z potwierdzonym COVID-19.

W publikacji Weinreich 2020 przedstawiono analizę pacjentów, którzy zostali losowo przydzieleni (1:1:1) w okresie od 16.07. do 13.08.2020 r. (data odcięcia 4.09.2020 r.) do grupy REGN-COV2 w dawce 2,4g (niska dawka, po 1,2g, n=92), 8g (wysoka dawka, po 4g, n=90) lub placebo (n=93). Wyjściowo 123 pacjentów (45%) miało dodatni wynik na obecność przeciwciał przeciwko SARS-CoV-2 (seropozytywni), 113 pacjentów (41%) – ujemny (seronegatywni), a u 39 pacjentów (14%) wynik nieznan. W momencie randomizacji, 30 pacjentów (11%) miało negatywny wynik testu RT-PCR, a 17 pacjentów (6%) z wynikiem pozytywnym nie miało dostępnych wyników wyjściowej wirerii. 228 z 275 pacjentów (83%), którzy zostali poddani randomizacji, zostali włączeni do zmodyfikowanej analizy (mFAS, ang. *modified*

full analysis set), która obejmowała pacjentów z SARS-CoV-2, potwierdzonym dodatnim wynikiem testu RT-PCR na początku badania.

Średnia⁷ ważona czasem zmiana miana wirusa w 7. dniu w stosunku do wyniku wyjściowego w przypadku populacji ogólnej (*modified full analysis set*) w porównaniu z placebo wyniosła:

- dla REGN-COV2 2,4g: $-0,25 \pm 0,18 \log_{10}$ (95%CI: $-0,60; 0,10$);
- dla REGN-COV2 8g: $-0,56 \pm 0,18 \log_{10}$ (95%CI: $-0,91; -0,21$);
- dla kombinacji dawek: $-0,41 \pm 0,15 \log_{10}$ (95%CI: $-0,71; -0,10$).

W przypadku subpopulacji pacjentów seronegatywnych, średnia ważona czasem zmiana miana wirusa w 7 dniu w stosunku do placebo wyniosła:

- dla REGN-COV2 2,4g: $-0,52 \pm 0,26 \log_{10}$ (95%CI: $-1,04; 0,00$);
- dla REGN-COV2 8g: $-0,60 \pm 0,26 \log_{10}$ (95%CI: $-1,12; -0,08$);
- dla kombinacji dawek: $-0,56 \pm 0,23 \log_{10}$ (95%CI: $-1,02; -0,11$);

W przypadku subpopulacji pacjentów seropozytywnych, średnia ważona czasem zmiana miana wirusa w 7 dniu w stosunku do placebo wyniosła:

- dla REGN-COV2 2,4g: $0,00 \pm 0,24 \log_{10}$ (95%CI: $-0,48; 0,49$);
- dla REGN-COV2 8g: $-0,39 \pm 0,25 \log_{10}$ (95%CI: $-0,89; 0,11$);
- dla kombinacji dawek: $-0,21 \pm 0,20 \log_{10}$ (95%CI: $-0,62; 0,20$);

W przypadku subpopulacji pacjentów z nieznanym wyjściowo wynikiem na obecność przeciwciał w surowicy, średnia ważona czasem zmiana miana wirusa w 7 dniu w stosunku do placebo wyniosła:

- dla REGN-COV2 2,4g: $0,54 \pm 0,84 \log_{10}$ (95%CI: $-1,20; 2,28$);
- dla REGN-COV2 8g: $-0,49 \pm 0,86 \log_{10}$ (95%CI: $-2,27; 1,30$);
- dla kombinacji dawek: $0,06 \pm 0,76 \log_{10}$ (95%CI: $-1,51; 1,63$);

Odsetek pacjentów, który wymagali co najmniej jednej wizyty medycznej związanej z COVID-19 był zbliżony w poszczególnych ramionach badania i wyniósł w całej populacji (*full analysis set*) odpowiednio po 3% dla dawki REGN-COV2 2,4 g (3/92), 8g (3/90) i dawek połączonych (6/182) oraz 6% dla placebo (6/93), nie wykazując tym samym znamienności w którymkolwiek z ramion. W żadnej z subpopulacji pacjentów (seropozytywnych, seronegatywnych lub nieznanym wynikiem na obecność przeciwciał w surowicy), nie wykazano istotności statystycznej w przypadku którejkolwiek dawki REGN-COV2 w porównaniu z placebo.

W zakresie bezpieczeństwa, obydwie dawki REGN-COV2 – 2,4g i 8g, wiązały się z występowaniem nielicznych zdarzeń niepożądanych, głównie łagodnego stopnia. Wśród 269 pacjentów włączonych do analizy bezpieczeństwa, częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych i zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania (ang. *adverse events of special interest*), które zaobserwowano podczas okresu obserwacji, były zbliżone między ramionami i najczęściej obejmowały reakcje związane z infuzją ≥ 2 . stopnia oraz reakcje nadwrażliwości.

Szczegółowy opis metodyki i wyników badania, przedstawionych w publikacji Weinreich 2020 zestawiono w Tabeli 12.

⁷Średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów (ang. least-squares mean)

Weinreich 2021b (wyniki fazy 1/2)

Publikacja Weinreich 2021b stanowi końcową analizę (ang. *final analysis*) podwójnie zaślepionego, wieloośrodkowego, randomizowanego badania 1/2 fazy COV-2067, którego wstępne wyniki udostępniono w publikacji Weinreich 2020, a końcowe wyniki przed opublikowaniem artykułu przedstawiono w raporcie EMA. W badaniu porównywano skuteczność i bezpieczeństwo koktajlu przeciwciał REGN-COV2 (kasirivimab + imdewimab) w niskiej (2,4g, N=266) bądź wysokiej (8,0g, N=267) dawce z placebo (N=266). Populację badania stanowili niehospitalizowani pacjenci z potwierdzonym COVID-19.

Średnia ważona czasem zmiana miana wirusa w 7. dniu w stosunku do wyniku wyjściowego w przypadku populacji pacjentów z wyjściową wiramią $>10^7$ kopii/ml (*modified full analysis set*) w porównaniu z placebo wyniosła:

- dla REGN-COV2 2,4g: $-0.68 \pm 0.16 \log_{10}$ (95%CI: -0.99 ; -0.37);
- dla REGN-COV2 8g: $-0.68 \pm 0.16 \log_{10}$ (95%CI: -0.99 ; -0.36);
- dla kombinacji dawek: $-0.68 \pm 0.16 \log_{10}$ (95%CI: -0.94 ; -0.41).

W przypadku populacji pacjentów z wyjściową wiramią $>10^6$ kopii/ml, średnia ważona czasem zmiana miana wirusa w 7 dniu w stosunku do placebo wyniosła:

- dla REGN-COV2 2,4g: $-0.74 \pm 0.14 \log_{10}$ (95%CI: -1.02 ; -0.45);
- dla REGN-COV2 8g: $-0.71 \pm 0.14 \log_{10}$ (95%CI: -1.00 ; -0.43);
- dla kombinacji dawek: $-0.73 \pm 0.12 \log_{10}$ (95%CI: -0.97 ; -0.48).

Wynik był także istotny w przypadku pacjentów wyjściowo seronegatywnych, oraz w przypadku ogólnej populacji mFAS.

Odsetek pacjentów, który wymagali co najmniej jednej wizyty medycznej związanej z COVID-19 (definiowanej jako hospitalizacja, wizyta na izbie przyjęć, przychodni lekarskiej, konsultacja w gabinecie lub teleporada) wyniósł odpowiednio 2,8% (6/215) dla dawki REGN-COV2 2,4 g, 2,7% (6/219) dla dawki 8g oraz 2,8% (12/434) dla dawek połączonych, w porównaniu z 6,5% (15/231) w ramieniu placebo, wykazując tym samym znamienność statystyczną na korzyść REGN-COV2 jedynie w przypadku łącznej dawki (RR=0,43, 95%CI: 0,21; 0,89, NNT=27). W przypadku konieczności co najmniej jednej wizyty lekarskiej zdefiniowanej jako konieczność hospitalizacji, wizyty na izbie przyjęć bądź przychodni, nie wykazano znamienności w żadnym z porównywanych ramion w porównaniu z placebo.

W zakresie bezpieczeństwa, obydwie dawki REGN-COV2 – 2,4g i 8g, wiązały się z występowaniem nielicznych zdarzeń niepożądanych, głównie łagodnego stopnia. Wśród pacjentów włączonych do analizy bezpieczeństwa, częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych i zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu, były zbliżone między ramionami.

Szczegółowy opis metodyki i wyników badania zawiera Tabela 10.

Weinreich 2021a (wyniki fazy 3)

W publikacji Weinreich 2021a przedstawiono wyniki badania COV-2067 3 fazy z randomizacją dla oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa terapii koktajlem przeciwciał REGN-COV2 (kasirivimab + imdewimab) w porównaniu do placebo wśród dorosłych, niehospitalizowanych pacjentów z co najmniej 1 czynnikiem ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19. Publikacja przedstawia analizę wyników z kolejnej daty odcięcia, uwzględniając pacjentów zrandomizowanych do pierwotnie zaplanowanych grup badania (2,4 g i 8,0 g) w okresie od 24.09.2020 r. do 17.01.2021 r.

W początkowym etapie badania pacjenci zostali zrandomizowani (1:1:1) do ramion otrzymujących odpowiednio REGN-COV2 w dawce 2,4 g (n=1355), REGN-COV2 w dawce 8 g (n=625) oraz PLB. W oparciu o wyniki badania fazy 1/2, które wykazały, że dawki 2,4 g i 8,0 g wykazywały zbliżoną

skuteczność kliniczną, kolejnych pacjentów włączonych do badania zamiast do grupy REGN-COV2 8 g włączano do grupy REGN-COV2 1,2 g (n=736). Ponadto, dodano kryterium włączenia do badania dotyczące konieczności występowania co najmniej 1 czynnika ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19. Przedstawiona w publikacji analiza wyników obejmuje przede wszystkim wyniki dla skuteczności i bezpieczeństwa REGN-COV2 w dawce 1,2 lub 2,4 g z równoczesnymi grupami placebo (ang. *concurrent placebo group*). Pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek pacjentów z ≥ 1 hospitalizacją z powodu COVID-19 lub zgon z jakiegokolwiek przyczyny do 29. dnia obserwacji.

W badaniu Weinreich 2021a nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy w śmiertelności dla żadnej z analizowanych dawek REGN-COV2.

Wyniki wskazują na istotną redukcję ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego (hospitalizacja lub zgon z jakiegokolwiek przyczyny) w przypadku stosowania każdej z badanych dawek REGN-COV2 w porównaniu z PLB:

- REGN-COV2 1,2 g vs PLB: 1,0% vs 3,2% (RR=0,30; 95%CI: 0,13; 0,68; NNT=44);
- REGN-COV2 2,4 g vs PLB: 1,3% vs 4,6% (RR=0,29; 95%CI: 0,17; 0,48; NNT=30);
- REGN-COV2 8 g vs PLB: 2,1% vs 6,4% (RR=0,32; 95%CI: 0,17; 0,60; NNT=24).

Korzyść w zakresie redukcji ryzyka zgonu lub hospitalizacji obserwowano również w subpopulacji pacjentów z wyjściowym poziomem wirerii $>10^6$ kopii/ml oraz pacjentów wyjściowo seronegatywnych.

W przypadku drugorzędowych punktów końcowych, zaobserwowano znamiennej statystycznie korzyść na rzecz REGN-COV2 względem placebo w zakresie:

- hospitalizacji z powodu COVID-19 lub zgonu od 4. do 29. dnia obserwacji:
 - REGN-COV2 1,2 g vs PLB: RR=0,28 (95%CI: 0,11; 0,76); NNT=58,
 - REGN-COV2 2,4 g vs PLB: RR=0,11 (95%CI: 0,04; 0,27); NNT=33;
- co najmniej 1 wizyty medycznej związanej z COVID-19 lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny:
 - REGN-COV2 1,2 g vs PLB: RR=0,39 (95%CI: 0,24; 0,66); NNT=25,
 - REGN-COV2 2,4 g vs PLB: RR=0,39 (95%CI: 0,28; 0,55); NNT=21,
 - REGN-COV2 8 g vs PLB: RR=0,43 (95%CI: 0,27; 0,67); NNT=18;
- co najmniej 1 hospitalizacji lub wizyty na izbie przyjęć związanej z COVID-19 lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny:

- REGN-COV2 1,2 g vs PLB: RR=0,27 (0,13; 0,56); NNT=31;
- REGN-COV2 2,4 g vs PLB: RR=0,34 (0,22; 0,53); NNT=27.
- mediany czasu do ustąpienia objawów (REGN-COV2 1,2 g vs PLB oraz 2,4 g vs PLB: 10 vs 14 dni; $p < 0.0001$);
- przeniesienia na OIT – w grupie REGN-COV2 2,4 g vs PLB: RR=0,33 (95%CI: 0,13; 0,83); NNT=112),
- konieczności hospitalizacji:
 - REGN-COV2 1,2 g vs PLB: RR=0,27 (95%CI: 0,11; 0,65); NNT=45,
 - REGN-COV2 2,4 g vs PLB: RR=0,29 (95%CI: 0,17; 0,49); NNT=33,
 - REGN-COV2 8 g vs PLB: RR=0,34 (95%CI: 0,18; 0,64); NNT=26;
- odsetka pacjentów wymagających pilnej wizyty na izbie przyjęć (ang. *emergency room visit*) z powodu COVID-19 – w grupie REGN-COV2 1,2 g vs PLB: 0,20 (95%CI: 0,05; 0,92); NNT=94.

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w zakresie konieczności zastosowania wentylacji mechanicznej (dla żadnej z dawek REGN-COV2) oraz przeniesienia na OIT (w grupie REGN-COV2 1,2 g) i pilnej wizyty na izbie przyjęć (w grupie REGN-COV2 2,4 g i 8 g).

W ramach profilu bezpieczeństwa wykazano znamienne statystycznie więcej ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE) w grupie PLB (4,0%) niż w grupach REGN-COV2 otrzymujących 1,2 g (1,1%), 2,4 g (1,3%) oraz 8 g (1,7%). Zdarzenia niepożądane ogółem pojawiły się u 7,7% pacjentów przyjmujących REGN-COV2 w dawce 1,2 g, 7,7% pacjentów w przypadku dawki 2,4 g, 8,4% pacjentów w przypadku dawki 8 g oraz u 10,3% pacjentów w grupie PLB (REGN-COV2 1,2 g vs PLB: RR=0,70; 95%CI: 0,53; 0,92; NNT=33; REGN-COV2 2,4 g vs PLB: RR=0,75; 95%CI: 0,61; 0,92; NNT=39). Istotności statystycznej na rzecz REGN-COV2 nie wykazano jedynie dla dawki 8 g.

Analizując wyniki badania Weinreich 2021a, należy mieć na uwadze ograniczenia badania, tj. status publikacji (*pre-print*), typ analizy wyników dla skuteczności (mFAS), zmiany w protokole badania w zakresie dawkowania REGN-COV2, a także brak części wyników w ramach analizy skuteczności dla grupy REGN-COV2 8 g (np. przyjęcie na OIT, konieczność wentylacji mechanicznej, czas do ustąpienia objawów).

Opis metodyki i wyników badania przedstawionych w publikacji Weinreich 2021a zestawiono w Tabeli 11.

McCreary 2021 (OPTIMISE-C19)

Publikacja McCreary 2021 obejmuje wyniki badania OPTIMISE-C19 (NCT04790786) - adaptacyjnej, platformowej, niezaślepionej próby 3 fazy z randomizacją.

Celem badania było porównanie skuteczności 3 terapii przeciwciałami monoklonalnymi (bamlanivimab, bamlanivimab + etesevimab, kasirivimab + imdewimab – REGN-COV2) u niehospitalizowanych pacjentów z łagodnym do umiarkowanego przebiegiem COVID-19, z wysokim ryzykiem progresji.

Przeciwciała monoklonalne stosowano zgodnie ze wskazaniem określonym w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu w trybie EUA (ang. *Emergency Use Authorization*) wydanym przez FDA. Do badania włączano ambulatoryjnych pacjentów z pozytywnym wynikiem testu na SARS-COV-2 w ciągu 10 dni od wystąpienia objawów, z wysokim ryzykiem progresji do COVID-19 o ciężkim przebiegu. Z badania wykluczano pacjentów hospitalizowanych z powodu COVID-19, wymagających tlenoterapii.

W badaniu stosowano bamlanivimab w monoterapii (700 mg, w pojedynczej infuzji dożylniej), bamlanivimab w skojarzeniu z etesevimabem (700 mg + 1400 mg, w pojedynczej infuzji dożylniej) oraz kasirivimab z imdewimabem (początkowo: 1200 mg + 1200 mg, w pojedynczej infuzji dożylniej; następnie od 3.06.2021 r. zgodnie ze zmianą w EUA: 600 mg + 600 mg, w pojedynczej infuzji dożylniej lub podaniu podskórnym) odpowiednio u 128, 885 oraz 992 pacjentów.

Średni czas od wystąpienia objawów do podania terapii wynosił około 6 dni (6,2 dnia w grupie REGN-COV2, 6,3 dnia w grupie bamlanivimabu oraz 6,0 dnia w grupie bamlanivimabu z etesevimabem).

W ramach analizy skuteczności terapii nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami badania w żadnym w ocenianych punktów końcowych – czas wolny od hospitalizacji (pierwszorzędowy punkt końcowy), zgon, hospitalizacja.

Autorzy badania wskazują jednak, że w ramach pierwszorzędnego punktu końcowego – czas wolny od hospitalizacji, zastosowanie bamlanivimabu w monoterapii wiąże się z 91% prawdopodobieństwem niższej skuteczności od terapii skojarzonej bamlanivimabem i etesevimabem oraz z 94% prawdopodobieństwem niższej skuteczności od REGN-COV2.

Ocena profilu bezpieczeństwa również nie wykazała znamienych różnic pomiędzy grupami badania.

Autorzy podkreślają, że badanie musiało zostać odśledzone ze względu na decyzję federalną na terenie USA z dnia 25.06.2021 r.⁸ o przerwie w dystrybucji bamlanivimabu z etesevimabem ze względu na wyniki badań *in vitro*, które wskazywały na brak aktywności bamlanivimabu z etesevimabem wobec wariantu Beta i Gamma SARS-COV-2. W związku z powyższym żadna z grup badanych nie osiągnęła predefiniowanych kryteriów dla uzyskania mocy statystycznej.

