



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Świadczeń Opieki Zdrowotnej

**Przegląd doniesień naukowych dla bamlanivamibu (LY-CoV555)
w leczeniu COVID-19**

Opracowanie analityczne AOTMiT

Wersja 1.0
26.11.2020 r.

KLUCZOWE INFORMACJE

- Do przeglądu włączono jedno podwójnie zaślepienie badanie z randomizacją – BLAZE-1 (Chen 2020) – przedstawiające wyniki dla skuteczności i bezpieczeństwa bamlanivimabu (LY-CoV555) w populacji pacjentów z łagodną lub umiarkowaną postacią COVID-19, leczonych w warunkach ambulatoryjnych – porównanie 3 dawek (700 mg / 2800 mg / 7000 mg) względem placebo.
- W badaniu BLAZE-1, w którym jako pierwszorzędowy punkt końcowy oceniano zmianę poziomu wirerii w 11. dniu w stosunku do wyniku wyjściowego, znamiennej statystycznie różnicę na korzyść badanej interwencji zaobserwowano wyłącznie w podgrupie pacjentów otrzymujących bamlanivimab w dawce pośredniej (2800 mg). Dawki 700 i 7000 mg nie miały istotnego działania.
- Największy efekt w zakresie spadku wirerii dla dawki 2800 mg w porównaniu do grupy placebo odnotowano w dniu 3., natomiast w dniu 7. nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.
- W badaniu wykazano, że stosowanie bamlanivimabu jest związane z istotną redukcją ryzyka hospitalizacji jedynie w analizie łącznej dla wszystkich dawek oraz w analizie *post hoc* dla subpopulacji pacjentów ≥ 65 r.ż. z BMI ≥ 35 .
- W grupie pacjentów otrzymujących bamlanivimab występowała tendencja do szybszego ustępowania objawów.
- **Z uwagi na ograniczoną liczbę dowodów naukowych oraz ich ograniczenia, wnioskowanie o skuteczności bamlanivimabu w leczeniu pacjentów ambulatoryjnych z COVID-19 obarczone jest wysoką niepewnością.**
- Należy wskazać, że efektywność kliniczną bamlanivimabu oceniano również w populacji pacjentów hospitalizowanych z COVID-19 – badanie ACTIV-3 – jednak na podstawie analizy wstępnych wyników podjęto decyzję o wstrzymaniu badania z powodu braku skuteczności bamlanivimabu w tej populacji pacjentów (brak publikacji raportu z badania).

STRESZCZENIE

Celem opracowania była ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa bamłaniwimabu stosowanego u pacjentów z COVID-19. W dokumencie zestawiono wyniki badań pierwotnych, odnalezionych w ramach systematycznego przeglądu baz informacji medycznej (data wyszukiwania: 24.11.2020 r.). Predefiniowane kryteria włączenia do przeglądu spełniło 1 badanie z randomizacją – BLAZE-1 (Chen 2020). Nie odnaleziono badań wtórnych.

W badaniu BLAZE-1, stanowiącym podwójnie zaślepioną, wieloośrodkową próbę kliniczną z randomizacją 2 fazy, oceniano skuteczność i bezpieczeństwo bamłaniwimabu w populacji pacjentów z łagodną lub umiarkowaną postacią COVID-19, leczonych w warunkach ambulatoryjnych – porównanie 3 dawek (700 mg / 2800 mg / 7000 mg) względem placebo.

Jako pierwszorzędowy punkt końcowy oceniano zmianę poziomu wirerii w 11. dniu w stosunku do poziomu wyjściowego. U wszystkich uczestników badania odnotowano spadek poziomu wirerii w skali logarytmicznej z 6,36 do 2,56 (różnica -3,81). W grupie otrzymującej placebo spadek wyniósł -3,47. U pacjentów otrzymujących bamłaniwimab w dawce 2800 mg spadek wirerii był równy -4,00, a różnica w stosunku do grupy placebo wyniosła -0,53 i okazała się znamienna statystycznie (95% CI: -0,98; -0,08; $p=0,02$). U chorych otrzymujących dawki 700 mg i 7 000 mg różnice w wirerii w stosunku do grupy placebo były mniejsze (-0,20 i 0,09) i nieznamienne statystycznie.

