



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Świadczeń Opieki Zdrowotnej

**Przegląd doniesień naukowych dla fawipirawiru w leczeniu
COVID-19**

Opracowanie analityczne AOTMiT

Wersja 1.1.

Data ukończenia 24.03.2021

HISTORIA ZMIAN DOKUMENTU	
WERSJA 1.0 (22.09.2020)	–
WERSJA 1.1 (24.03.2021)	<ul style="list-style-type: none"> • Dokument został uzupełniony o analizę badań odnalezionych w wyniku przeglądu aktualizacyjnego (data wyszukiwania 16.03.2021; ekstrakcję badań zamieszczono w Aneksie): <ul style="list-style-type: none"> ○ 7 badań RCT: Udvardia 2020, Balykova 2020, Ruzhentsova 2020, Dabbous 2020, Dabbous 2021, Zhao 2020, Khamis 2021 ○ 1 badanie wtórne – przegląd systematyczny z metaanalizą Hassanipour 2021; • Przeprowadzono analizę skuteczności w zakresie redukcji ryzyka zgonu • Dokument został uzupełniony o analizę wyników zaktualizowanego raportu EUnetHTA dot. fawipirawiru (wersja 8.0, marzec 2021 r.)

KLUCZOWE INFORMACJE

- Do przeglądu włączono łącznie 10 RCT, 1 badanie quasi-eksperymentalne bez randomizacji oraz 1 badanie obserwacyjne prospektywne. W większości prób klinicznych ramię kontrolne dla fawipirawiru (FAV) stanowiła opieka standardowa. Do badań włączano głównie pacjentów w stanie łagodnym do ciężkiego. Nie odnaleziono badań obejmujących pacjentów w stanie krytycznym.
- Analiza dostępnych wyników RCTs w zakresie ryzyka zgonu wskazuje na brak wpływu stosowania fawipirawiru na śmiertelność. W żadnym z włączonych do przeglądu badań nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy w zakresie redukcji ryzyka zgonu. Z uwagi na heterogeniczność badań w zakresie rodzaju terapii stanowiących grupy kontrolne w badaniach (w tym terapii stosowanych w ramach opieki standardowej) kumulacja wyników badań obarczona jest wysoką niepewnością oszacowań. Przeprowadzono dodatkową analizę z uwzględnieniem wyników badań, w ramach których porównano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo FAV względem opieki standardowej. Wyniki wskazują, że stosowanie fawipirawiru nie wiąże się ze znamiennej statystycznie redukcją śmiertelności w porównaniu do opieki standardowej.
- W przypadku badań z randomizacją, istotne statystycznie różnice na korzyść interwencji odnotowano w zakresie czasu do poprawy klinicznej (Ruzhentzova 2020), czasu do wyleczenia (Udwadia 2020), poprawy statusu klinicznego (Balykova 2020, Ruzhentsova 2020), czasu do pierwszego użycia HFNO, ECMO, dodatkowego tlenu lub wentylacji mechanicznej bądź niemechanicznej (Udwadia 2020), stopnia eliminacji wirusa w 10. dniu (Balykova 2020), czasu do usunięcia wirusa z organizmu u pacjentów hospitalizowanych (Ruzhentsova 2020), odsetka uzyskanych negatywnych wyników badania PCR (Ivashchenko 2020) zmniejszenia zmian płucnych (Balykova 2020), poprawy stanu klinicznego wśród pacjentów z umiarkowanym nasileniem choroby oraz czasu do ustąpienia gorączki i kaszlu (Chen 2020). Włączone badania RCT uwzględniały pacjentów w stanie łagodnym bądź umiarkowanym (Udwadia 2020, Ruzhenkova 2020), umiarkowanym (Ivashchenko 2020, Balykova 2020) oraz umiarkowanym bądź ciężkim (Khamis 2021). W części włączonych badań kryterium kwalifikacji było jedynie potwierdzenie COVID-19 (Lou 2020, Dabbous 2021, Chen 2020).
- Bezpieczeństwo ocenianej technologii było porównywalne z ramionami kontrolnymi. Odsetek działań niepożądanych był niższy w ramieniu FAV niż w ramionach kontrolnych w przypadku badania Chen 2020 oraz Cai 2020, z kolei w badaniu Udwadia 2020 zaobserwowano znamienne wyższy odsetek pacjentów z zareportowanymi zdarzeniami niepożądanymi zaistniałymi w trakcie leczenia w ramieniu FAV ogółem oraz w przypadku zdarzeń związanych ze zwiększeniem poziomu kwasu moczowego we krwi w porównaniu do grupy kontrolnej;
- Analizowane badania charakteryzują się licznymi ograniczeniami, tj. niską liczebnością próby, brakiem zaślepienia, wykorzystaniem jako pierwszorzędowe surogatowych punktów końcowych, wykonaniem analizy mITT, różnicami w charakterystyce wyjściowej między ramionami badania, zróżnicowaniem opieki standardowej między ośrodkami, zróżnicowanym stanem pacjentów w momencie włączenia do badania czy statusem publikacji.
- Wyniki przeglądu systematycznego z metaanalizą Hassanipour 2021 (data publikacji – 17.02.2021r.) wskazują na znamiennej różnicę na rzecz FAV w poprawie klinicznej w porównaniu z grupą kontrolną (w zależności od badania – opieką standardową, chlorochiną, lopinawirem/rytonawirem lub fawipirawirem podawanym w dłuższym odstępie czasowym) w 7. dniu po hospitalizacji. Różnica w poprawie klinicznej w 14. dniu nie była istotna statystycznie. Nie zaobserwowano także różnicy w stopniu usuwania wirusa z organizmu, konieczności podawania dodatkowego tlenu, przeniesienia pacjentów na OIT, śmiertelności oraz zdarzeń niepożądanych. Aktualizacja raportu EUnetHTA dotycząca fawipirawiru (wersja 8.0) wskazuje, że obecne dane są niewystarczające, aby uzasadnić konieczność stosowania FAV w monoterapii lub terapii skojarzonej u pacjentów z COVID-19.