Analiza wyników badania McCreary 2021 powinna przebiegać z uwzględnieniem statusu publikacji (*pre-print*) oraz wielu ograniczeń metodycznych m.in. możliwości wyboru stosowanego przeciwciała monoklonalnego przez pacjenta lub lekarza, braku informacji o stosowanych terapiach oraz o odsetkach pacjentach stosujących terapię w poszczególnych grupach badania, zmiany w dawkowaniu oraz sposobie podania REGN-COV2, przedwczesnego przerwania badania ze względu na decyzję federalną o przerwie w dystrybucji bamlanivimabu i etesevimabu.

3.1.1.4. Leczenie – pacjenci hospitalizowani

Horby 2021 (RECOVERY)

Publikacja Horby 2021 obejmuje wyniki wielośrodkowego, otwartego badania platformowego z randomizacją RECOVERY, przeprowadzonego wśród pacjentów hospitalizowanych z powodu COVID-19. W badaniu porównywano skuteczność i bezpieczeństwo REGN-COV2 w dawce 8g (N=4839, z czego 1633 – pacjenci seronegatywni) oraz placebo (N=4946, z czego 1520 – pacjenci seronegatywni). Analizę wyników przeprowadzono zarówno w populacji ogólnej, jak i wśród pacjentów seronegatywnych, definiowanych jako osoby z ujemnym wynikiem testu ELISA na obecność przeciwciał IgG.

W przypadku 28-dniowej śmiertelności, stanowiącej pierwszorzędowy punkt końcowy, w populacji ogólnej nie zaobserwowano znamienych różnic między ramionami badania (RR=0,94 (95%CI: 0,86; 1,03), natomiast w przypadku pacjentów seronegatywnych wykazano znamienne korzyść w redukcji śmiertelności w ramieniu badanym (396/1633, 24%) w porównaniu do placebo (451/1520, 30%) – RR=0,80 (95%CI: 0,70; 0,91), NNT=19.

W przypadku drugorzędowych punktów końcowych, w populacji ogólnej nie odnotowano znamiennej różnicy na rzecz któregośkolwiek z ramion badania w przypadku:

- wypisu ze szpitala,
- konieczności inwazyjnej wentylacji mechanicznej lub zgonu,
- konieczności inwazyjnej wentylacji mechanicznej,
- zgonu (w populacji pacjentów niepoddawanych inwazyjnej wentylacji mechanicznej w momencie randomizacji).

⁸ W dniu 27/08/2021 r. wydano decyzję o dopuszczeniu do stosowania i dystrybucji wyłącznie w regionach, w których ostatnio opublikowana łączna częstotliwość wariantów odpornych na bamlanivimab i etesevimab nie przekracza 5%.

W przypadku pacjentów seronegatywnych, istotną statystycznie różnicę na korzyść ramienia REGN-COV2 odnotowano w przypadku:

- wypisu ze szpitala w 28. dniu - RR=1,19 (95%CI: 1,08; 1,30), NNT=16;
- konieczności inwazyjnej wentylacji mechanicznej lub zgonu - RR=0,83 (95%CI: 0,75; 0,92), NNT=17;
- zgonu (w populacji pacjentów niepoddawanych inwazyjnej wentylacji mechanicznej w momencie randomizacji) - RR=0,82 (95%CI: 0,73; 0,92), NNT=19.

Nie wykazano znamiennej różnicy w przypadku konieczności inwazyjnej wentylacji mechanicznej.

W populacji pacjentów seronegatywnych wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść REGN-COV2 dla konieczności zastosowania nieinwazyjnej bądź inwazyjnej wentylacji mechanicznej, wśród pacjentów niepoddawanych wentylacji w momencie randomizacji. Nie wykazano natomiast istotności w przypadku pomyślnego zaprzestania inwazyjnej wentylacji mechanicznej oraz konieczności stosowania terapii nerkozastępczej.

Analiza wyników wskazała na znamienne gorszy profil bezpieczeństwa REGN-COV2 w porównaniu z placebo w przypadku wzrostu temperatury powyżej 39°C lub o 2°C powyżej normy (RR=1,55 (95%CI: 1,10; 2,20), NNH=172) oraz jakiegokolwiek nagłego niedociśnienia (RR=1,73 (95%CI: 1,17; 2,56), NNH=174). Wyniki na niekorzyść ramienia badanego utrzymywały się także w subpopulacji pacjentów seronegatywnych. W przypadku jakiegokolwiek pogorszenia funkcji oddechowych, pojawienia się ciężkich reakcji alergicznych, ciężkiej hemolizy lub zdarzeń zakrzepowych, nie odnotowano znamienności statystycznej.

Analiza wyników badania Horby 2021 powinna przebiegać z uwzględnieniem statusu publikacji (*pre-print*). W publikacji raportowano także jedynie wyniki wstępne (*preliminary report*). Dodatkowo, wysoki odsetek pacjentów w obydwu ramionach otrzymywał inne terapie, np. glikokortykosteroidy czy remdesiwir.

Szczegółowy opis metodyki i wyników badania zawiera Tabela 9.

Tabela 5. Podsumowanie wyników RCT – REGN-COV2 (profilaktyka)

| Autor badania, rok | Poziom wiarygodności | Ramię badane | | Ramię kontrolne, N | Wystąpienie objawowej infekcji | Wystąpienie bezobjawowej lub objawowej infekcji | Wysoka wiremia (>10 ⁴ kopii/ml) | AE / SAE |
|--------------------|----------------------|----------------|-----|--------------------|--|---|---|---|
| | | Dawka | N | | | | | |
| O'Brien 2021b | C | REGN-COV2 1,2g | 753 | 752 | <p>Ogółem: OR=0,17 (0,09; 0,33) ^RR=0,19 (0,10; 0,35), NNT=16</p> <p>≥18 i <50 r.ż.: OR=0,17 (0,05; 0,45) ^RR=0,18 (0,07; 0,46), NNT=19</p> <p>≥50 r.ż.: OR=0,20 (0,07; 0,52) ^RR=0,22 (0,09; 0,52), NNT=14</p> <p>≥12 i <18 r.ż.:</p> | OR=0,31 (0,21; 0,46) ^RR=0,34 (0,23; 0,48), NNT=11 | OR=0,13 (0,07; 0,24) ^RR=0,14 (0,08; 0,26), NNT=11 | <p>≥1 TEAE: ^RR=0,70 (0,61; 0,80), NNT=12</p> <p>≥1 TEAE w st. ≥3 / ciężkie TEAE / TEAE skutkujące zgonem</p> |

Tabela 6. Podsumowanie wyników RCT – REGN-COV2 (leczenie)

| Autor badania, rok | Poziom wiarygodności | Ramię badane | | Ramię kontrolne, N | Zgon | Hospitalizacja związana z COVID-19 lub zgon | Wizyta medyczna związana z COVID-19 lub zgon | Hospitalizacja związana z COVID-19, wizyta na izbie przyjęć lub zgon | Wizyta medyczna* związana z COVID-19 / hospitalizacja / wizyta na izbie przyjęć | Przeniesienie na OIT | Wypis ze szpitala | Wentylacja mechaniczna | Czas do ustąpienia objawów | Wystąpienie objawów COVID-19 | AE / SAE | |
|-------------------------------|----------------------|---------------------------|------------|--------------------|------|---|--|--|---|----------------------|-------------------|------------------------|----------------------------|---|--|--|
| | | Dawka | N | | | | | | | | | | | | | |
| Pacjenci bezobjawowi | | | | | | | | | | | | | | | | |
| O'Brien 2021a | C | REGN-COV2 1,2g | 155 / 100# | 156 / 104# | | | | | | | | | | <p>Seronegatywni: OR=0,54 (0,30; 0,97) / RR=0,68 (0,47; 1,01)^</p> <p>Seropozytywni</p> <p>Ogółem: OR=0,54 (0,33; 0,89)</p> | <p>≥1 TEAE: RR=0,70 (0,53; 0,92); NNT=7</p> <p>≥1 TEAE w st. ≥3 / ≥ poważny TEAE</p> | |
| Pacjenci ambulatoryjni | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Weinreich 2020 | C | 2,4 g | 92 | 93 | | | | | | | | | | | | |
| | | 8,0 g | 90 | | | | | | | | | | | | | |
| | | Dawki łącznie | 182 | | | | | | | | | | | | | |
| EMA 2021 | nd | REGN-COV2 2,4 g | 266 | 266 | | | | | <p>Ogółem</p> <p>Zwiększone ryzyko hospitalizacji: RR=0,24 (0,07; 0,84); NNT=14</p> <p>Seronegatywni</p> | | | | | | | |
| | | Dawki łącznie (2,4 g/8 g) | 533 | | | | | | <p>Ogółem: RR=0,43 (0,20; 0,89); NNT=27</p> <p>Zwiększone ryzyko hospitalizacji: RR=0,29; (0,12; 0,70); NNT=15</p> <p>Seronegatywni: RR=0,35 (0,15; 0,83); NNT=16</p> | | | | | | | |
| Weinreich 2021b | C | REGN-COV2 2,4g | 266 | 266 | | | | | Hospitalizacja, ** | | | | | | | |

| Autor badania, rok | Poziom wiarygodności | Ramię badane | | Ramię kontrolne, N | Zgon | Hospitalizacja związana z COVID-19 lub zgon | Wizyta medyczna związana z COVID-19 lub zgon | Hospitalizacja związana z COVID-19, wizyta na izbie przyjęć lub zgon | Wizyta medyczna* związana z COVID-19 / hospitalizacja / wizyta na izbie przyjęć | Przeniesienie na OIT | Wypis ze szpitala | Wentylacja mechaniczna | Czas do ustąpienia objawów | Wystąpienie objawów COVID-19 | AE / SAE |
|---------------------------------|----------------------|-------------------------|--------------|--------------------|--|---|--|--|---|---|---|------------------------|---|------------------------------|---|
| | | Dawka | N | | | | | | | | | | | | |
| | | REGN-COV2 8,0g | 267 | | | | | | wizyta na izbie przyjęć lub w przychodni | | | | | | |
| | | Dawki łącznie | 533 | | | | | | **RR=0.43 (0.21; 0.89); NNT=27 | | | | | | |
| Weinreich 2021a | C | REGN-COV2 1,2 g | 736 | 748* | | RR=0.30 (0.13; 0.68); NNT=44 | RR=0.39 (0.24; 0.66); NNT=25 | RR=0.27 (0.13; 0.56); NNT=31 | Hospitalizacja: RR=0.27 (0.11; 0.65); NNT=45 Wizyta na izbie przyjęć: RR=0.20 (0.05; 0.92); NNT=94 | | | | p<0.0001 | | SAE: RR=0.27 (0.14; 0.54); NNT=35 AE: RR=0.70 (0.53; 0.92); NNT=33 |
| | | REGN-COV2 2,4 g | 1355 | 1341* | | RR=0.29 (0.17; 0.48); NNT=30 | RR=0.39 (0.28; 0.55); NNT=21 | RR=0.34 (0.22; 0.53); NNT=27 | Hospitalizacja: RR=0.29 (0.17; 0.49); NNT=33 Wizyta na izbie przyjęć | RR=0.33 (0.13; 0.83); NNT=112 | | | p<0.0001 | | SAE: RR=0.32 (0.21; 0.51); NNT=37 AE: RR=0.75 (0.61; 0.92); NNT=39 |
| | | REGN-COV2 8 g | 625 | 593* | | RR=0.32 (0.17; 0.60); NNT=24 | RR=0.43 (0.27; 0.67); NNT=18 | bd | Hospitalizacja: RR=0.34 (0.18; 0.64); NNT=26 (17; 56) Wizyta na izbie przyjęć | bd | | bd | bd | | SAE: RR=0.41 (0.25; 0.70); NNT=43 AE |
| | | | | | | | | | | | | | | | |
| McCreary 2021 | E | BAM 700 mg | 128 | | | Czas wolny od hospitalizacji | | | | | | | | | Infusion-related AE |
| | | BAM+ETE 700 mg + 1,4 g | 885 | | | | | | | | | | | | |
| | | REGN-COV2 2,4g -> 1,2 g | 922 | | | Hospitalizacja | | | | | | | | | |
| Pacjenci hospitalizowani | | | | | | | | | | | | | | | |
| Horby 2021 RECOVERY | C | REGN-COV2 8 g | 4839 / 1633# | 4946 / 1520 | Ogółem | | | | | | | Ogółem | IMV | | Temp.>39°C:R R=1.55 (1.10; 2.20), NNH=172 / RR=1.94 (1.19; 3.18), NNH=71# |
| | | | | | Sero-negatywni: RR=0.80 (0.70; 0.91), NNT=19 | | | | | | IMV lub zgon: Ogółem | | Niedociśnienie: RR=1.73 (1.17; 2.56), NNH=174 / RR=2.14 (1.21; 3.76), NNH=79# | | |
| | | | | | | | | | | Sero-negatywni: RR=1.19 (1.08; 1.3), NNT=16 | Sero-negatywni: 0.83 (0.75; 0.92), NNT=17 | | Pogorszenie f. oddechowej / r. alergiczne / hemoliza/ zdarzenia zakrzepowe | | |

| Autor badania, rok | Poziom wiarygodności | Ramię badane | | Ramię kontrolne, N | Zgon | Hospitalizacja związana z COVID-19 lub zgon | Wizyta medyczna związana z COVID-19 lub zgon | Hospitalizacja związana z COVID-19, wizyta na izbie przyjęć lub zgon | Wizyta medyczna* związana z COVID-19 / hospitalizacja / wizyta na izbie przyjęć | Przeniesienie na OIT | Wypis ze szpitala | Wentylacja mechaniczna | Czas do ustąpienia objawów | Wystąpienie objawów COVID-19 | AE / SAE |
|--------------------|----------------------|--------------|---|--------------------|------|---|--|--|---|----------------------|-------------------|------------------------|----------------------------|------------------------------|---------------------|
| | | Dawka | N | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | Seropozytywni | ≥1 TEAE w st. |
| | | | | | | | | | | | | | | Ogółem: OR=0.54 (0.33; 0.89) | ≥3 / ≥ poważny TEAE |

*W ramach badania zastosowano oddzielne, równoczesne grupy placebo w ramach grup kontrolnych. ** hospitalizacja, wizyta na izbie przyjęć, przychodni, gabinecie lekarskim lub teleporada związana z COVID-19; # pacjenci seronegatywni;

^obliczenia własne Agencji

IMV – inwazyjna wentylacja mechaniczna, BAM – bamłaniwimab, BAM+ETE – bamłaniwimab + etesewimab

3.2. Badania wtórne (wersja 1.0 Przeglądu)

W ramach przeglądu doniesień naukowych nie odnaleziono badań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania REGN-COV2 (kasirivimab + imdewimab) u pacjentów z COVID-19.

ANEKS 1 - Opis metodyki i wyników badań włączonych do przeglądu

Tabela 7. Opis metodyki i wyników badania O'Brien 2021b (Part A)

| O'Brien 2021b (NCT04452318) | | | | | | |
|---|---|--|--|-----------------------|---|----------------------------|
| Subcutaneous REGEN-COV Antibody Combination to Prevent Covid-19 (NEJM, 4.08.2021) | | | | | | |
| Methodology | Population | | Intervention | Control | Limitations | |
| Randomized, double-blind, two-part phase 3 trial (Part A) | N=2475 (randomized in Part A + B); N=1505 (Part A – RT-qPCR negative and seronegative) previously uninfected household contacts of infected persons | | Ni=753 REGEN-COV – 1,2g, single <u>subcutaneous</u> infection | Nc=752 Placebo | – no safety analysis regarding to sub-parts of the study (Part A, Part B); – short follow-up period. | |
| Randomization ending: 28/01/2021 | <u>Inclusion criteria:</u> – adults and adolescents (≥12 y.o.), – asymptomatic household contact with exposure to an individual with a diagnosis of SARS-CoV-2 infection (index case), – randomized within 96 hours of collection of the index cases' positive SARS-COV-2 diagnostic test sample. | | | | | |
| Cut-off date: 11/03/2021 | <u>Exclusion criteria:</u> – history of prior positive SARS-CoV-2 RT-PCR or serology test at any time before the screening, – participant has lived or currently lives with individuals with known previous SARS-CoV-2 infection, with the exception of the index case(s), – active respiratory/non-respiratory symptoms of COVID-19, – history of respiratory illness with sign/symptoms of SARS-CoV-2 infection, in the opinion of the investigator, within the prior 6 months to screening, – current hospitalization or hospitalized (>24 hours) for any reason within 30 days of the screening visit. | | | | | |
| Country: US / Romania / Moldova | | | | | | |
| Stratification: SARS-CoV-2 local diagnostic results and age | | | | | | |
| | Age, years – mean (range) | | 43,2 (12–87) | 42,7 (12–92) | | |
| | Male sex (%) | | 44,2 | 47,6 | | |
| | Hispanic or Latinx ethnic group (%) | | 38,6 | 42,4 | | |
| | High risk of Covid-19 (%) | Any factor | 31,6 | 29,4 | | |
| | | ≥65 years of age | 10,1 | 7,3 | | |
| | | BMI≥35 | 13,1 | 13,8 | | |
| | | Chronic kidney disease | 2,3 | 1,5 | | |
| | | Diabetes | 7,7 | 6,0 | | |
| | | Immunosuppressive disease | 0,7 | 0,3 | | |
| | | Receipt of immunosuppressive therapy | 0,5 | 1,5 | | |
| | | ≥55 years of age with CVD, hypertension, or COPD | 13,1 | 12,0 | | |
| Results | | | | | | |
| Outcome | | | Intervention | Control | Statistical significance of differences | |
| Event | Follow-up period (days) | | | | Relative parameter (95%CI) | Absolute parameter (95%CI) |
| Symptomatic RT-qPCR–confirmed SARS-CoV-2 infection [#] , n/N (%) | Overall | 28 | 11/753 (1,5) | 59/752 (7,8) | OR=0,17 (0,09; 0,33) ^RR=0,19 (0,10; 0,35) | ^NNT=16 |
| | ≥12 to <18 years | | 0/34 (0) | 4/34 (11,8) | OR=0.17 (0.00; 1.07) ^RR=0,11 (0,006; 1,99) | - |