Autorzy badania analizowali ponadto poziom wirerii w 3. i 7. dniu, konieczność hospitalizacji, występowanie objawów (w 24-punktowej skali) oraz bezpieczeństwo terapii. Zaobserwowano istotną statystycznie redukcję ryzyka hospitalizacji jedynie w analizie łącznej dla wszystkich dawek (*pooled analysis*) (1,62% vs. 6,29%; $RR=0,26$ (95%CI: 0,09; 0,75) – redukcja ryzyka o 74%) oraz w analizie *post hoc* dla subpopulacji pacjentów ≥ 65 r.ż. z $BMI \geq 35$ (4,2% vs. 14,6%; $RR=0,29$ (95%CI: 0,09; 0,75) – redukcja ryzyka o 71%). Ocena występowania objawów wg 24-punktowej skali względem wartości początkowych wskazuje, że od 2 do 6 dnia wyniki u pacjentów przyjmujących bamłaniwimab były znamienne statystycznie lepsze niż w grupie kontrolnej. Wyniki od 7 do 11 dnia również były korzystniejsze w ramieniu interwencji, jednak różnice nie były znamienne statystycznie – autorzy wskazują, że w tym czasie większość pacjentów z obu grup wyzdrowiała lub miała jedynie łagodne objawy.

Analiza w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych wskazuje na zbliżony profil bezpieczeństwa bamłaniwimabu i placebo.

Analiza wyników badania BLAZE-1 powinna przebiegać z uwzględnieniem jego ograniczeń, które wynikają przede wszystkim z dostępności jedynie wyników analizy śródterminowej (*interim results*), jak również z braku informacji o chorobach współistniejących oraz stosowanych innych terapiach. Należy również wskazać na surogatowy pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu.

Warto zwrócić uwagę, że prowadzone są obecnie inne próby kliniczne oceniające efektywność bamłaniwimabu w leczeniu COVID-19, m.in. badania ACTIV. W ramach badania ACTIV-3, stanowiącego wieloośrodkowe, zaślepione RCT 3 fazy, analizowano skuteczność bamłaniwimabu w porównaniu do placebo u pacjentów poddanych hospitalizacji z powodu COVID-19. W trakcie badania podjęto decyzję o jego wstrzymaniu z uwagi na brak skuteczności bamłaniwimabu u pacjentów hospitalizowanych. Kontynuowane jest natomiast badanie ACTIV-2, oceniające skuteczność bamłaniwimabu u pacjentów leczonych w warunkach ambulatoryjnych.

Mając na względzie niewielką liczbę odnalezionych badań oraz ich ograniczenia, nie jest możliwe jednoznaczne wnioskowanie o skuteczności bamłaniwimabu w leczeniu COVID-19.

1. CEL

Celem opracowania jest ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa bamlanivimabu 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 24.11.2020 r.). W celu odnalezienia doniesień jeszcze nieopublikowanych w ww. bazach, przeprowadzono również przegląd bazy publikacji typu *pre-print* – www.medrxiv.org. W analizie wykorzystano również zasoby bazy COVID-19 (www.covid19.aotm.gov.pl). W aneksie dokumentu zamieszczono strategię wyszukiwania wykorzystywaną na rzecz przeglądu (Tabela 6).

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

Tabela 1. Kryteria włączenia badań pierwotnych i wtórnych do przeglądu dla bamlanivimabu.

	Kryteria włączenia i wykluczenia
Populacja	Pacjenci z COVID-19 (populacja główna lub subpopulacja pacjentów)
Interwencja	Bamlanivimab (LY-CoV555)
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	<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 włączonych badań pierwotnych. Badania pierwotne spełniające kryteria włączenia do niniejszego przeglądu systematycznego poddano szczegółowej ekstrakcji danych.

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 bamlanivimabu w COVID-19:

- 1 badanie pierwotne (RCT): Chen 2020¹.