O'Brien 2021b (NCT04452318)

| | | | | | | |
|---|-------------------------------------|----|---------------------------|---------------------------|---|---------|
| | ≥18 to <50 years | | 5/424 (1,2) | 29/438 (6,6) | OR=0,17 (0,05; 0,45) ^RR=0,18 (0,07; 0,46) | ^NNT=19 |
| | ≥50 years | | 6/295 (2,0) | 26/280 (9,3) | OR=0,20 (0,07; 0,52) ^RR=0,22 (0,09; 0,52) | ^NNT=14 |
| Duration of symptomatic RT-qPCR–confirmed SARS-CoV-2 infection#, weeks | Total | | 12,9 | 187,7 | RD=93,1%, p<0,001 | - |
| | Total duration / 1 000 participants | | 17,1 | 249 | | |
| Mean duration of symptoms/participant with symptomatic infection, weeks ± SD | | | 1,2±1,0 | 3,2±2,7 | - | - |
| Any RT-qPCR–confirmed symptomatic or asymptomatic SARS-CoV-2 infection, n/N (%) | | | 36/753 (4,8) | 107/752 (14,2) | OR=0,31 (0,21; 0,46) ^RR=0,34 (0,23; 0,48) | ^NNT=11 |
| Duration of RT-qPCR–confirmed symptomatic or asymptomatic SARS-CoV-2 infection, weeks | Total | | 41,0 | 231,0 | RD=82.3%, p<0,001 | - |
| | Total duration / 1 000 participants | | 54,4 | 307,2 | | |
| Mean duration of overall infection/infected participant, weeks ± SD | | | 1,1±0,4 | 2,2±1,1 | - | - |
| Viral load >10 ⁴ copies/ml, n/N (%) | | | 12/745 (1,6) | 85/749 (11,3) | OR=0,13 (0,07; 0,24) ^RR=0,14 (0,08; 0,26) | ^NNT=11 |
| Duration of high viral load (>10 ⁴ copies/ml) among all participants, weeks | Total | | 14,0 | 136,0 | RD=89.6%, p<0,001 | - |
| | Total duration / 1 000 participants | | 18,8 | 181,6 | | |
| Mean duration of high viral load/infected participant, weeks | | | 0,4±0,6 | 1,3±0,9 | - | - |
| Safety | | | | | | |
| Participants with at least one TEAE, n/N (%) | | nd | 265/1311 (20,2) | 379/1306 (29,0) | ^RR=0,70 (0,61; 0,80) | NNT=12 |
| Participants with at least one grade ≥3 TEAE, n/N (%) | | | 11/1311 (0,8) | 22/1306 (1,7) | ^RR=0,50 (0,24; 1,02) | - |
| Participants with at least one serious TEAE, n/N (%) | | | 10/1311 (0,8) | 15/1306 (1,1) | ^RR=0,66 (0,30; 1,47) | - |
| Participants with at least one TEAE resulting in death, n/N (%) | | | 2/1311 (0,2) [§] | 2/1306 (0,2) [§] | ^RR=1,00 (0,14; 7,06) | - |
| Author's conclusion: Subcutaneous REGEN-COV prevented symptomatic Covid-19 and asymptomatic SARS-CoV-2 infection in previously uninfected household contacts of infected persons. Among the participants who became infected, REGEN-COV reduced the duration of symptomatic disease and the duration of a high viral load. | | | | | | |

nd – no data; OR – odds ratio, RD – relative difference, RR – relative risk; TEAE – treatment emergent adverse events

#Broad-term definition: Fever ≥38°C; The signs and symptoms: Feverish, Sore throat, Cough, Shortness of breath/difficulty breathing (nasal flaring), Chills, Nausea, Vomiting, Diarrhea, Headache, Red or watery eyes (conjunctivitis), Body aches such as muscle pain or joint pain (myalgia, arthralgia), Loss of taste/smell, Fatigue (fatigue or general malaise or lethargy), Loss of appetite or poor eating/feeding, Confusion, Dizziness, Pressure/tightness in chest, Chest pain, Stomach ache (abdominal pain), Rash, Sneezing, Runny nose, Sputum/phlegm, other;

[§]none of these deaths were attributed by the investigators to Covid-19 (REGEN-COV: congestive cardiac failure and multiple coexisting conditions – sudden death; placebo: the placebo: gunshot wound and cardiac arrest);

^ Agency's own calculations

Tabela 8. Opis metodyki i wyników badania McCreary 2021

| McCreary 2021 (OPTIMISE-C19, NCT04790786) | | | | | | |
|--|--|---|--|--|---|-----|
| A Learning Health System Randomized Trial of Monoclonal Antibodies for Covid-19 (medRxiv, 9.09.2021) | | | | | | |
| Methodology | Population | Intervention1 | Intervention2 | Intervention3 | Limitations | |
| <p>Learning health system adaptive platform, open-label, with response-adaptive randomization, phase 3 trial</p> <p>Study: 10/03/2021 - ongoing</p> <p>Cut-off date: 25/06/2021; patient follow-up concluded on July 23, 2021</p> <p>Country: USA</p> <p>Stratification:</p> | <p>N=2466 (assessed and random mAB allocation assigned); N=1935 (received treatment)</p> <p>Non-hospitalized with mild to moderate COVID-19 with high risk of disease progression</p> <p><u>Inclusion criteria (as per the current EUA criteria):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Adult (> 18 y.o.) or children > 12 years old weighing ≥40 kg, - with a positive SARS-CoV-2 antigen or PCR test and within 10 days of symptom onset; - high risk of disease progression*. <p><u>Exclusion criteria (as per the current EUA criteria):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - hospitalized for the treatment of COVID-19; - require oxygen therapy for the treatment of COVID-19; - require an increase in baseline oxygen flow rate due to COVID-19 in those on chronic oxygen therapy due to underlying non-COVID-19 related comorbidity. | <p>Ni1=128</p> <p>Bamlanivimab – 700 mg i.v. single infusion</p> | <p>Ni2=885</p> <p>Bamlanivimab + etesevimab – 700 mg + 1400 mg i.v. single infusion</p> | <p>Ni3=922</p> <p>REGN-COV2 (casirivimab + imdevimab) – 1200 mg + 1200 mg i.v. single infusion</p> <p>3/06/2021: according to EUA - change: 600 mg + 600 mg i.v. or s.c.</p> | <ul style="list-style-type: none"> - publication status: pre-print; - prescriber and/or patient could request a specific mAb if desired; - all care and concomitant therapy are as per the treating providers was allowed; - trial was unblinded early due to federal distribution decisions, and no mAb met prespecified criteria for statistical inferiority or equivalence; - results are presented before any prespecified internal trigger was reached; - absence of patient-level variant data limited ability to directly assess comparative effectiveness relative to variant strains; - primarily relied on UPMC EHR data to capture death and hospitalization, and patients may have accessed care outside this health system after mAb treatment; | |
| | Age, years – mean±SD | 57±17 | 56±16 | 55±16 | | |
| | Female sex (%) | 54 | 53 | 54 | | |
| | Vaccine status (%) | Fully vaccinated | 1,6 | 4,9 | | 2,1 |
| | | Partially vaccinated | 20 | 4,4 | | 6,0 |
| | | Unvaccinated | 0 | 3,1 | | 3,3 |
| | | Unknown | 78 | 88 | | 89 |
| | Days from randomization to infusion, mean±SD | 0,6±0,9 | 0,4±0,7 | 0,4±0,8 | | |
| | Days from symptoms to randomization, mean±SD | 5,0±2,0 | 5,4±2,0 | 4,9±2,0 | | |
| | Days from symptoms to infusion, mean±SD | 6,3±1,8 | 6,0±1,9 | 6,2±2,0 | | |
| Location (%) | Infusion center | 81 | 52 | 50 | | |
| | Emergency department | 20 | 48 | 50 | | |

McCreary 2021 (OPTIMISE-C19, NCT04790786)

Results

| Outcome | | Follow-up period (days) | Bamlanivimab | Bamlanivimab + etesevimab | REGN-COV2 (casirivimab + imdevimab) | Statistical significance of differences | | |
|--------------------------------------|--|-------------------------|----------------|---------------------------|-------------------------------------|---|---|---|
| Event | | | | | | Relative parameter (95%CI) | Absolute parameter (95%CI) | |
| Hospital-free days – primary outcome | n/N (%) | 28 | 112/128 (87,5) | 755/885 (85,3) | 790/922 (85,7) | BAM vs BAM+ETE: \wedge RR=1,03 (0,96; 1,10) BAM vs REGN-COV2: adjOR=0,58 (0,30; 1,16)*; 91% probability of inferiority; \wedge RR=1,02 (0,95; 1,10) | - | |
| | Median (IQR) | | 28 (28-28) | 28 (28-28) | 28 (28-28) | - | - | |
| Deaths – n/N (%) | | | 1/128 (0,8) | 7/885 (0,8) | 6/922 (0,7) | BAM vs BAM+ETE: \wedge RR=0,99 (0,12; 7,96) BAM vs REGN-COV2: \wedge RR=1,20 (0,15; 9,89) BAM+ETE vs REGN-COV2: \wedge RR=1,22 (0,41; 3,60) | - | |
| Hospitalization | Overall, n/N (%) | | 16/128 (12,5) | 130/855 (12,5) | 132/922 (14,3) | BAM vs BAM+ETE: \wedge RR=0,82 (0,51; 1,34) BAM vs REGN-COV2: \wedge RR=0,87 (0,54; 1,42) BAM+ETE vs REGN-COV2: \wedge RR=1,06 (0,85; 1,33) | - | |
| | After mAb infusion in ED, n/N (%) | | 8/25 (32,0) | 100/422 (23,7) | 100/460 (21,7) | BAM vs BAM+ETE: \wedge RR=1,35 (0,74; 2,45) BAM vs REGN-COV2: \wedge RR=1,47 (0,81; 2,67) BAM+ETE vs REGN-COV2: \wedge RR=1,09 (0,85; 1,39) | - | |
| | After mAb infusion in infusion center, n/N (%) | | 8/103 (7,8) | 30/463 (6,5) | 32/462 (6,9) | BAM vs BAM+ETE: \wedge RR=1,20 (0,57; 2,54) BAM vs REGN-COV2: \wedge RR=1,12 (0,53; 2,36) BAM+ETE vs REGN-COV2: \wedge RR=0,93 (0,57; 1,50) | - | |
| | Median (IQR) | | 4 (2-10) | 4 (3-7) | 3 (2-6) | - | - | |
| Safety | | | | | | | | |
| Infusion-related AE, n/N (%) | | | 28 | 0/128 (0) | 12/885 (1,4) | 9/922 (1,0) | BAM vs BAM+ETE: \wedge RR=0,27 (0,02; 4,61) BAM vs REGN-COV2: \wedge RR=0,38 (0,02; 6,43) BAM+ETE vs REGN-COV2: \wedge RR=1,39 (0,59; 3,28) | - |

Author's conclusion: In non-hospitalized patients with mild to moderate Covid-19, bamlanivimab, compared to bamlanivimab-etesevimab and casirivimab-imdevimab, resulted in 91% and 94% probabilities of inferiority with regards to odds of improvement in hospital-free days within 28 days. There was an 86% probability of equivalence between bamlanivimab-etesevimab and casirivimab-imdevimab at an odds ratio bound of 0.25. However, the trial was unblinded early due to federal distribution decisions, and no mAb met prespecified criteria for statistical inferiority or equivalence.

nd – no data; OR – odds ratio, RD – relative difference, RR – relative risk; TEAE – treatment emergent adverse events

*High risk is defined as patients who meet at least one of the following criteria: A Body Mass Index (BMI) \geq 35; Have chronic kidney disease; Have diabetes; Have immunosuppressive disease; Are currently receiving immunosuppressive treatment; Are \geq 65 years old; Are \geq 55 years of age AND have: cardiovascular disease, OR hypertension, OR chronic obstructive pulmonary disease/other chronic respiratory disease; Are 12-17 years of age AND have: BMI \geq 85th percentile for their age and gender based on CDC growth charts, OR sickle cell disease, OR congenital or acquired heart disease, OR neurodevelopmental disorders (e.g., cerebral palsy), OR a medical-related technological dependence, for example, tracheostomy or gastrostomy), OR asthma, reactive airway, or other respiratory disease that requires daily medication for control;

#Median (95% credible interval);

\wedge Agency's own calculations

Tabela 9. Opis metodyki i wyników badania Horby 2021 (RECOVERY)

| RECOVERY Collaborative Group / Horby 2021 | | | | | | | |
|---|---|---|-------------|--|-------------|---|--------------|
| Casirivimab and imdevimab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial (medRxiv, 16.06.2021r.) | | | | | | | |
| Methodology | Population | Intervention | | Control | | Limitations | |
| Investigator- initiated, randomised, controlled, open-label, platform trial Duration of the study: 18/09/2020 – 22/05/2021 Country – UK / Indonesia / Nepal | N=9785 – all patients Hospitalized patients with COVID-19 <u>Inclusion criteria:</u> – clinically suspected or confirmed SARS-CoV-2 infection – no medical history that might put the patient at significant risk if they were to participate in the trial. Pregnant or breastfeeding women were eligible for inclusion <u>Exclusion criteria:</u> – patients who had received intravenous immunoglobulin treatment during the current admission – children weighing <40 kg or aged <12 years | Ni=4839 – all patients 1633 – seronegative patients REGEN-COV – single i.v. dose 8g (casirivimab 4g + imdevimab 4g) over 60 minutes | | Ni=4946 – all patients 1520 – seronegative patients Usual care group | | – Publication status – pre-print – Preliminary report – High proportion of patients in the study arms were receiving other treatments, ex. glucocorticoids, remdesivir etc. | |
| | | | Overall | Seronegative | Overall | | Seronegative |
| | Age, years (SD) | | 61,9 (14,6) | 63,2 (15,5) | 61,9 (14,4) | | 64,0 (15,2) |
| | Male sex (%) | | 70 | 61 | 70 | | 58 |
| | Median number of days since symptom onset | | 9 (6-12) | 7 (4-10) | 9 (6-12) | | 7 (5-9) |
| | Median number of days since admission to hospital | | 2 (1-3) | 1 (1-2) | 2 (1-3) | | 1 (1-3) |
| | Previous diseases (%) | Diabetes mellitus | 26 | 25 | 27 | | 27 |
| | | Heart disease | 21 | 25 | 21 | | 26 |
| | | Chronic lung disease | 22 | 28 | 23 | | 30 |
| | | Tuberculosis | <1 | <1 | <1 | | <1 |
| | | HIV | <1 | <1 | <1 | | <1 |
| | | Severe liver disease | 1 | 2 | 1 | | 1 |
| | | Severe kidney impairment | 5 | 7 | 5 | | 8 |
| | Any of the above | 53 | 57 | 54 | 60 | | |
| Other treatments (%) | Corticosteroid | 87 | 84 | 89 | 88 | | |
| | Lopinavir / ritonavir | <1 | <1 | <1 | 0 | | |
| | Hydroxychloroquine | <1 | <1 | <1 | <1 | | |
| | Azithromycin or other macrolides | 25 | 24 | 25 | 24 | | |
| | Tocilizumab or sarilumab | 14 | 13 | 16 | 17 | | |
| Aspirin | 35 | 33 | 35 | 33 | | | |