Podczas przeglądu doniesień naukowych odnaleziono także informacje o innych próbach klinicznych prowadzonych aktualnie dla bamlanivimabu. Szczególną uwagę należy zwrócić na badanie ACTIV, stanowiące wieloośrodkowe badanie typu *platform trial*, oceniające kilka technologii. W ramach badania ACTIV-3, stanowiącego wieloośrodkowe, zaślepienie RCT fazy 3, oceniano efektywność kliniczną bamlanivimabu w leczeniu COVID-19 w warunkach hospitalizacji w porównaniu do placebo. Do badania włączono dorosłych, u których od wystąpienia objawów upłynęło nie więcej niż 12 dni. Na podstawie analizy w trakcie badania podjęto decyzję o wstrzymaniu badania z powodu braku skuteczności bamlanivimabu u pacjentów hospitalizowanych, w tym otrzymujących tlenoterapię. [2] Kontynuowane jest natomiast badanie ACTIV-2, oceniające skuteczność bamlanivimabu w populacji pacjentów leczonych w warunkach ambulatoryjnych. [3]

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 bamlanivimabu w COVID-19

Lp.	Badanie	Ramie badane		Ramie kontrolne	Rodzaje analizowanych punktów końcowych	Poziom wiarygodności
		Dawka	Czas leczenia			
1.	Chen 2020	700 mg / 2800 mg / 7000 mg / analiza łączna dla wszystkich dawek	Pojedyncze wstrzyknięcie	Placebo	Poziom wirerii, konieczność hospitalizacji, przeniesienie na OIT, zgon, ocena objawów w 24-punktowej skali, zdarzenia niepożądane.	C

OIT – Oddział Intensywnej Terapii

3.1.1. Badania z randomizacją

Chen 2020

BLAZE-1 (Chen 2020) to trwające podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe badanie z randomizacją, 2 fazy, w którym oceniana jest skuteczność i bezpieczeństwo bamlanivimabu (N=309) podawanego w trzech różnych dawkach (700 mg, 2800 mg, 7000 mg) w porównaniu do placebo (N=143). Do badania włączono 452 pacjentów, w większości z łagodną (80%) lub umiarkowaną postacią COVID-19, którzy byli leczeni ambulatoryjnie.

Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiła średnia zmiana poziomu wirerii w 11. dniu w stosunku do poziomu wyjściowego. U uczestników badania poziom wirerii spadł w skali logarytmicznej z 6,36 do 2,56 (różnica -3,81), co odpowiada spadkowi o około 4300 liczby kopii RNA wirusa. W grupie otrzymującej placebo spadek wyniósł -3,47. U pacjentów otrzymujących dawkę 2800 mg spadek wirerii wyniósł -4,00, a różnica w stosunku do ramienia placebo wyniosła -0,53 i okazała się znamienne statystycznie (95% CI: -0,98; -0,08; p=0,02). U chorych otrzymujących dawki 700 mg i 7 000 mg różnice w wirerii w stosunku do grupy placebo były mniejsze (-0,20 i 0,09) i nieznamienne statystycznie.

W badaniu BLAZE-1 oceniano również, jako drugorzędowy punkt końcowy, różnicę w wirerii w 3. i 7. dniu. Dla bamlanivimabu w dawkach 700 mg i 7 000 mg różnice były nieznamienne statystycznie. Dla dawki 2800 mg w dniu 3. spadek wirerii w grupie placebo wyniósł -0,85, a w grupie 2800 mg -1,50 – różnica wyniosła -0,64 i okazała się znamienne statystycznie (95% CI: -1,11; -0,17). W dniu 7. spadek w grupie placebo był równy -2,56, a w grupie 2800 mg -3,01 – różnica wyniosła -0,45 i była statystycznie nieznamienne (95%CI: -0,92; 0,03).

Ponadto, w badaniu oceniano konieczność hospitalizacji – autorzy nie odnieśli się do istotności statystycznej różnic w tym zakresie, jednak obliczenia własne Agencji na podstawie danych surowych z publikacji wskazują, że stosowanie bamlanivimabu przyczynia się do istotnej redukcji ryzyka hospitalizacji jedynie w analizie łącznej dla wszystkich dawek (*pooled analysis*) (1,62% vs. 6,29%; RR=0,26 (95% CI: 0,09; 0,75) – redukcja ryzyka o 74%) oraz w analizie *post hoc* dla subpopulacji pacjentów ≥ 65 r.ż. z BMI ≥ 35 (4,2% vs. 14,6%; RR=0,29 (95%CI: 0,09; 0,75) – redukcja ryzyka o 71%). Ocena występowania objawów wg 24-punktowej skali względem wartości początkowych wskazuje, że od 2 do 6 dnia wyniki u pacjentów przyjmujących balmanivimab były znamienne statystycznie lepsze niż w grupie kontrolnej. Wyniki od 7 do 11 dnia również były korzystniejsze w ramieniu interwencji, jednak różnice nie były znamienne statystycznie – autorzy wskazują, że w tym czasie większość pacjentów z obu grup wyzdrowiała lub miała jedynie łagodne objawy.