RECOVERY Collaborative Group / Horby 2021

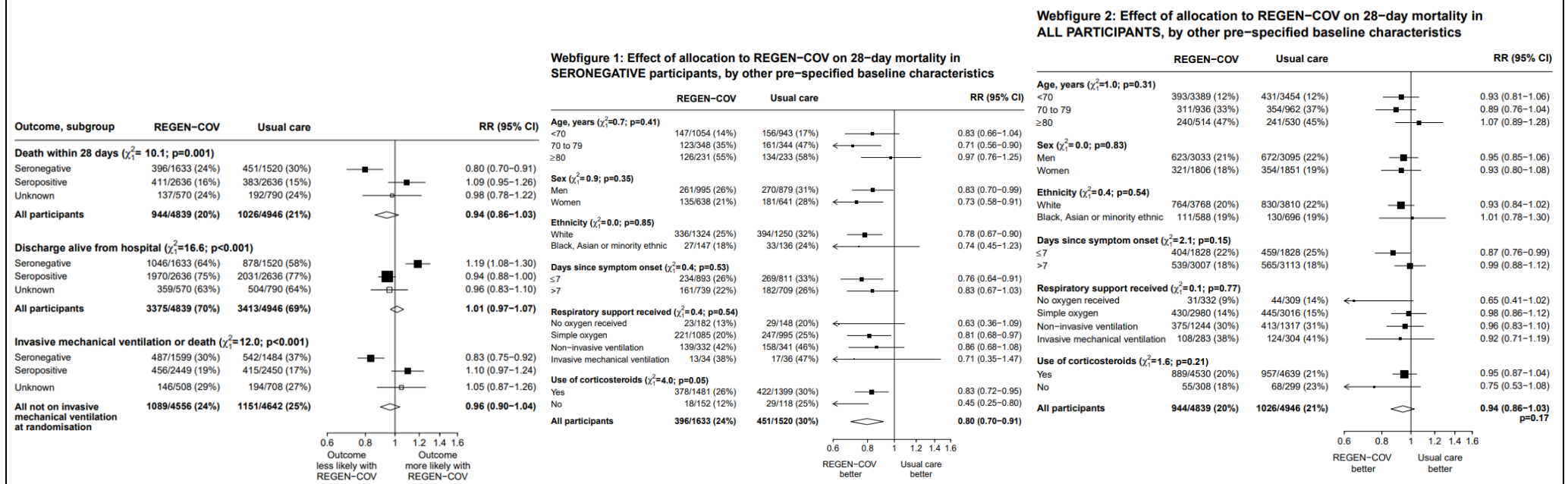
Results

| Outcome | | Follow-up period | Intervention | Control | Statistical significance of differences | | |
|---|---|------------------|----------------|----------------|---|-----------------------------|--------------------------|
| Event | Relative parameter [#] (95%CI) | | | | Absolute parameter (95%CI) | | |
| Primary clinical outcomes | | | | | | | |
| Mortality at 28 days, n/N (%) | Overall | 28 days | 944/4839 (20) | 1026/4946 (21) | RR=0.94 (0.86; 1.03) ^RR=0.94 (0.87; 1.02) | - | |
| | Seronegative | | 396/1633 (24) | 451/1520 (30) | RR=0.80 (0.70; 0.91) ^RR=0.82 (0.73; 0.92) | NNT=19 (12; 43) | |
| Secondary clinical outcomes | | | | | | | |
| Discharged from hospital within 28 days, n/N (%) | Overall | 28 days | 3375/4839 (70) | 3413/4946 (69) | RR=1.01 (0.97; 1.07) ^RR=1.01 (0.98; 1.04) | - | |
| | Seronegative | | 1046/1633 (64) | 878/1520 (58) | RR=1.19 (1.08; 1.30) ^RR=1.11 (1.05; 1.17) | ^NNT=16 (11; 35) | |
| Median duration of hospitalisation, days (IQR) | Overall | 28 days | 10 (6 – >28) | 10 (5 – >28) | - | - | |
| | Seronegative | | 13 (7 – >28) | 17 (7 – >28) | - | - | |
| Invasive mechanical ventilation or death*, n/N (%) | Overall | 28 days | 1089/4556 (24) | 1151/4642 (25) | RR=0.96 (0.90; 1.04) | - | |
| | Seronegative | | 487/1599 (30) | 542/1484 (37) | RR=0.83 (0.75; 0.92) ^RR=0.83 (0.76; 0.92) | ^NNT=17 (11; 37) | |
| Invasive mechanical ventilation*, n/N (%) | Overall | 28 days | 479/4556 (11) | 487/4642 (10) | RR=1.00 (0.89; 1.13) | - | |
| | Seronegative | | 189/1599 (12) | 200/1484 (13) | RR=0.88 (0.73; 1.06) | - | |
| Death*, n/N (%) | Overall | 28 days | 836/4556 (18) | 902/4642 (19) | RR= 0.94 (0.87; 1.03) | - | |
| | Seronegative | | 383/1599 (24) | 434/1484 (29) | RR=0.82 (0.73; 0.92) | ^NNT=19 (12; 46) | |
| Subsidiary outcomes | | | | | | | |
| Use of ventilation**, n/N (%) | Non-invasive or invasive ventilation | - | Overall | 751/3312 (23) | 793/3325 (24) | RR=0.95 (0.87; 1.04) | - |
| | | | Seronegative | 355/1267 (28) | 370/1143 (32) | RR=0.87 (0.77; 0.98) | ^NNT=23 (13; 146) |
| | Non-invasive ventilation | | Overall | 726/3312 (22) | 765/3325 (23) | RR=0.95 (0.87; 1.04) | - |
| | | | Seronegative | 341/1267 (27) | 360/1143 (31) | RR=0.85 (0.75; 0.97) | ^NNT=22 (13; 105) |
| | Invasive mechanical ventilation | | Overall | 181/3312 (5) | 211/3325 (6) | RR=0.86 (0.71; 1.04) | - |
| | | | Seronegative | 89/1267 (7) | 119/1143 (10) | RR=0.67 (0.52; 0.88) | ^NNT=30 (18; 88) |
| Successful cessation of invasive mechanical ventilation***, n/N (%) | Overall | 28 days | 103/283 (36) | 116/304 (38) | RR=0.97 (0.74; 1.26) | - | |
| | Seronegative | | 9/34 (26) | 12/36 (33) | RR=0.86 (0.36; 2.03) | - | |
| Renal replacement therapy, n/N (%) | Overall | - | 203/4783 (4) | 201/4887 (4) | RR=1.03 (0.85; 1.25) | - | |
| | Seronegative | | 68/1616 (4) | 64/1498 (4) | RR=0.98 (0.71; 1.38) | - | |
| Safety outcomes | | | | | | | |
| Any sudden worsening in respiratory status, n/N (%) | Overall | 72 h | 25/4839 (1) | 29/4946 (2) | ^RR=0.88 (0.52; 1.50) | - | |
| | Seronegative | | 15/1633 (2) | 8/1520 (1) | ^RR=1.75 (0.74; 4.11) | - | |
| Any severe allergic reaction, n/N (%) | Overall | 72 h | 4/4839 (<1) | 1/4946 (<1) | ^RR=4.09 (0.74; 4.11) | - | |
| | Seronegative | | 1/1633 (<1) | 0 | ^RR=2.79 (0.11; 68.5) | - | |

RECOVERY Collaborative Group / Horby 2021

| | | | | | |
|---|--------------|-------------|-------------|------------------------------|----------------------------|
| Temperature >39°C or 2°C rise above baseline, n/N (%) | Overall | 79/4839 (4) | 52/4946 (3) | ^RR=1,55 (1,10; 2,20) | ^NNH=172 (97; 795) |
| | Seronegative | 48/1633 (7) | 23/1520 (4) | ^RR=1,94 (1,19; 3.18) | ^NNH=71 (41; 256) |
| Any sudden hypotension, n/N (%) | Overall | 66/4839 (4) | 39/4946 (2) | ^RR=1,73 (1,17; 2,56) | ^NNH=174 (102; 598) |
| | Seronegative | 39/1633 (6) | 17/1520 (3) | ^RR=2,14 (1,21; 3,76) | ^NNH=79 (46; 288) |
| Clinical haemolysis, n/N (%) | Overall | 14/4839 (2) | 9/4946 (2) | ^RR=1,59 (0,69; 3,67) | - |
| | Seronegative | 26/1633 (1) | 31/1520 (2) | ^RR=0,78 (0,47; 1,31) | - |
| Any thrombotic event, n/N (%) | Overall | 31/4839 (2) | 24/4946 (1) | ^RR=0,78 (0,47; 1,30) | - |
| | Seronegative | 10/1633 (2) | 7 /1520(1) | ^RR=1,33 (0,51; 3,48) | - |

Primary and secondary outcomes, overall and by baseline antibody status



Author's conclusion: In patients hospitalised with COVID-19, the monoclonal antibody combination of casirivimab and imdevimab (REGEN-COV) reduced 28-day mortality among patients who were seronegative at baseline.

*analyses exclude those on invasive mechanical ventilation at randomisation; **among patients not on any ventilation at randomisation; *** defined as cessation of invasive mechanical ventilation within, and survival to 28 days. Analyses exclude those not receiving invasive mechanical ventilation at randomisation; ^Agency's own calculation.

rate ratio for the outcomes of 28-day mortality, hospital discharge, and successful cessation of invasive mechanical ventilation, and risk ratio for other outcomes.

Tabela 10. Opis metodyki i wyników badania Weinreich 2021b

| Weinreich 2021b | | | | | | | | | |
|---|--|---|--|--|---------------------------|---------------------------|--|-----------------------------|--|
| REGEN-COV Antibody Cocktail in Outpatients with Covid-19 (medRxiv, 12.06.2021) | | | | | | | | | |
| Methodology | Population | | Intervention | | | Control | Limitations | | |
| Phase 1/2, multicenter, randomized, double-blind | N=799 patients (ITT analysis); 665 (mFAS analysis) 437 (mFAS population in primary virologic efficacy analysis) | | Ni1=266 (randomized) | Ni2=267 (randomized) | Ni=533 (randomized) | Nc=266 (randomized) | <ul style="list-style-type: none"> — publication status – pre-print; — the trial is sponsored by Regeneron Pharmaceuticals; — surrogate primary endpoint. | | |
| Duration of randomization: 16/06/2020 – 23/09/2020 | <u>Inclusion criteria:</u> patients ≥18 years of age and nonhospitalized, with a confirmed SARSCoV-2-positive nasopharyngeal PCR test result ≤72 h and symptom onset ≤7 days before randomization <u>Exclusion criteria:</u> Admission to a hospital prior to randomization, or hospitalization at randomization due to Covid-19; participation in a clinical research study evaluating convalescent plasma, mAb against SARS-CoV-2, or IVIG, within 3 months or less than 5 half-lives of the investigational product prior to the screening visit; prior, current, or planned future use of convalescent plasma, mAbs against SARS-CoV-2, IVIG, systemic corticosteroids (any indication), or Covid-19 Emergency Use Authorization approved treatments, where prior use is defined as the past 30 days or less than 5 half-lives of the investigational product (whichever is longer) from screening; pregnant or breastfeeding women | | low dose REGN-COV2 i.v. - 2,4g (1,2g each of casirivimab and imdevimab) | high dose REGN- COV2 i.v. - 8,0g (4g each of casirivimab and imdevimab) | REGN-COV2 i.v. combined | Placebo i.v. | | | |
| Randomization was stratified by country and presence or absence of ≥1 risk factor for severe Covid-19: age >50 years, obesity (BMI >30), immunosuppression, and chronic cardiovascular, metabolic, liver, kidney, or lung disease | Median age (IQR) — yr | | 42.0 (31.0–52.0) | 42.0 (30.0–52.0) | 42.0 (30.0–52.0) | 42.0 (32.0–53.0) | | | |
| | Male sex — n (%) | | 45.9 | 44.9 | 45.4 | 50.4 | | | |
| All patients were assessed for the presence or absence of anti-SARS-CoV-2 antibodies: anti-spike [S1] IgA, anti-spike [S1] IgG, and anti-nucleocapsid IgG | Positive baseline qualitative RT-PCR — n (%) | | 215 (80.8) | 219 (82.0) | 434 (81.4) | 231 (86.8) | | | |
| | Baseline viral load in nasopharyngeal swab. median (range) - log ₁₀ copies/ml | | 5.47 (0.0–7.9) | 5.42 (0.0–7.9) | 5.43 (0.0–7.9) | 5.64 (0.0–7.9) | | | |
| | Baseline serum antibody status — n (%) | Negative | 140 (52.6) | 134 (50.2) | 274 (51.4) | 134 (50.4) | | | |
| | | Positive | 96 (36.1) | 102 (38.2) | 198 (37.1) | 106 (39.8) | | | |
| | | Unknown | 30 (11.3) | 31 (11.6) | 61 (11.4) | 26 (9.8) | | | |
| | Median time from symptom onset to randomization (range) – days | | 3.0 (2.0–5.0) | 3.0 (2.0–5.0) | 3.0 (2.0–5.0) | 3.0 (2.0–5.0) | | | |
| | At least one risk factor for hospitalization — n (%)# | | 325 (61.0) | 160 (59.9) | 165 (62.0) | 158 (59.4) | | | |
| Results | | | | | | | | | |
| Outcome | | | Intervention | | | Control (PLB) | Statistical significance of differences | | |
| event | | follow-up period | REGN-COV2 2,4g | REGN-COV2 8,0g | REGN-COV2 combined | | relative parameter (95% CI) | absolute parameter (95% CI) | |
| Time-weighted average change in viral load from baseline - Least-squares mean change ± standard error— log ₁₀ copies/ml (95% CI) | | Baseline viral load >10 ⁷ copies/ml (mFAS) | 7 days | -2.14±0.16 (-2.44; -1.83) | -2.13±0.16 (-2.44; -1.82) | -2.13±0.13 (-2.39; -1.87) | -1.46±0.15 (-1.75, -1.16) | - | <u>2,4g vs PLB:</u> -0.68±0.16 (-0.99; -0.37) |
| | | | | | | | | - | <u>8g vs PLB:</u> -0.68±0.16 (-0.99; -0.36) |
| | | | | | | | | - | <u>combined vs PLB:</u> -0.68±0.14 (-0.94; -0.41) |

Weinreich 2021b

| | | | | | | | |
|---|---|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|--|--|
| Baseline viral load >10 ⁶ copies/ml (mFAS) | Baseline serum antibody status: negative (mFAS) | -2.13±0.13 (-2.38; -1.88) | -1.98±0.13 (-2.24; -1.72) | -2.06±0.11 (-2.27; -1.85) | -1.40±0.13 (-1.65; -1.14) | - | <u>2,4q vs PLB:</u> -0.73±0.14 (-1.01; -0.45) |
| | | - | - | - | - | - | <u>8g vs PLB:</u> -0.58±0.14 (-0.86; -0.30) |
| | | - | - | - | - | - | <u>combined vs PLB:</u> -0.65±0.12 (-0.89; -0.41) |
| | mFAS | -1.92±0.11 (-2.13; -1.71) | -1.90±0.11 (-2.11; -1.69) | -1.91±0.08 (-2.06; -1.76) | -1.18±0.10 (-1.38; -0.99) | - | <u>2,4q vs PLB:</u> -0.74±0.14 (-1.02; -0.45) |
| | | - | - | - | - | - | <u>8g vs PLB:</u> -0.71±0.14 (-1.00; -0.43) |
| | | - | - | - | - | - | <u>combined vs PLB:</u> -0.73±0.12 (-0.97; -0.48) |
| | mFAS | -1.69±0.09 (-1.87; -1.50) | -1.64±0.09 (-1.82; -1.46) | -1.66±0.07 (-1.81; -1.52) | -1.30±0.09 (-1.49; -1.12) | - | <u>2,4q vs PLB:</u> -0.38±0.12 (-0.61; -0.15) |
| | | - | - | - | - | - | <u>8g vs PLB:</u> -0.34±0.12 (-0.57; -0.11) |
| | | - | - | - | - | - | <u>combined vs PLB:</u> -0.36±0.10 (-0.56; -0.16) |
| At least one Covid-19–related, medically attended visit (hospitalization or emergency room, urgent care, or physician office/telemedicine related to COVID-19), n/N (%) | 29 days | 6/215 (2.8) | 6/219 (2.7) | 12/434 (2.8) | 15/231 (6,5) | <u>2,4q vs PLB:</u> ^RR=0,42 (0,17; 1,09) | <u>2,4q vs PLB:</u> -3,7 (-8,0; 0,3) |
| | | | | | | <u>8g vs PLB:</u> ^RR=0,42 (0,17; 1,07) | <u>8g vs PLB:</u> -3,8 (-8,1; -0,2) |
| | | | | | | <u>combined vs PLB:</u> ^RR=0,43 (0,21; 0,89) | <u>combined vs PLB:</u> -3,7 (-7,9; -0,3); ^NNT= 27(15; 170) |
| At least one Covid-19–related, medically attended visit (only hospitalization or emergency room or urgent care visit) | | 5/215 (2.3) | 5/219 (2,3) | 10/434 (2,3) | 10/231 (4.3) | <u>2,4q vs PLB:</u> ^RR=0,53 (0,19; 1,54) | <u>2,4q vs PLB:</u> -2,0 (-11,2; 7,3) |
| | | | | | | <u>8g vs PLB:</u> ^RR=0,53 (0,19; 1,52) | <u>8g vs PLB:</u> -2,0 (-11,3; 7,2) |
| | | | | | | <u>combined vs PLB:</u> ^RR=0,53 (0,22; 1,26) | <u>combined vs PLB:</u> -2,0 (-10,0; 6,0) |
| Any serious adverse event, n/N (%) | nd | 4/258 (1.6) | 2/260 (0.8) | 6/518 (1.2) | 6/262 (2.3) | <u>2,4q vs PLB:</u> ^RR=0,68 (0,19; 2,37) | - |
| | | | | | | <u>8g vs PLB:</u> ^RR=0,34 (0,06; 1,65) | - |
| | | | | | | <u>combined vs PLB:</u> ^RR=0,51 (0,17; 1,55) | - |
| Any adverse event of special interest**, n/N (%) | nd | 0 | 4/260 (1.5) | 4/518 (0.8) | 2/262 (0.8) | <u>2,4q vs PLB:</u> ^RR=0,20 (0,01; 4,21) | - |
| | | | | | | <u>8g vs PLB:</u> ^RR=2,01 (0,37; 10,9) | - |
| | | | | | | <u>combined vs PLB:</u> ^RR=1,01 (0,18; 5,49) | - |
| Any serious adverse event of special interest**, n/N (%) | | 0 | 0 | 0 | 0 | - | - |

Weinreich 2021b

| | | | | | | | | |
|---|---|----|-------------|-------------|-------------|---|--|---|
| Grade ≥2 infusion-related reaction | 4 days | 0 | 4/260 (1.5) | 4/518 (0.8) | 1/262 (0.4) | 2,4g vs PLB: ^RR= 0,33 (0,02; 8,27) | - | |
| | | | | | | 8g vs PLB: ^RR=4,03 (0,45; 35,82) | - | |
| | | | | | | combined vs PLB: ^RR= 2,02 (0,23; 18,01) | - | |
| Grade ≥2 hypersensitivity reaction, n/N (%) | 29 days | 0 | 0 | 0 | 2/262 (0,8) | 2,4g vs PLB: ^RR=0,20 (0,01; 4,21) | - | |
| | | | | | | 8g vs PLB: ^RR=0,20 (0,01; 4,18) | - | |
| | | | | | | combined vs PLB: ^RR=0,10 (0,01; 2,10) | - | |
| Adverse events that occurred or worsened during the observation period, n/N (%) | Grade 3 or 4 event | nd | 3/258 (1.2) | 2/260 (0.8) | 5/518 (1.0) | 4/262 (1.5) | 2,4g vs PLB: ^RR=0,76 (0,17; 3,36) | - |
| | | | | | | | 8g vs PLB: ^RR=0,51 (0,09; 2,72) | - |
| | | | | | | | combined vs PLB: ^RR=0,63 (0,17; 2,33) | - |
| | Event that led to death | | 0 | 0 | 0 | 0 | - | - |
| | Event that led to withdrawal from the trial | | 0 | 1/260 (0.4) | 1/518 (0.2) | 0 | 2,4g vs PLB: - | - |
| | | | | | | | 8g vs PLB: ^RR=3,02 (0,12; 73,8) | - |
| | | | | | | | combined vs PLB: ^RR=1,52 (0,06; 37,19) | - |
| | Event that led to infusion interruption | | 0 | 1/260 (0.4) | 1/518 (0,2) | 1/262 (1,5) | 2,4g vs PLB: ^RR=0,34 (0,01; 8,27) | - |
| | | | | | | | 8g vs PLB: ^RR=1,01 (0,06; 16,03) | - |
| combined vs PLB: ^RR=0,51 (0,03; 8,05) | | - | | | | | | |

Authors' conclusions: REGEN-COV treatment of outpatients significantly reduced SARS-CoV-2 viral load and Covid-19-related medically-attended visits.

IVIG – intravenous immunoglobulin; mAb – monoclonal antibody

Risk factors for hospitalization include an age of more than 50 years, obesity, cardiovascular disease (including hypertension), chronic lung disease (including asthma), chronic metabolic disease (including diabetes), chronic kidney disease (including receipt of dialysis), chronic liver disease, and immunocompromised (immunosuppression or receipt of immunosuppressants). * Among the 799 patients, 87 (10.9%) tested negative in the central lab SARS-CoV-2 NP RT-qPCR assay at baseline and 47 (5.9%) were without central lab baseline viral load data; consequently. Among the 524 patients in primary virologic efficacy analysis), the mFAS set comprised 437 patients; **Events were grade 2 or higher hypersensitivity reactions or infusion-related reactions

^ Agency's own calculation

Tabela 11. Opis metodyki i wyników badania Weinreich 2021a

| Weinreich 2021a | | | | | | | | | | |
|---|--|-----------------------------|---|--------------------|---|--------------------|--|--------------------|---|-------------------|
| REGEN-COV Antibody Cocktail Clinical Outcomes Study in Covid-19 Outpatients (medRxiv, 21.05.2021) | | | | | | | | | | |
| Methodology | Population | | Intervention 1 | Concurrent control | Intervention 2 | Concurrent control | Intervention 3 | Concurrent control | Limitations | |
| Phase 3, multicentre, double-blind, randomized trial | N=5398 patients (mFAS ¹) 5531 – safety population (FAS) | | Ni1= 736 (mFAS) | Nc1=748 (mFAS) | Ni1= 1355 (mFAS) | Nc1=1341 (mFAS) | Ni3=625 (mFAS) | Nc3=593 (mFAS) | <ul style="list-style-type: none"> – mFAS population in the efficacy analysis; – Changes in trials protocol in terms of REGEN-COV2 dosage; – Missing of some of the efficacy results in the REGEN-COV2 8 g; – Publication status – pre-print; | |
| Duration of the study: 24/09/2020 – 17/01/2021 | <u>Inclusion criteria:</u> – non-hospitalized patients ≥18 y.o. with ≥1 risk factor for severe COVID-19 ² , – confirmed SARS-CoV-2 ≤72h, – onset of any symptom ≤7 days before randomization. | | REGN-COV2 1.2g i.v. (0.6 g each of casirivimab and imdevimab) | Placebo | REGN-COV2 2.4 g i.v.(1.2 g each of casirivimab and imdevimab) | Placebo | REGN-COV2 8 g i.v. (4 g each of casirivimab and imdevimab) | Placebo | | |
| Median follow-up: 45 days. | <u>Exclusion criteria:</u> – hospitalization for COVID-19 prior to randomization or hospitalization for any reason during randomization, – participation in clinical trial evaluating convalescent plasma, mAbs or IVIG; – prior/current/planned use (within 90 days) any approved /authorized COVID-19 vaccine | | | | | | | | | |
| Initially, phase 3 patients received REGEN-COV2 2,4 g or 8 g. Based upon phase 1/2 results next enrolled patients received REGEN-COV2 1.2 g, or 2.4g. | | | | | | | | | | |
| | Median age (IQR) — yr | | 48.5 (37.0–57.5) | 48.0 (35.0–57.0) | 50.0 (39.0–60.0) | 50.0 (37.0–58.0) | 51.0 (40.0–59.0) | 50.0 (39.0–58.0) | | |
| | Male sex (%) | | 49.5 | 47.1 | 48.4 | 47.2 | 51.8 | 47.4 | | |
| | Positive baseline qRT-PCR (%) | | 99.7 | 99.5 | 99.9 | 99.4 | 100 | 99.3 | | |
| | Baseline serum antibody status (%) | Negative | 67.9 | 69.4 | 69.4 | 69.4 | 65.9 | 69.3 | | |
| | | Positive | 24.0 | 21.9 | 23.8 | 22.1 | 25.9 | 22.4 | | |
| | | Unknown | 8.0 | 8.7 | 6.8 | 8.5 | 8.2 | 8.3 | | |
| | Median time from symptom onset (range) — days | | 3.0 (2–5) | 3.0 (2–4) | 3.0 (2–5) | 3.0 (2–5) | 3.0 (2–5) | 3.0 (2–5) | | |
| Results | | | | | | | | | | |
| Efficacy analysis (mFAS ¹) | | | | | | | | | | |
| Outcome | | | REGN-COV2 1.2 g | Placebo | REGN-COV2 2.4 g | Placebo | REGN-COV2 8 g | Placebo | Statistical significance of differences | |
| Event | follow-up (days) | Relative parameter (95% CI) | | | | | | | Absolute parameter (95% CI) | |
| Covid-19-related hospitalization or all-cause death, n/N (%) | Overall | 29 | 7/736 (1.0) | 24/748 (3.2) | 18/1355 (1.3) | 62/1341 (4.6) | 13/625 (2.1) | 38/593 (6.4) | REGN-COV2 1.2 q vs PLB: ^RR=0.30 (0.13; 0.68) | ^NNT=44 (27; 124) |
| | | | REGN-COV2 2.4 q vs PLB: ^RR=0.29 (0.17; 0.48) | ^NNT=30 (22; 50) | | | | | | |
| | | | REGN-COV2 8 q vs PLB: ^RR=0.32 (0.17; 0.60) | ^NNT=24 (16; 48) | | | | | | |
| | | | 6/482 (1.2) | 20/471 (4.2) | 13/924 (1.4) | 55/876 (6.3) | nd | nd | REGN-COV2 1.2 q vs PLB: ^NNT=33 (20; 106) | |

Weinreich 2021a

REGEN-COV Antibody Cocktail Clinical Outcomes Study in Covid-19 Outpatients (medRxiv, 21.05.2021)

| | | | | | | | | | | ^RR=0.21 (0.12; 0.72) | |
|---|--|---------------|----------------|----------------|----------------|--------------|---|---|---------------------------|---|-------------------------|
| | Baseline viral load >10 ⁶ copies/mL | | | | | | | | | REGN-COV2 2.4 q vs PLB: ^RR=0.22 (0.12; 0.41) | ^NNT=21 (15; 32) |
| | Baseline seronegative | 3/500 (0.6) | 18/519 (3.5) | 12/940 (1.3) | 49/930 (5.3) | nd | nd | REGN-COV2 1.2 q vs PLB: ^RR=0.17 (0.05; 0.58) | ^NNT=35 (22; 89) | | |
| | | | | | | | | REGN-COV2 2.4 q vs PLB: ^RR=0.24 (0.13; 0.45) | ^NNT=25 (18; 42) | | |
| From day 4 through day 29 | 5/735 (0.7) | 18/748 (2.4) | 5/1351 (0.4) | 46/1340 (3.4) | nd | nd | REGN-COV2 1.2 q vs PLB: ^RR=0.28 (0.11; 0.76) | ^NNT=58 (34; 213) | | | |
| All-cause death, n/N (%) | | 1/736 (0.1) | 1/748 (0.1) | 1/1355 (<0.1) | 3/1431 (0.2) | 0 | 2/593 (0.3) | REGN-COV2 1.2 q vs PLB: ^RR=1.01 (0.06; 16.2) | - | | |
| | | | | | | | | REGN-COV2 2.4 q vs PLB: ^RR=0.35 (0.03; 3.39) | - | | |
| | | | | | | | | REGN-COV2 8q vs PLB: ^RR=0.19 (0.01; 3.95) | - | | |
| ≥1 Covid-19-related medically-attended visit or all-cause death, n/N (%) | | 20/736 (2.7) | 51/748 (6.8) | 43/1355 (3.2) | 109/1341 (8.1) | 26/625 (4.2) | 58/593 (9.8) | REGN-COV2 1.2 q vs PLB: ^RR=0.39 (0.24; 0.66) | ^NNT=25 (16; 52) | | |
| | | | | | | | | REGN-COV2 2.4 q vs PLB: ^RR=0.39 (0.28; 0.55) | ^NNT=21 (15; 32) | | |
| | | | | | | | | REGN-COV2 8 q vs PLB: ^RR=0.43 (0.27; 0.67) | ^NNT=18 (12; 36) | | |
| ≥1 Covid-19-related Hospitalization, Emergency Room Visits, or All-cause Death, n/N (%) | | 9/736 (1.2) | 34/748 (4.5) | 27/1355 (2.0) | 78/1341 (5.8) | nd | nd | REGN-COV2 1.2 q vs PLB: ^RR=0.27 (0.13; 0.56) | ^NNT=31 (20; 62) | | |
| | | | | | | | | REGN-COV2 2.4 q vs PLB: ^RR=0.34 (0.22; 0.53) | ^NNT=27 (19; 43) | | |
| Emergency room visit, n/N (%) | | 2/736 (0.3) | 10/748 (1.3) | 9/1355 (0.7) | 16/1341 (1.2) | 3/625 (0.5) | 6/593 (1.0) | REGN-COV2 1.2 q vs PLB: ^RR=0.20 (0.05; 0.92) | ^NNT=94 (21; 644) | | |
| | | | | | | | | REGN-COV2 2.4 q vs PLB: ^RR=0.56 (0.25; 1.26) | - | | |
| | | | | | | | | REGN-COV2 8 q vs PLB: ^RR=0.47 (0.12; 1.88) | - | | |
| Hospitalization | Number of patients, n/N (%) | 6/736 (0.8) | 23/748 (3.1) | 17/1355 (1.3) | 59/1341 (4.4) | 13/625 (2.1) | 36/593 (6.1) | REGN-COV2 1.2 q vs PLB: ^RR=0.27 (0.11; 0.65) | ^NNT=45 (27; 117) | | |
| | | | | | | | | REGN-COV2 2.4 q vs PLB: ^RR=0.29 (0.17; 0.49) | ^NNT=33 (17; 49) | | |
| | | | | | | | | REGN-COV2 8 q vs PLB: ^RR=0.34 (0.18; 0.64) | ^NNT=26 (17; 56) | | |
| | Median (days), IQR | 4.0 (3.0–6.0) | 5.5 (4.0–10.5) | 6.0 (3.0–11.0) | 7.0 (5.0–13.0) | nd | nd | - | - | | |
| Admission to ICU, n/N (%) | | 3/736 (0.4) | 7/748 (0.9) | 6/1355 (0.4) | 18/1341 (1.3) | nd | nd | REGN-COV2 1.2 q vs PLB: ^RR=0.43 (0.11; 1.68) | - | | |
| | | | | | | | | REGN-COV2 2.4 q vs PLB: | ^NNT=112 (63; 524) | | |

Weinreich 2021a

REGEN-COV Antibody Cocktail Clinical Outcomes Study in Covid-19 Outpatients (medRxiv, 21.05.2021)

| | | | | | | | | | |
|---|--|-------------|-------------|---------------|--------------|----|----|---|---|
| | | | | | | | | ^RR=0.33 (0.13; 0.83) | |
| Mechanical ventilation requirement, n/N (%) | | 1/736 (0.1) | 2/748 (0.3) | 1/1355 (<0.1) | 6/1341 (0.4) | nd | nd | REGN-COV2 1.2 q vs PLB: ^RR=0.50 (0.04; 5.59) | - |
| | | | | | | | | REGN-COV2 2.4 q vs PLB: ^RR=0.17 (0.02; 1.36) | - |
| Time to Covid-19 symptoms resolution, median (days) | | 10 | 14 | 10 | 14 | nd | nd | REGN-COV2 1.2/2.4 q vs PLB: p<0.0001 | - |

Safety analysis (FAS population)

| Outcome | | follow-up (days) | REGEN-COV 1.2g (n=827) | REGEN-COV 2.4g (n=1849) | REGEN-COV 8.0g (n=1012) | Placebo (n=1843) | Statistical significance of differences | | |
|---|---------------------|------------------|------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------|---|---|--------------------------|
| Event | | | | | | | Relative parameter (95% CI) | Absolute parameter (95% CI) | |
| SAE (overall), n/N (%) | | 29 | 9/827 (1.1) | 24/1849 (1.3) | 17/1012 (1.7) | 74/1843 (4.0) | REGN-COV2 1.2 q vs PLB: ^RR=0.27 (0.14; 0.54) | ^NNT=35 (23; 67) | |
| | | | | | | | REGN-COV2 2.4 q vs PLB: ^RR=0.32 (0.21; 0.51) | ^NNT=37 (27; 59) | |
| | | | | | | | REGN-COV2 8 q vs PLB: ^RR=0.41 (0.25; 0.70) | ^NNT=43 (28; 101) | |
| AE occurred or worsened during the observation, n/N (%) | Overall | 29 | 59/827 (7.1) | 142/1849 (7.7) | 85/1012 (8.4) | 189/1843 (10.3) | REGN-COV2 1.2 q vs PLB: ^RR=0.70 (0.53; 0.92) | ^NNT=33 (19; 135) | |
| | | | | | | | | REGN-COV2 2.4 q vs PLB: ^RR=0.75 (0.61; 0.92) | ^NNT=39 (23; 137) |
| | | | | | | | | REGN-COV2 8 q vs PLB: ^RR=0.82 (0.64; 1.04) | - |
| | Grade 3-4 | | 11/827 (1.3) | 18/1849 (1.0) | 15/1012 (1.5) | 62/1843 (3.4) | REGN-COV2 1.2 q vs PLB: ^RR=0.40 (0.21; 0.75) | ^NNT=50 (20; 144) | |
| | | | | | | | | REGN-COV2 2.4 q vs PLB: ^RR=0.29 (0.18; 0.49) | ^NNT=42 (31; 69) |
| | | | | | | | | REGN-COV2 8 q vs PLB: ^RR=0.44 (0.25; 0.77) | ^NNT=54 (33; 156) |
| | AE leading to death | | 1/827 (0.1) | 1/1849 (<0.1) | 0 | 5/1843 (0.3) | REGN-COV2 1.2 q vs PLB: ^RR=0.45 (0.05; 3.81) | - | |
| | | | | | | | | REGN-COV2 2.4 q vs PLB: ^RR=0.20 (0.02; 1.71) | - |
| | | | | | | | | REGN-COV2 8 q vs PLB: ^RR=0.17 (0.01; 2.99) | - |

Authors' conclusions: Treatment with REGEN-COV was well-tolerated and significantly reduced Covid-19-related hospitalization or all-cause death, rapidly resolved symptoms, and reduced viral load.

AE – adverse event, ICU – Intensive Care Unit; IVIG – intravenous immunoglobulins. mAbs – monoclonal antibodies. nd – no data. PLB – placebo, SAE – serious adverse event.

¹mFAS population is defined as all randomized patients with a positive SARSCoV-2 central lab-determined RT-qPCR test at baseline and with ≥1 risk factor for severe Covid-19; ²after amended of the trial on 14/11/2020, next enrolled patients had ≥1 risk factor defined as: age ≥50 years, obesity (BMI ≥30 kg/m²), cardiovascular disease, including hypertension, chronic lung disease, including asthma, diabetes mellitus type 1 or 2, chronic kidney disease, including those on dialysis, chronic liver disease, immunosuppressive conditions (The most common immunosuppressive conditions were rheumatoid arthritis, HIV/AIDS, and systemic lupus erythematosus; the most common immunosuppressive medications were hydroxychloroquine, antimetabolites, and TNF inhibitors.)

[^]Agency's own calculations

Tabela 12. Opis metodyki i wyników badania Weinreich 2020

| Weinreich 2020 | | | | | | | | |
|---|--|-------------------|---|---|--|--|--|--|
| REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19 (The New England Journal of Medicine, 17.12.2020) | | | | | | | | |
| Methodology | Population | | Intervention | | | Control | Limitations | |
| Operationally seamless (continual enrollment), multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 1–3 clinical trial Randomization 1:1:1 Duration of the study: 16/06/2020 – 13/08/2020 | N=275 Non-hospitalized patients with Covid-19 <u>Inclusion criteria:</u> 18 years of age or older and nonhospitalized. All patients had to have a confirmed SARS-CoV-2 infection, with a SARS-CoV-2-positive test result received no more than 72 hours before randomization and symptom onset no more than 7 days before randomization. <u>Exclusion criteria:</u> Admission to a hospital prior to randomization, or hospitalization at randomization due to Covid-19; participation in a clinical research study evaluating convalescent plasma, monoclonal antibodies against SARS-CoV-2, or IVIG, within 3 months or less than 5 half-lives of the investigational product prior to the screening visit; prior, current, or planned future use of any of the following treatments: Covid-19 convalescent plasma, mAbs against SARS-CoV-2, IVIG, systemic corticosteroids (any indication), or Covid-19 Emergency Use Authorization approved treatments, where prior use is defined as the past 30 days or less than 5 half-lives of the investigational product (whichever is longer) from screening; pregnant or breastfeeding women. | | Ni1=92 (Completed the trial – 88; modified full analysis set**–70) low dose REGN-COV2 i.v. - 2,4g (po 1,2g każdego z przeciwciał) | Ni2=90 (Completed the trial – 80; modified full analysis set**–73) high dose REGN- COV2 i.v. – 8,0g (po 4g każdego z przeciwciał) | Ni=182 (Completed the trial – 168; modified full analysis set**–143) REGN-COV2 i.v. combined | Nc=93 (Completed the trial – 84; modified full analysis set**–78) Placebo i.v. | — interim analysis; — although the analyses according to antibody status were prespecified, no formal hypothesis testing was performed to control type I error; — the analyses according to baseline viral load were <i>post hoc</i> ; — the trial is sponsored by Regeneron Pharmaceuticals. | |
| | Median age (IQR) — yr | 43,0 (33,5; 51,0) | 44,0 (36,0; 53,0) | 43,0 (35,0; 52,0) | 45,0 (34,0; 54,0) | | | |
| | Male sex — n (%) | 46 (50) | 38 (42) | 84 (46) | 50 (54) | | | |
| | Body-mass index | 30,39±6,578 | 30,63±7,216 | 30,51±6,874 | 29,73±7,149 | | | |
| | Positive baseline qualitative RT-PCR — n (%) | 73 (79) | 74 (82) | 147 (81) | 81 (87) | | | |
| | Baseline serum antibody status — n (%) | Negative | 41 (45) | 39 (43) | 80 (44) | 33 (35) | | |
| | | Positive | 37 (40) | 39 (43) | 76 (42) | 47 (51) | | |
| | | Unknown | 14 (15) | 12 (13) | 26 (14) | 13 (14) | | |
| | Median time from symptom onset to randomization (range) — days | 3,5 (0; 7) | 3,0 (0; 8) | 3,0 (0; 8) | 3,0 (0; 8) | | | |
| | At least one risk factor for hospitalization — n (%)* | 57 (62) | 61 (68) | 118 (65) | 58 (62) | | | |
| Results | | | | | | | | |
| Outcome | | Intervention | | | Control (PLB) | Statistical significance of differences | | |
| event | follow-up period | REGN-COV2 2,4g | REGN-COV2 8,0g | REGN-COV2 combined | | relative parameter (95% CI) | absolute parameter (95% CI) | |
| Time-weighted average change in viral load from baseline - Least-squares mean change — log10 copies/ml (95% CI) | Modified full analysis set** | 7 days | -1,60±0,14 (-1,87; -1,32) | -1,90 ±0,14 (-2,18; -1,62) | -1,74±0,11 (-1,95; -1,53) | -1,34±0,13 (-1,60; -1,08) | - | 2,4g vs PLB: -0,25±0,18 (-0,60; 0,10) |
| | | | - | -0,56±0,18 (-0,91; -0,21) | | | | |