Analiza profilu bezpieczeństwa wskazuje, że w grupie pacjentów przyjmujących lek w dawce 2800 mg oraz w analizie łącznej dla wszystkich dawek bamlanivimabu raportowano istotnie mniej zdarzeń niepożądanych o umiarkowanym stopniu ciężkości niż w grupie placebo (odpowiednio 2,8% vs. 11,2% oraz 7,9% vs. 11,2%). Dla pozostałych zdarzeń niepożądanych nie zaobserwowano istotnych różnic między pacjentami w ramieniu badanym i kontrolnym.

Analiza wyników badania BLAZE-1 powinna przebiegać z uwzględnieniem jego ograniczeń, które wynikają przede wszystkim z dostępności jedynie wyników analizy śródterminowej (*interim results*), jak również z braku informacji o chorobach współistniejących oraz stosowanych innych terapiach. Należy również wskazać na surogatowy pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu.

Opis metodyki i wyników badania BLAZE-1 zawiera Tabela 5.

Tabela 5. Opis metodyki i wyników badania BLAZE-1 (Chen 2020)

BLAZE-1 (Chen 2020)				
SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody LY-CoV555 in Outpatients with Covid-19				
Metodyka	Populacja	Interwencja	Kontrola	Ograniczenia
RCT, 2 fazy, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe (Stany Zjednoczone) Okres randomizacji pacjentów do badania: 17.06-21.08.2020 Sponsor: Eli Lilly	N=452 Pacjenci z łagodnym lub umiarkowanym COVID-19 <u>Kryteria włączenia:</u> wiek ≥ 18 r.ż., brak hospitalizacji, potwierdzone zakażenie SARS-CoV-2, wystąpienie ≥ 1 objawu wskazującego na COVID-19 w stopniu łagodnym lub umiarkowanym (gorączka, kaszel, ból gardła, złe samopoczucie, ból głowy, ból mięśni, objawy żołądkowo-jelitowe, duszność), pobranie próbek do pierwszego RT-PCR z wynikiem dodatnim w ciągu ≤ 3 dni przed rozpoczęciem leczenia <u>Kryteria wykluczenia:</u> SpO ₂ $\leq 93\%$ przy oddychaniu powietrzem atmosferycznym lub PaO ₂ /FiO ₂ < 300 , częstość oddechów ≥ 30 /min, tętno ≥ 125 /min, konieczność wentylacji mechanicznej, alergie na składniki leków, niestabilność hemodynamiczna wymagająca użycia wazopresorów w ciągu 24h od randomizacji, potwierdzenie lub podejrzenie czynnych infekcji wirusowych, grzybiczych, bakteryjnych lub innych, choroby współistniejące wymagające zabiegu w ciągu < 7 dni lub zagrażające życiu w ciągu 29 dni.	Ni=309 Bamlanivimab (LY-CoV555) – pojedyncze wstrzyknięcie i.v. w dawce: - 700 mg (n=101); - 2800 mg (n=107); - 7000 mg (n=101).	Nk=143 Placebo	<ul style="list-style-type: none"> - badanie w toku – w publikacji przedstawiono jedynie wyniki śródterminowe (<i>interim results</i>); - brak informacji o chorobach współistniejących pacjentów; - brak informacji o innych przyjmowanych przez pacjentów terapiach.
	Kobiety (%)	55,3	54,5	
	Wiek (lata), mediana (IQR)	45 (18; 86)	46 (18; 77)	
	Wskaźnik masy ciała (BMI), mediana	29,4	29,1	
	≥ 1 czynnik ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19 (%)*	69,6	66,4	
	Grupa etniczna (%)	Europejska	88,2	87,0
		Latynoamerykańska	43,7	44,1
		Afroamerykańska	7,2	5,1
	Status COVID-19 (%)	Łagodny	75,1	79,0
		Umiarkowany	24,9	21,0
Wiremia – średni poziom (wartość Ct)	23,9	23,8		