Weinreich 2020

| | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|----------|------------------------------|------------------------------|--|---|-------------------|--|-----------|-----------|--|--|-------------------------------------|
| At least one Covid-19–related, medically attended visit, n/N (%) | Baseline serum antibody status: negative | 29 days | -1,89±0,18 (-2,24; -1,53) | -1,96±0,18 (-2,33; -1,60) | -1,94±0,13 (-2,20; -1,67) | -1,37±0,20 (-1,76; -0,98) | - | <u>combined vs PLB:</u> -0,41±0,15 (-0,71; -0,10) | | | | | |
| | | | | | | | - | <u>2,4g vs PLB:</u> -0,52±0,26 (-1,04; 0,00) | | | | | |
| | | | | | | | - | <u>8g vs PLB:</u> -0,60±0,26 (-1,12; -0,08) | | | | | |
| | | | | | | | - | <u>combined vs PLB:</u> -0,56±0,23 (-1,02; -0,11) | | | | | |
| | Baseline serum antibody status: positive | | -1,24±0,19 (-1,61; -0,86) | -1,63±0,20 (-2,03; -1,24) | -1,45±0,13 (-1,71; -1,18) | -1,24±0,16 (-1,55; -0,93) | - | <u>2,4g vs PLB:</u> 0,00±0,24 (-0,48; 0,49) | | | | | |
| | | | | | | | - | <u>8g vs PLB:</u> -0,39±0,25 (-0,89; 0,11) | | | | | |
| | | | | | | | - | <u>combined vs PLB:</u> -0,21±0,20 (-0,62; 0,20) | | | | | |
| | | | | | | | - | <u>2,4g vs PLB:</u> 0,54±0,84 (-1,20; 2,28) | | | | | |
| | Baseline serum antibody status: unknown | | -0,95±0,56 (-2,12; 0,22) | -1,98±0,60 (-3,22; -0,73) | -1,43±0,44 (-2,34; -0,51) | -1,49±0,63 (-2,79; -0,19) | - | <u>8g vs PLB:</u> -0,49±0,86 (-2,27; 1,30) | | | | | |
| | | | | | | | - | <u>combined vs PLB:</u> 0,06±0,76 (-1,51; 1,63) | | | | | |
| | | | | | | | Full analysis set | 3/92 (3) | 3/90 (3) | 6/182 (3) | 6/93 (6) | <u>2,4g vs PLB:</u> ^RR=0,50 (0,13; 1,96) | <u>2,4g vs PLB:</u> -3 (-18; 11) |
| | | | | | | | | | | | | <u>8g vs PLB:</u> ^RR=0,51 (0,13; 2,00) | <u>8g vs PLB:</u> -1 (-18; 11) |
| <u>combined vs PLB:</u> ^RR=0,51 (0,13; 2,00) | <u>combined vs PLB:</u> -3 (-16; 9) | | | | | | | | | | | | |
| Baseline serum antibody status: negative | 2/41 (5) | 3/39 (8) | 5/80 (6) | 5/33 (15) | <u>2,4g vs PLB:</u> ^RR=0,32 (0,07; 1,55) | <u>2,4g vs PLB:</u> -10 (-32; 13) | | | | | | | |
| | | | | | <u>8g vs PLB:</u> ^RR=0,51 (0,13; 1,97) | <u>8g vs PLB:</u> -8 (-30; 16) | | | | | | | |
| | | | | | <u>combined vs PLB:</u> ^RR=0,41 (0,18; 1,33) | <u>combined vs PLB:</u> -9 (-29; 11) | | | | | | | |
| Baseline serum antibody status: positive | 1/37 (3) | 0 | 1/76 (1) | 1/47 (2) | <u>2,4g vs PLB:</u> ^RR=1,27 (0,08; 19,6) | <u>2,4g vs PLB:</u> 1 (-21; 22) | | | | | | | |
| | | | | | <u>8g vs PLB:</u> ^RR=0,40 (0,01; 9,55) | <u>8g vs PLB:</u> -2 (-23; 13) | | | | | | | |
| | | | | | <u>combined vs PLB:</u> ^RR=0,61 (0,04; 9,65) | <u>combined vs PLB:</u> -1 (-19; 17) | | | | | | | |
| Baseline serum antibody status: unknown | 0 | 0 | 0 | 0 | - | - | | | | | | | |
| | | | | | Any serious adverse event, n/N (%) | nd | 1/88 (1) | 0/88 (0) | 1/176 (1) | 2/93 (2) | <u>2,4g vs PLB:</u> ^RR=0,52 (0,05; 5,75) | - | |
| <u>8g vs PLB:</u> ^RR=0,21 (0,01; 4,33) | - | | | | | | | | | | | | |

Weinreich 2020

| | | | | | | | | | | | | | |
|---|--|---------|----------|----------|---|----------|---|---|----------|-----------|----------|--|---|
| | | | | | | | combined vs PLB: ^RR=0,26 (0,02; 2,88) | - | | | | | |
| Any adverse event of special interest***, n/N (%) | | | 0/88 (0) | 2/88 (2) | 2/176 (1) | 2/93 (2) | 2.4g vs PLB: ^RR=0,21 (0,01; 4,33) | - | | | | | |
| | | | | | | | 8g vs PLB: ^RR=1,05 (0,15; 7,34) | - | | | | | |
| | | | | | | | combined vs PLB: ^RR=0,52 (0,08; 3,69) | - | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | |
| Grade ≥2 infusion-related reaction | | 4 days | 0/88 (0) | 2/88 (2) | 2/176 (1) | 1/93 (1) | 2.4g vs PLB: ^RR= 0,35 (0,01; 8,53) | - | | | | | |
| | | | | | | | 8g vs PLB: ^RR=2,11 (0,20; 22,9) | - | | | | | |
| | | | | | | | combined vs PLB: ^RR= 1,05 (0,1; 11,5) | - | | | | | |
| Grade ≥2 hypersensitivity reaction | | 29 days | 0/88 (0) | 1/88 (1) | 1/176 (1) | 2/93 (2) | 2.4g vs PLB: ^RR=0,21 (0,01; 4,33) | - | | | | | |
| | | | | | | | 8g vs PLB: ^RR=0,52 (0,05; 5,73) | - | | | | | |
| | | | | | | | combined vs PLB: ^RR=0,26 (0,02; 2,88) | - | | | | | |
| Adverse events that occurred or worsened during the observation period, n/N (%) | | nd | 1/88 (1) | 0 | 1/176 (1) | 1/93 (1) | 2.4g vs PLB: ^RR=1,05 (0,07; 16,64) | - | | | | | |
| | | | | | | | 8g vs PLB: ^RR= 0,35 (0,01; 8,53) | - | | | | | |
| | | | | | | | combined vs PLB: ^RR=0,52 (0,03; 8,35) | - | | | | | |
| | | | | | | | Event that led; death | 0 | 0 | 0 | 0 | - | - |
| | | | | | | | Event that led; withdrawal from the trial | 0 | 0 | 0 | 0 | - | - |
| | | | | | | | Event that led; infusion interruption | 0 | 1/88 (1) | 1/176 (1) | 1/93 (1) | 2.4g vs PLB: ^RR= 0,35 (0,01; 8,53) | - |
| | | | | | | | | | | | | 8g vs PLB: ^RR=1,05 (0,07; 16,64) | - |
| | | | | | combined vs PLB: ^RR=0,52 (0,03; 8,35) | - | | | | | | | |

Authors' conclusions: In this interim analysis, the REGN-COV2 antibody cocktail reduced viral load, with a greater effect in patients whose immune response had not yet been initiated or who had a high viral load at baseline. Safety outcomes were similar in the combined REGN-COV2 dose groups and the placebo group.

* Risk factors for hospitalization include an age of more than 50 years, obesity, cardiovascular disease (including hypertension), chronic lung disease (including asthma), chronic metabolic disease (including diabetes), chronic kidney disease (including receipt of dialysis), chronic liver disease, and immunocompromise (immunosuppression or receipt of immunosuppressants); ** The modified full analysis set excluded patients who tested negative for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) by qualitative reverse-transcriptase polymerase chain reaction at baseline; **** Events were grade 2 or higher hypersensitivity reactions or infusion-related reactions. ^ Agency's own calculations
 IVIG - intravenous immunoglobulin; mAb – monoclonal antibody; nd – no data

Tabela 13. Opis metodyki i wyników badania O'Brien 2021a

| O'Brien 2021a | | | | | | | |
|---|---|--------------------------------------|--|---|---|--|-------------------|
| Subcutaneous REGEN-COV Antibody Combination in Early SARS-CoV-2 Infection (medRxiv, 14.06.2021) | | | | | | | |
| Methodology | Population | | Intervention | Control | Limitations | | |
| Randomized, double-blind, placebo-controlled, two-part phase 3 trial Duration of the study: 13/07/2020 – 28/01/2021 Country – US / Romania / Moldova Stratification according to SARS-CoV-2 local diagnostic results and age | N=314 (randomized); 311 (received treatment) Recently infected asymptomatic patients in the same households as infected contacts <u>Inclusion criteria:</u> – adults and adolescents (≥12 to <18 years of age) who were household contacts of the first known household member with SARS-CoV-2 infection (index case) – positive result of baseline RT-PCR and asymptomatic COVID-19 (having no active respiratory or non-respiratory symptoms consistent with Covid-19) <u>Exclusion criteria:</u> – History of prior positive SARS-CoV-2 RT-PCR or serology test at any time before the screening – Participant has lived or currently lives with individuals who have had previous SARS-CoV-2 infection, with the exception of the index case(s), the first individual(s) known to be infected in the household – Active respiratory/non-respiratory symptoms of Covid-19 – History of respiratory illness with sign/symptoms of SARS-CoV-2 infection, in the opinion of the investigator, within the prior 6 months to screening – Current hospitalization or was hospitalized (i.e., >24 hours) for any reason within 30 days of the screening visit | | Ni=155 (100 – seronegative; 46 – seropositive) REGEN-COV – 1,2g, single <u>subcutaneous</u> infection | Ni=156 (104 – seronegative; 38 – seropositive) Placebo | – Publication status – pre-print | | |
| | | | Demographics and Baseline Characteristics (Seropositive) | | | | |
| | Age, years (SD) | | 42.5±18.3 | 39.2±17.7 | | | |
| | Male sex (%) | | 50.5 | 40.6 | | | |
| | Participants with any high-risk factor for Covid-19 (%) | Any factor | | 32,7 | | | 31,0 |
| | | ≥65 years of age | | 12,5 | | | 8,0 |
| | | Body-mass index≥35 kg/m ² | | 10,6 | | | 16,0 |
| | | Chronic kidney disease | | 2,9 | | | 2,0 |
| | | Diabetes | | 10,6 | | | 5,0 |
| | | Immunosuppressive disease | | 1,0 | | | 1,0 |
| Receiving immunosuppressive treatment | | 0 | 3,0 | | | | |
| ≥55 years of age with CVD, hypertension, or COPD | | 14,4 | 13,0 | | | | |
| Results | | | | | | | |
| Outcome | | | Intervention | Control | Statistical significance of differences | | |
| Event | Follow-up period | Relative parameter (95%CI) | | | Absolute parameter (95%CI) | | |
| Primary endpoint | | | | | | | |
| Proportion of participants who develop signs and symptoms within 14 days of a positive RT-qPCR at baseline or during the EAP, n/N (%) | Seronegative patients | | 14 days | 29/100 (29.0) | 44/104 (42.3) | OR=0.54 (0.30; 0.97) ^RR=0.68 (0.47; 1.01) | RRR=31,5% |
| | Seropositive patients | | | 4/46 (8.7) | 5/38 (13.2) | OR=0.62 (0.15; 2.59) ^RR=0.66 (0.19; 2.29) | |
| | Overall (seropositive / seronegative / unknown) | | | 34/155 (21.9) | 53/156 (34.0) | OR=0.54 (0.33; 0.89) | RRR=35,4%; |

| O'Brien 2021a | | | | | | |
|---|--|---------|---------------|---------------|------------------------------|------------------------|
| | | | | | ^RR=0.65 (0.45; 0,93) | ^NNT=9 (5; 47) |
| Secondary endpoints– seronegative patients | | | | | | |
| No. of weeks of symptomatic SARS-CoV-2 infection (broad-term) within 14 days of a positive RT-qPCR at baseline or during the EAP | Total no. of weeks | 14 days | 89.6 | 170.3 | p=0.0273 | Reduction=45,3% |
| | Total per 1000 participants — weeks | | 895.7 | 1637.4 | | |
| | Mean duration of symptoms per symptomatic participant - days | | 21,7 | 27,3 | | |
| | Mean per-symptomatic participant — weeks | | 3.1±4.1 | 3.9±4.5 | | |
| | Mean per-participant — weeks | | 0.9±2.6 | 1.6±3.5 | | |
| No. of weeks of high viral load (>4 log10 copies/ml) in NP swab samples during the EAP | Total no. of weeks | 28 days | 48 | 82 | p=0.0010 | Reduction=39,7% |
| | Total duration (weeks) per 1000 participants | | 489.8 | 811.9 | | |
| | Mean per-participant — weeks | | 0.5±0.7 | 0.8±0.8 | | |
| Participants with at least one TEAE, n/N (%) | Overall | nd | 52/155 (33.5) | 75/156 (48.1) | ^RR=0,70 (0,53; 0,92) | ^NNT=7 (4; 27) |
| | Non-COVID-19 | | 17/155 (11.0) | 25/156 (16.0) | ^RR=0,68 (0,39; 1,22) | - |
| Participants with at least one TEAE with grade ≥ 3, n/N (%) | Overall | | 1/155 (0.6) | 4/156 (2.6) | ^RR=0,25 (0,03; 2,23) | - |
| | Non-COVID-19 | | 1/155 (0.6) | 1/156 (0.6) | ^RR=1,01 (0,06; 15,9) | - |
| Participants with at least one serious TEAE, n/N (%) | Overall | | 0 | 4/156 (2.6) | ^RR=0,11 (0,01; 2,06) | - |
| | Non-COVID-19 | | 0 | 1/156 (0.6) | ^RR=0,34 (0,1; 8,17) | - |
| Author's conclusion: Subcutaneous REGEN-COV 1200mg prevented progression from asymptomatic to symptomatic infection, reduced the duration of high viral load and symptoms, and was well tolerated. | | | | | | |

EAP - efficacy assessment period; nd – no data; RRR – relative risk reduction; TEAE – treatment emergent adverse events

^ Agency's own calculations

Tabela 14. Opis metodyki i wyników badania Webb 2021

| Webb 2021 | | | | | | | | |
|---|--|-------------------------------------|---|---|--|---|---|--|
| Real-World Effectiveness and Tolerability of Monoclonal Antibodies for Ambulatory Patients with Early COVID-19 (Open Forum Infectious Diseases, 23.06.2021) | | | | | | | | |
| Methodology | Population | | Intervention | | | Control | Limitations | |
| Quasi-experimental observational cohort study Treatment period: 28/11/2020 – 28/01/2021 Follow-up period: at least 14 days from the time of testing | N=6 130 high-risk adult outpatients with symptomatic, laboratory-confirmed COVID-19 within 7 days of symptom onset | | Ni=594 | Ni1=479 | Ni2=115 | Nc=5 536 | <ul style="list-style-type: none"> – Quasi-experimental observational type of study; – An analysis compared effectiveness of casirivimab/imdevimab and bamlanivimab was exploratory; – Sample size was not sufficiently powered to detect rare adverse events or to make conclusions regarding comparative effectiveness between agents. – No measurements of concomitant prescription such as corticosteroids; – Some patients may have been admitted to an emergency department or hospital outside of authors system, resulting in outcome misclassification. | |
| | Inclusion criteria: ambulatory adult patients with positive COVID-19 tests; who would have been screened for MAb eligibility based on a risk prediction score of at least 7.5 points, calculated using the same electronic method applied in the actual patient identification process; Exclusion criteria: patients who were either admitted at the time of COVID-19 testing or within 72 hours following testing. | | Monoclonal antibodies (MAb): bamlanivimab or casirivimab+ imdevimab | Bamlanivimab (BAM): 700 mg, single i.v. | Casirivimab+ imdevimab (REGN-COV2): casirivimab 1,2g + imdevimab 1,2g, single i.v. | non-treated contemporaneous controls | | |
| | Median age (SD) – yr | | 65 (13) | 65 (13) | 66 (15) | 62 (15) | | |
| | Female – n (%) | | 240 (40.4) | 186 (38.8) | 54 (47.0) | 2 531 (45.7) | | |
| | Race – n (%) | White | 548 (92.3) | 548 (92.3) | 108 (93.9) | 4 787 (86.5) | | |
| | | Native Hawaiian or Pacific Islander | 15 (2.5) | 14 (2.9) | 1 (0.9) | 170 (3.1) | | |
| | | Asian | 5 (0.8) | 4 (0.8) | 1 (0.9) | 89 (1.6) | | |
| | | Black or African American | 4 (0.7) | 3 (0.6) | 1 (0.9) | 62 (1.1) | | |
| | Comorbidities | Total Comorbidities – median (IQR) | 5 (3–6) | 5 (3–6) | 4 (3–5) | 4 (3–5) | | |
| | | Hypertension – n (%) | 537 (90.4) | 435 (90.8) | 102 (88.7) | 4 392 (79.3) | | |
| Obesity* – n (%) | | 397 (66.8) | 335 (69.9) | 62 (53.9) | 3 416 (61.7) | | | |
| Diabetes mellitus – n (%) | | 390 (65.7) | 317 (66.2) | 73 (63.5) | 2 656 (48.0) | | | |
| Chronic pulmonary disease – n (%) | | 347 (58.4) | 282 (58.9) | 65 (56.5) | 2 928 (52.9) | | | |
| Results | | | | | | | | |
| Outcome | | Intervention | | | Control | Statistical significance of differences | | |
| event | follow-up period (days) | MAb | BAM | REGN-COV2 | | relative parameter RR (95% CI) | absolute parameter NNT (95% CI) | |
| Emergency Department visit – n/N (%) | 14 | 71/594 (12.0) | 62/479 (12.9) | 9/115 (7.8) | 944/5 536 (17.1) | REGN-COV2 vs control: ^0.45 (0.24; 0.86) | ^11 (6; 43) | |
| | | | | | | REGN-COV2 vs BAM: ^0.60 (0.31; 1.18) | - | |
| Hospital admission – n/N (%) | 14 | 23/594 (3.9) | 22/479 (4.6) | 1/115 (0.9) | 538/5 536 (9.7) | REGN-COV2 vs control: ^0.09 (0.01; 0.63) | ^11 (7; 29) | |
| | | | | | | REGN-COV2 vs BAM: ^0.19 (0.03; 1.39) | - | |
| Mortality – n/N (%) | 14 | 1/594 (0.2) | 1/479 (0.2) | 0/115 (0) | 57/5 536 (1.0) | REGN-COV2 vs control: ^0.42 (0.03; 6.68) | - | |
| | | | | | | REGN-COV2 vs BAM: ^1.38 (0.06; 33,64) | - | |
| | 14 | 75/594 (12.6) | 65/479 (13.6) | 10/115 (8.7) | 1018/5 536 (18.4) | REGN-COV2 vs control: ^1.38 (0.06; 33,64) | ^10 (6; 39) | |

Webb 2021

Real-World Effectiveness and Tolerability of Monoclonal Antibodies for Ambulatory Patients with Early COVID-19 (Open Forum Infectious Diseases, 23.06.2021)

| | | | | | | | | |
|--|----------|--|----------------|-------------|-------------|----|---|---|
| Composite outcome (subsequent emergency department visit or hospitalization) – n/N (%) | | | | | | | #OR:0.69 (0.60; 0.79) ^0.47 (0.26; 0.86) | |
| | | | | | | | REGN-COV2 vs BAM: ^0.64 (0.34; 1.21) | - |
| | | | | | | | #REGN-COV2 vs BAM: OR: 0.52 (0.17; 1.63) | - |
| Infusion-associated Adverse Events – n/N (%) | Any | | 7/594 (1.2) | 6/479 (1.3) | 1/115 (0.9) | ND | REGN-COV2 vs BAM: ^0.69 (0.08; 5.71) | - |
| | Mild | | 5/594 (0.8) | 4/479 (0.8) | 1/115 (0.9) | ND | REGN-COV2 vs BAM: ^1.04 (0.12; 9.23) | - |
| | Severe** | | 2/594 (0.3)*** | 2/479 (0.4) | 0/115 (0) | ND | REGN-COV2 vs BAM: ^0.83 (0.04; 17.12) | - |

Authors' conclusions: MAb treatment of high-risk ambulatory patients with early COVID-19 was well-tolerated and effective at preventing the need for subsequent medically attended care. Monoclonal antibody infusion within seven days of symptom onset in high-risk ambulatory adults with COVID-19 appears to prevent subsequent emergency department visits and hospitalization. Further evaluation of the differences between specific MAb products is warranted.

*Body Mass Index ≥ 30 ;

**Severe adverse events defined as requiring referral to emergency department for management;

***One patient with known coronary disease developed chest pain during infusion and another had a syncopal episode.

^Agency's own calculations;

Authors calculation using logistic regression adjusting for gender, obesity and the secular trend in non-treated contemporaneous controls.

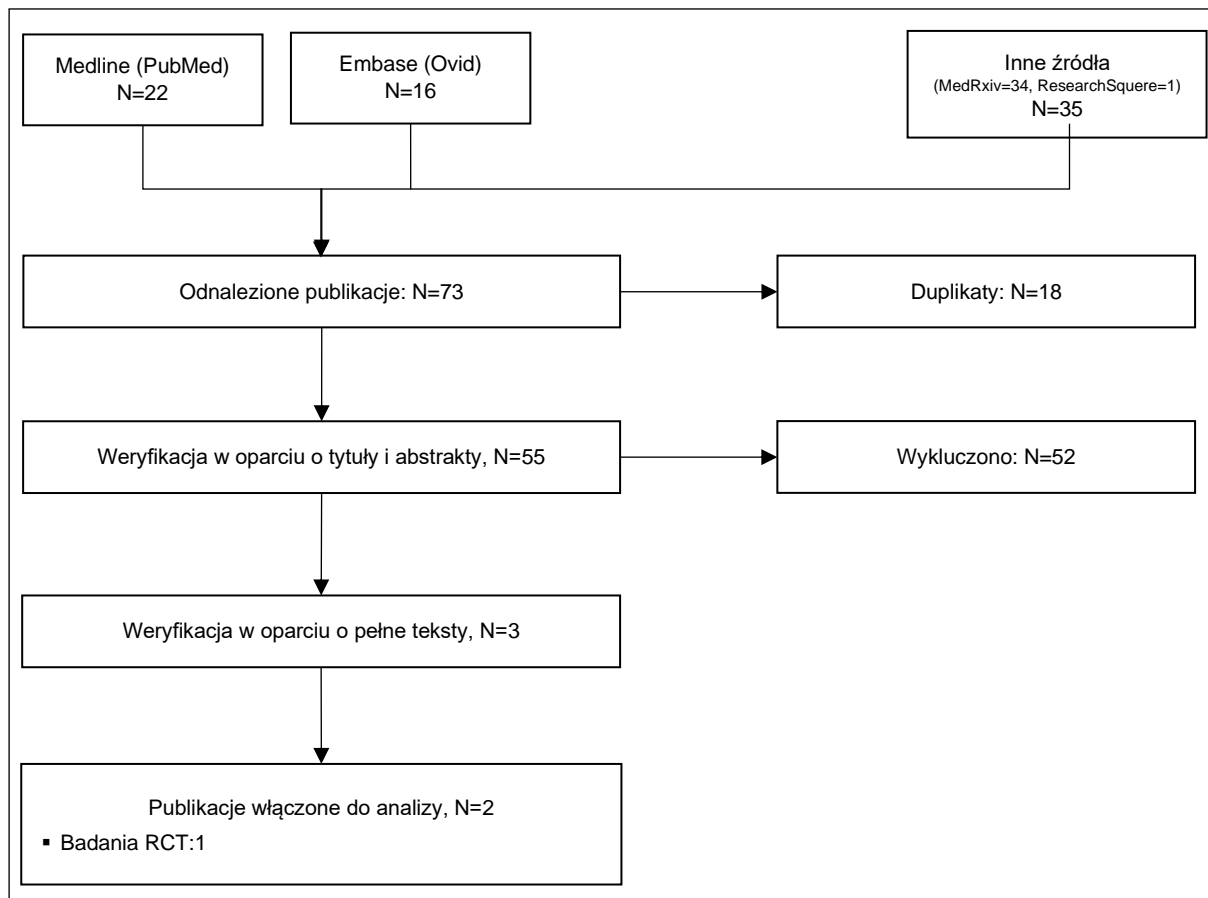
IQR – interquartile range; MAb – monoclonal antibody; ND – no data; OR – odds ratio; RR – risk ratio; SD – standard deviation;

ANEKS 2 – Proces przeglądu systematycznego

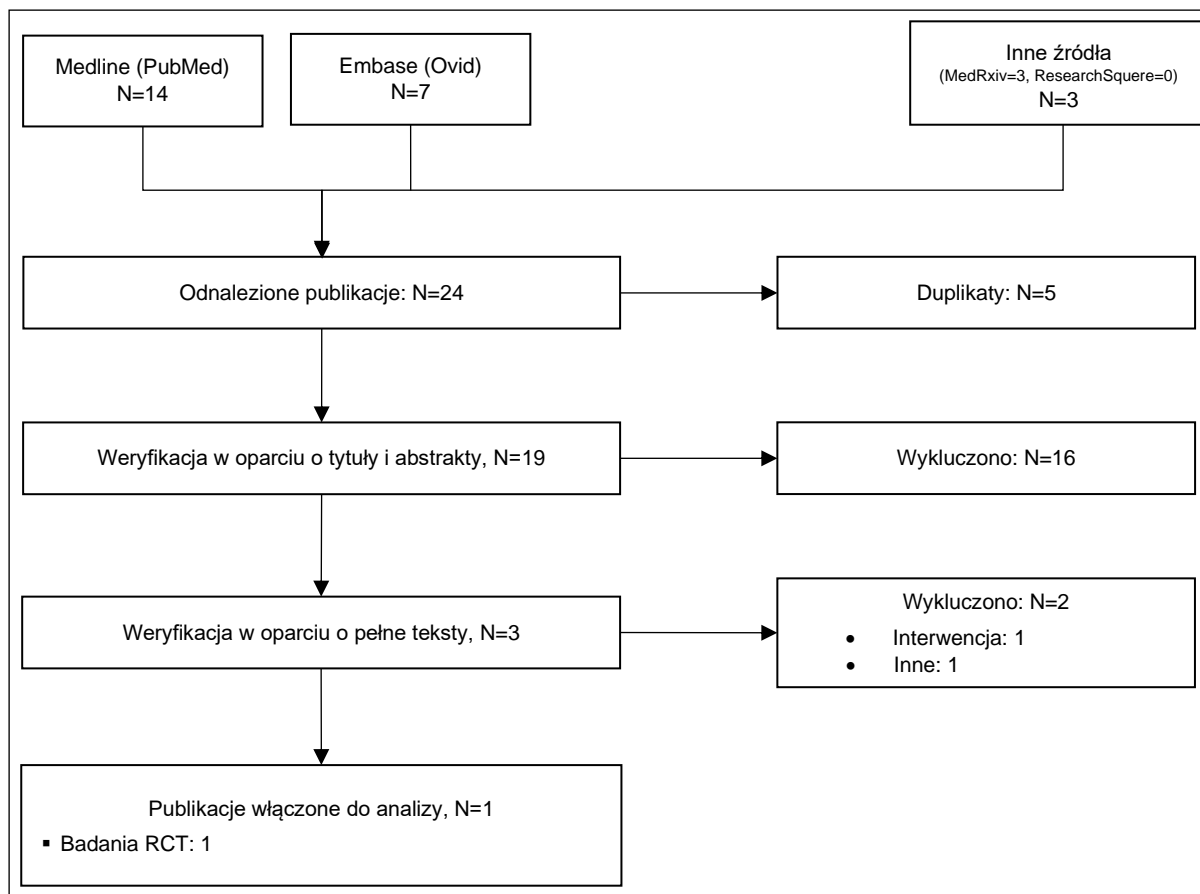
Tabela 15. Strategie wyszukiwania w PubMed i Embase (data wyszukiwania: 29.03.2021 / wyszukiwania aktualizacyjne: 1.1: 1.06.2021; 1.2: 16.06.2021; 1.3: 20.09.2021)

| Bazy informacji medycznej | Wyniki | | | |
|--|--------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| | 29.03.2021 (v. 1.0) | 1.06.2021 (v. 1.1) | 16.06.2021 (v. 1.2) | 20.09.2021 (v. 1.3) |
| Pubmed | | | | |
| 1. "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2" OR "2019-nCoV-2" OR "Wuhan coronavirus" OR "SARS-CoV-2" OR "2019 novel coronavirus" OR "COVID-19 virus" OR "coronavirus disease 2019" OR "COVID19" OR "Wuhan seafood market pneumonia virus" OR "COVID-19" OR "COVID 19" | 115 242 | 140 358 | 143 610 | 175,490 |
| 2. (casirivimab OR "REGN10933") AND (imdevimab OR "REGN10987")) OR "REGN-COV2" OR "REGEN-COV" | 22 | 36 | 36 | 75 |
| 3. 1 AND 2, Filters: English, Polish Wersja 1.1: 4. 3 AND (("2021/03/30"[Date - Entry] : "2021/06/01"[Date - Entry])) Wersja 1.2: 5. 3 AND (("2021/06/2"[Date - Entry] : "2021/06/16"[Date - Entry])) Wersja 1.3: 6. 3 AND (("2021/06/17"[Date - Entry] : "2021/09/20"[Date - Entry])) | 22 | 14 | 0 | 37 |
| Embase | 29.03.2021 (v. 1.0) | 1.06.2021 (v. 1.1) | 16.06.2021 (v. 1.2) | 20.09.2021 (v. 1.3) |
| 1. (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 or 2019-nCoV-2 or Wuhan coronavirus or SARS-CoV-2 or 2019 novel coronavirus or COVID-19 virus or coronavirus disease 2019 or COVID19 or Wuhan seafood market pneumonia virus or COVID-19 or COVID 19).ab,kw,ti. | 110 849 | 134 152 | 138 731 | 169574 |
| 2. (((casirivimab or "REGN10933") and (imdevimab or "REGN10987")) or "REGN-COV2" or "REGEN-COV").ab,kw,ti. | 17 | 25 | 29 | 52 |
| 3. 1 and 2, Filters: English, Polish Wersja 1.1: limit 3 to dc=20210330-20210601 Wersja 1.2: limit 3 to dc=20210602-20210616 Wersja 1.3: limit 3 to dc=20210617-20210920 | 16 | 7 | 4 | 30 |

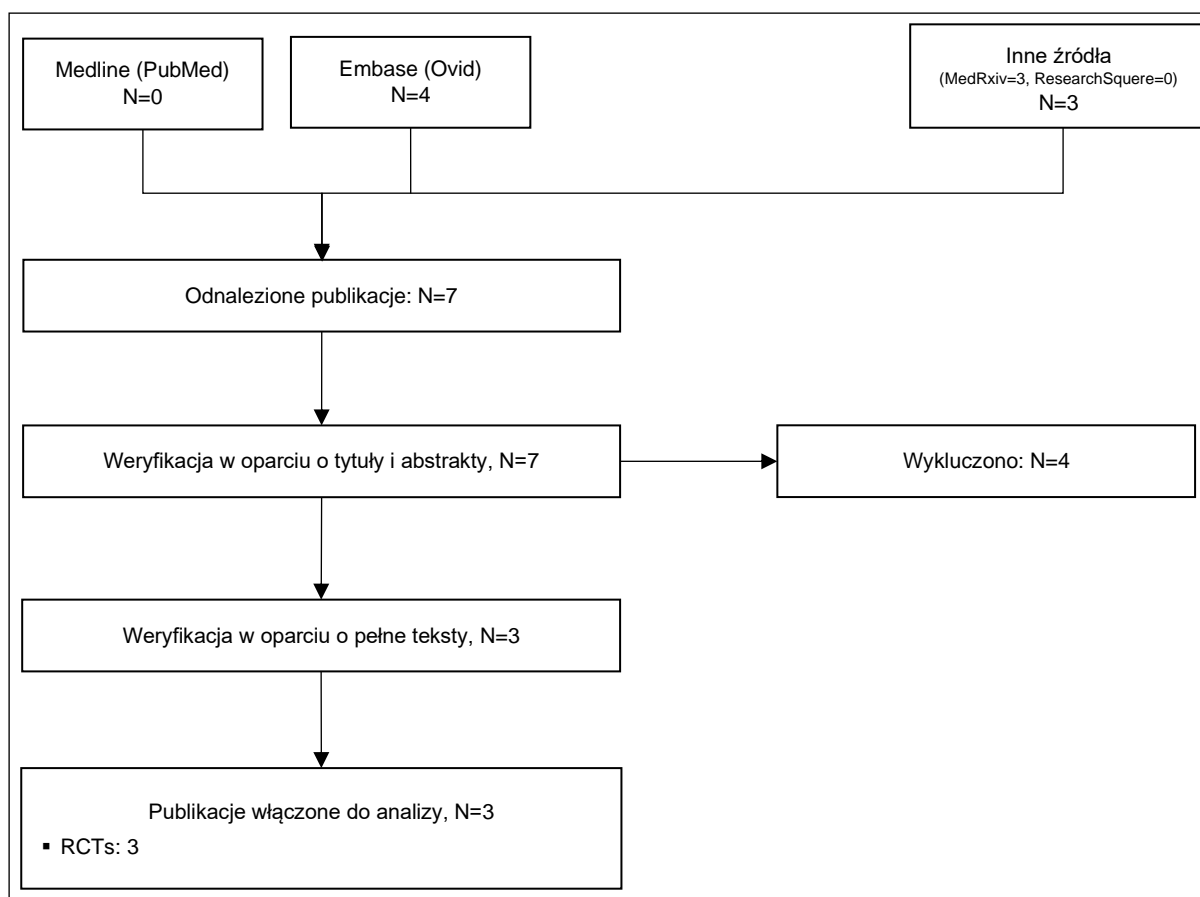
Przedstawione aktualizacyjne wyniki przeszukania bez informacji medycznej obejmują cząstkowe wyniki, przy zawężeniu daty od ostatniego przeszukania.