BLAZE-1 (Chen 2020)					
Wyniki					
Punkt końcowy		Interwencja	Kontrola	Statystyczna znamienność różnic	
zdarzenie	okres obserwacji (dni)			parametr względny RR (95% CI)	parametr bezwzględny (95% CI) / Różnica
Poziom wirerii (<i>viral load</i>) w stosunku do wyniku wyjściowego ¹	11 (±4 dni)	700 mg: -3,67	-3,47	-	700 mg: -0,20 (-0,66; 0,25) / p=0,38
		2800 mg: -4,00		-	2800 mg: -0,53 (-0,98; -0,08) / p=0,02
		7000 mg: -3,38		-	7000 mg: 0,09 (-0,37; 0,55) / p=0,7
		Łącznie: -3,70		-	Łącznie: -0,22 (-0,60; 0,15)
	3	700 mg: -1,27	-0,85	-	700 mg: -0,42 (-0,89; 0,06)
		2800 mg: -1,50		-	2800 mg: -0,64 (-1,11; -0,17)
		7000 mg: -1,27		-	7000 mg: -0,42 (-0,90; 0,06)
		Łącznie: -1,35		-	Łącznie: -0,49 (-0,87; -0,11)
	7	700 mg: -2,82	-2,56	-	700 mg: -0,25 (-0,73; 0,23)
		2800 mg: -3,01		-	2800 mg: -0,45 (-0,92; 0,03)
		7000 mg: -2,85		-	7000 mg: -0,28 (-0,77; 0,20)
		Łącznie: -2,90		-	Łącznie: -0,33 (-0,72; 0,06)
Konieczność hospitalizacji, n/N (%)	Ogółem	700 mg: 1/101 (0,99)	9/143 (6,29)	0,16 (0,02; 1,22) [^]	-
	Wśród pacjentów ≥65 r.ż. i BMI ≥35 (analiza <i>post hoc</i>)	2800 mg: 2/107 (1,87)		0,30 (0,07; 1,35) [^]	-
7000 mg: 2/101 (1,98)		0,32 (0,07; 1,43) [^]		-	
		Łącznie: 5/309 (1,62)			0,26 (0,09; 0,75) [^]
Przeniesienie na OIT, n/N (%)		0	1/143	0,16 (0,01; 3,78) [^]	-
Zgony, n/N (%)		0	0	-	-
Ocena objawów w 24-punktowej skali ²	dzień 2.	-	-	-	-0,79 (-1,35; -0,24)
	dzień 3.	-	-	-	-0,57 (-1,12; -0,01)
	dzień 4.	-	-	-	-1,04 (-1,60; -0,49)
	dzień 5.	-	-	-	-0,73 (-1,28; -0,17)
	dzień 6.	-	-	-	-0,79 (-1,35; -0,23)
	dzień 7.	-	-	-	-0,50 (-1,06; 0,07)
	dzień 8.	-	-	-	-0,65 (-1,28; -0,02)
	dzień 9.	-	-	-	-0,15 (-0,75; 0,45)

BLAZE-1 (Chen 2020)						
		dzień 10.	-	-	-	-0,32 (-0,94; 0,29)
		dzień 11.	-	-	-	-0,44 (-1,02; 0,15)
Zdarzenia niepożądane, n/N (%)	Ogółem	bd	700 mg: 24/101 (23,8)	35/143 (24,5)	0,97 (0,63; 1,53) [^]	-
			2800mg: 23/107 (21,5)		0,88 (0,55; 1,40) [^]	-
			7000 mg: 22/101 (21,8)		0,89 (0,56; 1,42) [^]	-
			Łącznie: 69/309 (22,3)		0,91 (0,64; 1,30) [^]	-
	Łagodnie		700 mg: 16/101 (15,8)	18/143 (12,6)	1,26 (0,67; 2,45) [^]	-
			2800mg: 18/107 (16,8)		1,34 (0,73; 2,44) [^]	-
			7000 mg: 10/101 (9,9)		0,79 (0,38; 1,62) [^]	-
			Łącznie: 44/309 (14,2)		1,13 (0,68; 1,89) [^]	-
	Umiarkowane		700 mg: 7/101 (6,9)	16/143 (11,2)	0,62 (0,27; 1,45) [^]	-
			2800mg: 3/107 (2,8)		0,25 (0,07; 0,84)[^]	NNT=12 (7; 55)
			7000 mg: 8/101 (7,9)		0,71 (0,32; 1,59) [^]	-
			Łącznie: 18/309 (5,8)		0,52 (0,27; 0,99)[^]	NNT=19 (10; 631)
	Poważne		700 mg: 0	1/143 (0,7)	0,47 (0,02; 11,44) [^]	-
			2800mg: 2/107 (1,9)		2,67 (0,25; 29,1) [^]	-
			7000 mg: 3/101 (3,0)		4,25 (0,45; 40,25) [^]	-
			Łącznie: 5/309 (1,6)		2,31 (0,27; 19,63) [^]	-
Ciężkie zdarzenia niepożądane, n/N (%)		0	1/143 (0,7)	0,47 (0,02; 11,44) [^]	-	
Wnioski Autorów: W ramach przeprowadzonej analizy śródterminowej (interim analysis) wykazano, że jedna spośród trzech badanych dawek LY-CoV555 (2800 mg) wydaje się przyspieszać spadek wirerii w ciągu 11 dni. Pozostałe dawki nie wykazywały takiego efektu.						