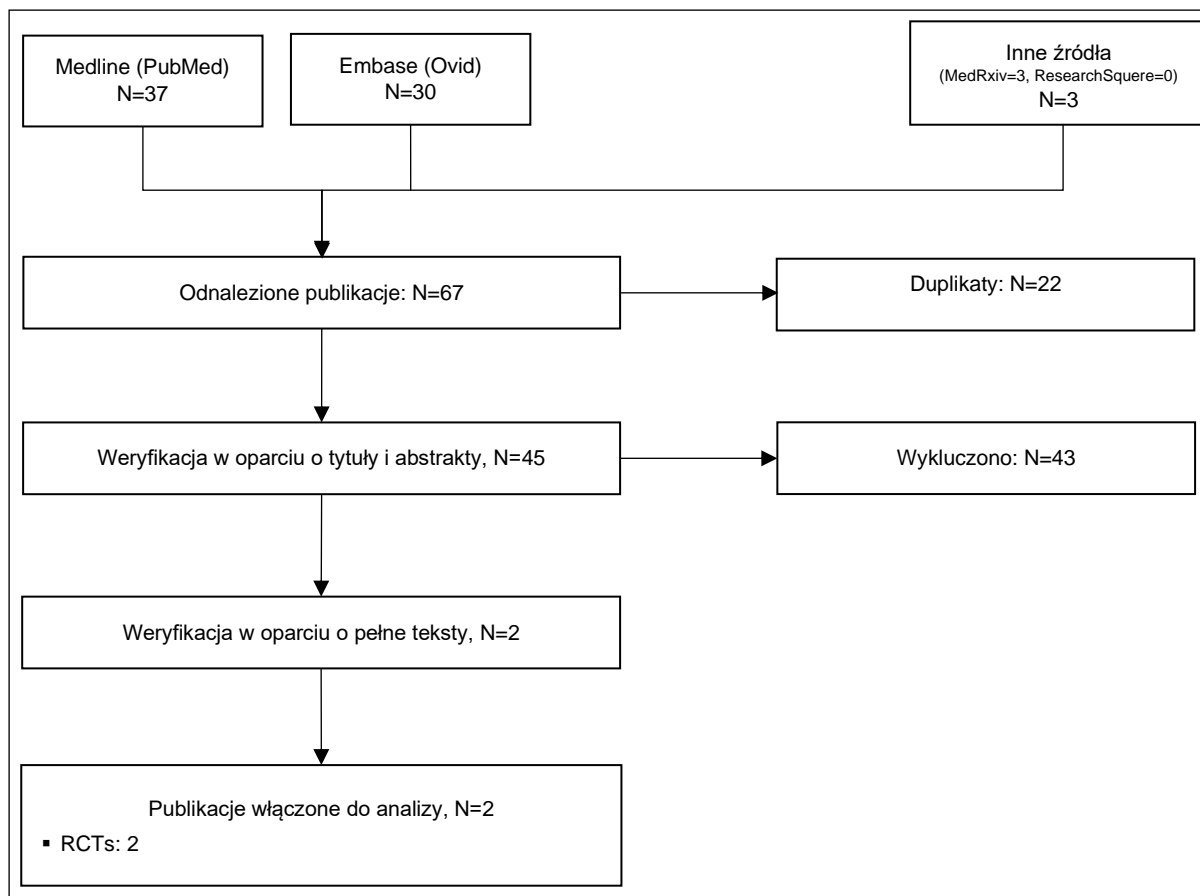
Rysunek 1. Proces selekcji doniesień, zgodnie z zaleceniami PRISMA (data wyszukiwania: 29.03.2021)



Rysunek 2. Proces selekcji doniesień, zgodnie z zaleceniami PRISMA (data wyszukiwania: 1.06.2021, wersja 1.1 Przeglądu)



Rysunek 3. Proces selekcji doniesień, zgodnie z zaleceniami PRISMA (data wyszukiwania: 16.06.2021, wersja 1.2 Przeglądu)



Rysunek 4. Proces selekcji doniesień, zgodnie z zaleceniami PRISMA (data wyszukiwania: 20.09.2021, wersja 1.3 Przeglądu)

Tabela 16. Badania pierwotne włączone do przeglądu Agencji

| L.p. | Badanie | Tytuł |
|-----------------------------------|------------------------|---|
| Włączone badania pierwotne | | |
| Wersja 1.0 | | |
| 1. | Weinreich 2020 | REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19 |
| 2. | Webb 2021 | Real-World Effectiveness and Tolerability of Monoclonal Antibodies for Ambulatory Patients with Early COVID-19 |
| Wersja 1.1 | | |
| 3. | Weinreich 2021a | REGEN-COV Antibody Cocktail Clinical Outcomes Study in Covid-19 Outpatients |
| Wersja 1.2 | | |
| 4. | Horby 2021 | Casirivimab and imdevimab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial |
| 5. | O'Brien 2021a | Subcutaneous REGEN-COV Antibody Combination in Early SARS-CoV-2 Infection |
| 6. | Weinreich 2021b | REGEN-COV Antibody Cocktail in Outpatients with Covid-19 |
| Wersja 1.3 | | |
| 7. | O'Brien 2021b | Subcutaneous REGEN-COV Antibody Combination to Prevent Covid-19 |
| 8. | McCreary 2021 | A Learning Health System Randomized Trial of Monoclonal Antibodies for Covid-19 |

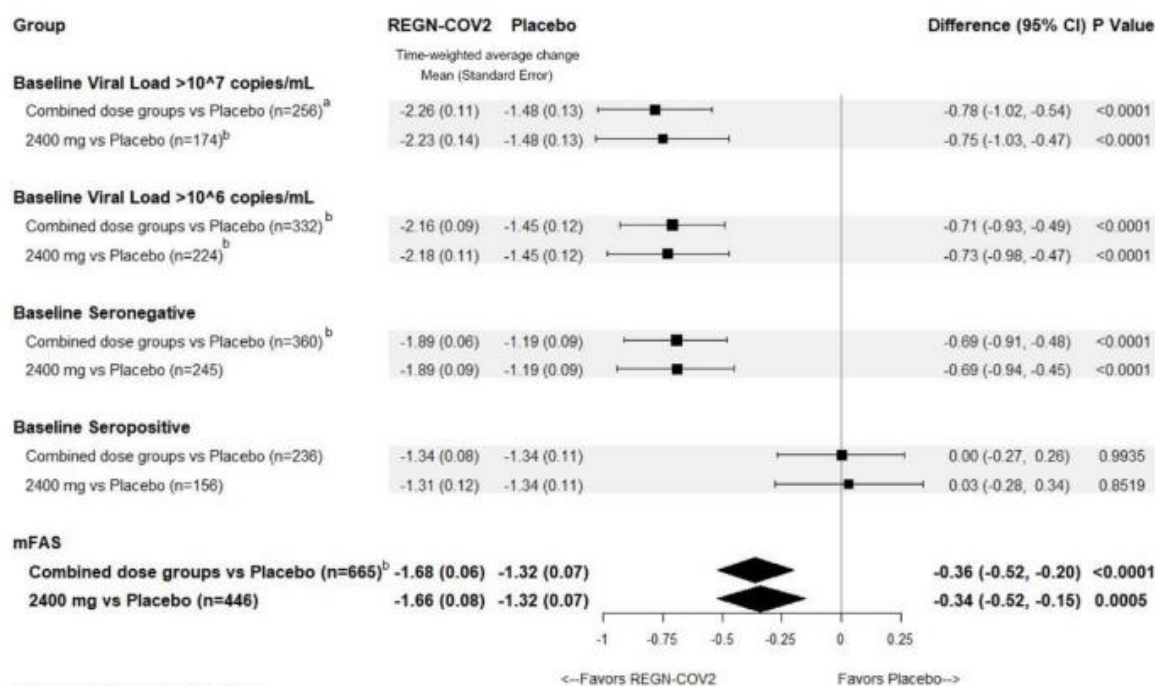
Tabela 17. Badania pierwotne wykluczone z przeglądu Agencji

| L.p. | Badanie | Tytuł | Przyczyna wykluczenia |
|-------------------|-----------------------|--|---|
| Wersja 1.0 | | | |
| 1. | Dhand 2021 | Bamlanivimab for treatment of COVID-19 in solid organ transplant recipients: Early single-center experience | Seria przypadków; dostępne dowody wyższej jakości |
| Wersja 1.1 | | | |
| 2. | Bierle 2021 | Influence of Social and Cultural Factors on the Decision to Consent for Monoclonal Antibody Treatment among High-Risk Patients with Mild-Moderate COVID-19 | Interwencja – wyniki przedstawiono łącznie dla przeciwciał monoklonalnych (bamlanivimab, kasirivimab/imdevimab) |
| 3. | Weinreich 2020 | REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19 | Badanie uwzględnione w poprzedniej wersji przeglądu (1.0) |

ANEKS 3 – raport EMA 2021

W ramach raportu EMA z 25.02.2021 r.^{10,11} przedstawiono wyniki badania COV-2067 z fazy 1 i 2, obejmujących łącznie 799 pacjentów – 266 pacjentów w grupie REGN-COV2 2,4g, 267 pacjentów w grupie REGN-COV2 8g oraz 266 pacjentów w grupie placebo. Okres obserwacji wynosił 28 dni.

Stwierdzono znamiennej redukcję miana wirusa do 7. dnia wśród wszystkich pacjentów stosujących REGN-COV2, zarówno dla dawek łącznie, jak i dla dawki 2,4 g. Największą redukcję wirerii zaobserwowano wśród pacjentów z wysoką wiracją wyjściową ($> 10^6$ lub $> 10^7$ kopii/mL) oraz wśród pacjentów seronegatywnych. (Rysunek 5)



^a Primary Virologic Endpoint

^b Hierarchically Tested Pre-specified Endpoint

Seronegative was defined as no measurable anti-spike IgG, anti-spike IgA, and anti-nucleocapsid IgG and seropositive was defined as measurable anti-spike IgG, anti-spike IgA, and/or anti-nucleocapsid IgG.

Rysunek 5. Redukcja w zakresie ważonej czasem zmiany miana wirusa (log10 kopii/ml) w 7 dniu (analiza mFAS).

W zakresie predefiniowanego drugorzędowego złożonego punktu końcowego - wizyty medycznej, (obejmujące: hospitalizacje, wizyty w izbie przyjęć, pilne wizyty lekarskie lub teleporady/wizyty w gabinecie lekarskim) wykazano znamiennej statystycznie różnicę na korzyść REGN-COV2 w porównaniu do placebo (2,8% vs 6,5%; ⁹RR=0,43; 95%CI: 0,20; 0,89; ARD=-3,7%; 95% CI: -7,9; -0,3). Wykazano również znamiennej statystycznie zmniejszenie ryzyka w grupie REGN-COV2 w porównaniu z placebo:

- u osób o zwiększonym ryzyku hospitalizacji zgodnie z kryteriami wysokiego ryzyka: 2,6% vs 9,2% (⁹RR=0,29; 95% CI: 0,12; 0,70; ARD=-6,5%; 95% CI: -12,7; -1,6);
- u osób, które były wyjściowo seronegatywne: 3,4% vs 9,7% (⁹RR=0,35; 95% CI: 0,15; 0,83; ARD=-6,3%; 95% CI: -13,2; -0,8).

Profil bezpieczeństwa REGN-COV2 był zbliżony do placebo – nie wykazano znamiennej statystycznie różnic w zakresie ocenianych punktów końcowych. Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) wystąpiły u 4 (1,6%) pacjentów w grupie REGN-COV2 2,4 mg, u 2 (0,8%) pacjentów w grupie REGN-COV2 8 mg i u 6 (2,3%) pacjentów w grupie placebo. Żadne z tych zdarzeń nie zostało uznane za związane z leczeniem. Zgłoszone SAEs uznano za wynikające z zaawansowanej i postępującej choroby COVID-

⁹Obliczenia własne Agencji

19 i (lub) towarzyszących chorób współistniejących. Nie zgłoszono żadnych zdarzeń SAE stopnia 4 oraz nie odnotowano żadnych zgonów. (Tabela 18)

Tabela 18. Posumowanie wyników w zakresie bezpieczeństwa dla REGN-COV2 z badania COV-2067 (EMA).

| | Placebo (N=262) | REGN-COV2 | |
|--|--------------------|-----------------------|-----------------------|
| | | 2400 mg IV (N=258) | 8000 mg IV (N=260) |
| Patients with any AESI | 2 (0.8%) | 0 | 4 (1.5%) |
| Infusion-related reactions grade ≥ 2 through day 4 | 1 (0.4%) | 0 | 4 (1.5%) |
| Patients with hypersensitivity reactions grade ≥ 2 through day 29 | 2 (0.8%) | 0 | 0 |
| AESI leading to study infusion interruption | 1 (0.4%) | 0 | 1 (0.4%) |
| Patients with any SAE | 6 (2.3%) | 4 (1.6%) | 2 (0.8%) |
| Patients with any grade 3 or 4 TEAE | 4 (1.5%) | 3 (1.2%) | 2 (0.8%) |
| Deaths | 0 | 0 | 0 |
| Patients with any TEAE Leading to study withdrawal | 0 | 0 | 1 (0.4%) |

ANEKS 4 – badanie obserwacyjne Webb 2021 (wersja 1.0 Przeglądu)

Badanie Webb 2021 stanowi quasi-eksperymentalne, obserwacyjne badanie kohortowe, mające na celu ocenę skuteczności stosowania przeciwciał w warunkach rzeczywistej praktyki w populacji pacjentów ambulatoryjnych z wczesnoobjawowym COVID-19, z wysokim ryzykiem hospitalizacji. W ramach przeciwciał monoklonalnych (MAb) stosowano bamlanivimab w monoterapii w dawce 700 mg lub kasirivimab/imdevimab (REGN-COV2) w dawce 1200mg/1200mg. Pacjenci, którzy otrzymali infuzję MAb byli porównywani z kohortą współczesnej kontroli (po wdrożeniu) oraz z kohortą przed wdrożeniem. Porównanie skuteczności kasirivimabu/imdevimabu i bamlanivimabu wykonano w ramach analizy eksploracyjnej.

W ramach kohorty przed wdrożeniem zidentyfikowano 7 404 pacjentów, którzy kwalifikowaliby się do stosowania przeciwciał monoklonalnych. W okresie po wdrożeniu, łącznie 594 pacjentów otrzymało leczenie MAb – 479 (80,6%) bamlanivimab, a 115 (19,4%) kasirivimab/imdevimab, natomiast 5 536 pacjentów kwalifikujących się do leczenia MAb nie otrzymało leczenia MAb (kohorta kontrolna po wdrożeniu).

Publikacja Webb 2021 na dzień wersji przeglądu 1.0 stanowiła *pre-print*, natomiast 23.06.2021 r. została opublikowana w recenzowanym czasopiśmie.

Pierwszorzędownym punktem końcowym był złożony punkt końcowy w postaci wizyty na oddziale ratunkowym lub hospitalizacji w ciągu 14 dni od pozytywnego wyniku testu, który wystąpił u 8,7% pacjentów (10/115) przyjmujących REGN-COV2, 13,6% pacjentów (65/479) przyjmujących BAM oraz 18,4% pacjentów w kohorcie kontroli. Zastosowanie REGN-COV2 wykazało istotną statystycznie korzyść względem kohorty kontrolnej w zakresie:

- złożonego punktu końcowego: RR=0,47 (95% CI: 0,26; 0,86); NNT=10;
- wizyta na oddziale ratunkowym: RR=0,45 (95% CI: 0,24; 0,86); NNT=11;
- przyjęcia do szpitala: RR=0,09 (0,01; 0,63); NNT=11.

Natomiast stosowanie koktajlu przeciwciał REGN-COV2 nie wykazało znamiennej statystycznie korzyści:

- względem kohorty kontrolnej w zakresie śmiertelności: RR=0,42 (95% CI: 0,03; 6,68);
- względem bamlanivimabu w zakresie żadnego ocenianego punktu końcowego (złożonego, wizyta na oddziale ratunkowym, przyjęcia do szpitala, śmiertelności).

Profil bezpieczeństwa w zakresie zdarzeń niepożądanych związanych z infuzją był zbliżony we wszystkich kohortach – przeciwciał monoklonalnych (zarówno dla REGN-COV2 jak i BAM) oraz kontroli, nie wykazano istotnych statystycznie różnic.

Interpretację wyników badania Webb 2021 należy przeprowadzać z ostrożnością, z uwzględnieniem jego ograniczeń m.in. quasi-eksperymentalny typ badania, brak informacji o lekach przyjmowanych równocześnie tj. glikokortykosteroidy, analiza porównawcza pomiędzy przeciwciałami monoklonalnymi – bamlanivimab i REGN-COV2 miała charakter eksploracyjny, nie była głównym przedmiotem obserwacji.

Szczegółowy opis metodyki i wyników badania zawiera Tabela 14.

Piśmiennictwo

1. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *J Clin Epidemiol* 2009; 62 (10): 1006-1012
2. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, et al. REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Jan 21;384(3):238-251. doi: 10.1056/NEJMoa2035002. Epub 2020 Dec 17. PMID: 33332778; PMCID: PMC7781102.
3. Webb BJ, Buckel W, Vento T, et al. Real-world Effectiveness and Tolerability of Monoclonal Antibody Therapy for Ambulatory Patients With Early COVID-19. *Open Forum Infect Dis*. 2021 Jun 23;8(7):ofab331. doi: 10.1093/ofid/ofab331.
4. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, et al. REGEN-COV Antibody Cocktail Clinical Outcomes Study in Covid-19 Outpatients. *medRxiv* 2021.05.19.21257469; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.05.19.21257469>
5. Horby P., Mafham M., Peto L. et al., Casirivimab and imdevimab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *medRxiv* 2021.06.15.21258542; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.06.15.21258542>
6. O'Brien M., Forleo-Neto E., Sarkar N., et al., Subcutaneous REGEN-COV Antibody Combination in Early SARS-CoV-2 Infection, *medRxiv* 2021.06.14.21258569; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.06.14.21258569>
7. Weinreich D., Sivapalasingam S., Norton T., REGEN-COV Antibody Cocktail in Outpatients with Covid-19. *medRxiv* 2021.06.09.21257915; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.06.09.21257915>
8. O'Brien MP, Forleo-Neto E, Musser BJ, et al. Subcutaneous REGEN-COV Antibody Combination to Prevent Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Sep 23;385(13):1184-1195. doi: 10.1056/NEJMoa2109682. Epub 2021 Aug 4.
9. McCreary E., Bariola R., Minnier T. et al., A Learning Health System Randomized Trial of Monoclonal Antibodies for Covid-19, *medRxiv* 2021.09.03.21262551; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.09.03.21262551>
10. EMA, Assessment report: Regeneron Ireland DAC use of casirivimab and imdevimab for the treatment of COVID-19; online: www.ema.europa.eu/en/documents/referral/regn-cov2-antibody-combination-casirivimab/imdevimab-covid19-article-53-procedure-assessment-report_en.pdf
11. EMA, CONDITIONS OF USE, CONDITIONS FOR DISTRIBUTION, PATIENTS TARGETED AND CONDITIONS FOR SAFETY MONITORING ADRESSED TO MEMBER STATES, online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/regn-cov2-antibody-combination-casirivimab/imdevimab-covid19-article-53-procedure-conditions-use-conditions-distribution-patients-targeted_en.