* Czynniki ryzyka obejmowały ≥ 65 lat, BMI ≥ 35 lub co najmniej jedną współistniejącą chorobę w pewnych określonych z góry kategoriach. [^] obliczenia własne Agencji

¹ Poziom wirerii oznaczano w próbce pobranej z nosogardzieli (RT-PCR); ² skala uwzględniała 8 domen, każda z nich z zakresem wyniku od 0 (brak objawów) do 3 (poważne objawy)

bd – brak danych; Ct (ang. *cycle threshold*) - wartość progowa,

3.2. Badania wtórne

W ramach przeglądu doniesień naukowych nie odnaleziono badań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania bamlanivimabu u pacjentów z COVID-19

4. WNIOSKI

Wyniki badania BLAZE-1 (Chen 2020) wskazują na korzyści ze stosowania bamlanivimabu w dawce 2800 mg w zakresie zmniejszenia poziomu wirerii w 11. dniu u pacjentów z łagodną bądź umiarkowaną postacią COVID-19, leczonych w warunkach ambulatoryjnych. U pacjentów otrzymujących lek w dawce 700 lub 7000 mg nie zaobserwowano istotnych korzyści w porównaniu do grupy otrzymującej placebo.

Największy efekt w zakresie spadku wirerii dla dawki 2800 mg w porównaniu do grupy placebo odnotowano w dniu 3, natomiast w dniu 7. nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Wyniki badania wskazują, że stosowanie bamlanivimabu wiąże się z istotną redukcją ryzyka hospitalizacji jedynie w analizie łącznej dla wszystkich dawek (*pooled analysis*) oraz w analizie *post hoc* dla subpopulacji pacjentów ≥ 65 r.ż. z BMI ≥ 35 . W grupie pacjentów otrzymujących bamlanivimab występowała tendencja do szybszego ustępowania objawów.

Analiza w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych wskazuje na zbliżony profil bezpieczeństwa bamlanivimabu i placebo.

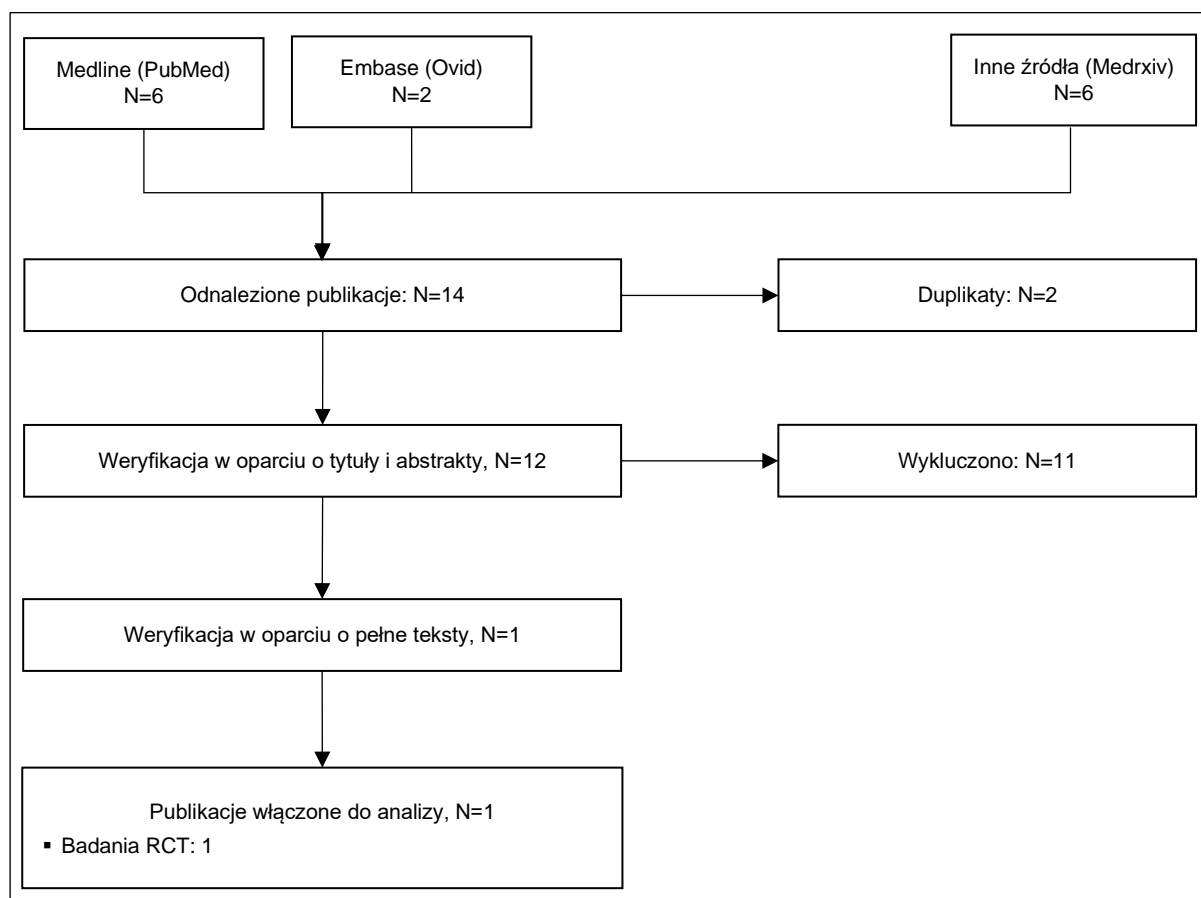
Analiza wyników badania BLAZE-1 powinna przebiegać z uwzględnieniem ograniczeń badania, które wynikają przede wszystkim z dostępności jedynie wyników analizy śródterminowej (*interim results*), jak również z braku informacji o chorobach współistniejących oraz stosowanych innych terapiach. Należy również wskazać na surogatowy pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu.

Mając na względzie niewielką liczbę zidentyfikowanych doniesień naukowych oraz ich ograniczenia, nie jest możliwe jednoznaczne wnioskowanie o skuteczności leku bamlanivimab w leczeniu pacjentów z COVID-19, przynajmniej do czasu opublikowania wyników kolejnych prób klinicznych z randomizacją.

ANEKS

Tabela 6. Strategie wyszukiwania w PubMed i Embase

Bazy informacji medycznej	Wyniki
Pubmed (data wyszukiwania 24.11.2020)	24.11.2020
bamlanivimab OR ("LY-CoV555") OR LY3819253, Filters: English, Polish	6
Embase (data wyszukiwania: 24.11.2020)	24.11.2020
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.	71771
2. (bamlanivimab or LY3819253 or "LY-CoV555").ab,kw,ti.	2
3. 1 and 2	2



Rysunek 1. Proces selekcji doniesień, zgodnie z zaleceniami PRISMA (daty wyszukiwania: 24.11.2020)

Tabela 7. Badania pierwotne włączone do przeglądu Agencji

L.p.	Badanie	Tytuł
Włączone badania pierwotne		
1.	Chen 2020	SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody LY-CoV555 in Outpatients with Covid-19

Piśmiennictwo

¹ Chen P, Nirula A, Heller B, Gottlieb RL, Boscia J, Morris J, Huhn G, Cardona J, Mocherla B, Stosor V, Shawa I, Adams AC, Van Naarden J, Custer KL, Shen L, Durante M, Oakley G, Schade AE, Sabo J, Patel DR, Klekotka P, Skovronsky DM; BLAZE-1 Investigators. SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody LY-CoV555 in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Oct 28;NEJMoa2029849. doi: 10.1056/NEJMoa2029849. Epub ahead of print. PMID: 33113295; PMCID: PMC7646625

² <https://www.niaid.nih.gov/news-events/statement-nih-sponsored-activ-3-trial-closes-ly-cov555-sub-study>

³ <https://www.nih.gov/research-training/medical-research-initiatives/activ/covid-19-therapeutics-prioritized-testing-clinical-trials>