STRESZCZENIE

Celem opracowania jest ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa fawipirawiru (FAV) stosowanego u pacjentów z COVID-19. W dokumencie zestawiono wyniki badań pierwotnych i wtórnych odnalezionych w ramach systematycznego przeglądu baz informacji medycznej (data wyszukiwania: 01.09.2020 r.), a także jego aktualizacji (data wyszukiwania 16.03.2021). W przypadku pierwotnego przeglądu doniesień, predefiniowane kryteria włączenia do przeglądu spełniło 5 badań pierwotnych – 3 RCT, 1 badanie quasi-eksperymentalne bez randomizacji oraz 1 badanie obserwacyjne prospektywne. W ramach przeglądu aktualizacyjnego odnaleziono 7 badań klinicznych z randomizacją. W większości prób klinicznych ramię kontrolne dla fawipirawiru stanowiła opieka standardowa. Do badań włączano głównie pacjentów w stanie łagodnym do ciężkiego. Włączone badania RCT uwzględniały pacjentów w stanie łagodnym bądź umiarkowanym (Udwadia 2020, Ruzhenkova 2020), umiarkowanym (Ivashchenko 2020, Balykova 2020) oraz umiarkowanym bądź ciężkim (Khamis 2021). W części włączonych badań kryterium kwalifikacji było jedynie potwierdzenie COVID-19 (Lou 2020, Dabbous 2021, Chen 2020)

W ramach przeprowadzonej analizy skuteczności w zakresie ryzyka zgonu, w żadnym z badań nie zaobserwowano wpływu stosowania fawipirawiru na śmiertelność. Z uwagi na heterogeniczność badań w zakresie rodzaju terapii stanowiących grupy kontrolne w badaniach (w tym terapii stosowanych w ramach opieki standardowej) kumulacja wyników badań obarczona jest wysoką niepewnością oszacowań. Przeprowadzono dodatkową analizę z uwzględnieniem wyników badań, w ramach których porównano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo FAV względem opieki standardowej. Wyniki wskazują, że stosowanie fawipirawiru nie wiąże się ze znamiennej statystycznie redukcją śmiertelności w porównaniu do opieki standardowej.

Fawipirawir vs. opieka standardowa

W ramach przeglądu pierwotnego oraz aktualizacyjnego odnaleziono 6 badań z randomizacją porównujących skuteczność i bezpieczeństwo fawipirawiru z opieką standardową. Wyniki prób klinicznych wskazują na występowanie istotnych statystycznie różnic na korzyść ramienia fawipirawiru względem opieki standardowej w odniesieniu do:

- skrócenia czasu do wyleczenia w populacji ogólnej (HR=1,75 (95%CI: 1,10; 2,79)) oraz w subpopulacji pacjentów z umiarkowanym COVID-19 (HR=2,09 (95%CI: 1,05; 4,14)) (Udwadia 2020);
- skrócenia czasu do poprawy klinicznej w populacji ogólnej (HR=1,63 (95%CI: 1,14; 2,34)) oraz w subpopulacji pacjentów ambulatoryjnych (HR=1,65 (95%CI: 1,08; 2,52)) (Ruzhentsova 2020);
- poprawy w statusie klinicznym:
 - w skali porządkowej WHO: RR=1,80 (95%CI: 1,02; 3,17), NNT=9 (Balykova 2020);
 - w 7. (RR=1,50 (95%CI: 1,02; 2,22)) oraz 14. dniu (RR=1,28 (95%CI: 1,05; 1,56)) (Ruzhentsova 2020);
- czasu do pierwszego użycia HFNO, ECMO, dodatkowego tlenu lub wentylacji mechanicznej bądź niemechanicznej w populacji ogólnej (HR=0,07 (95%CI: 0,01; 0,81)) (Udwadia 2020);
- stopnia eliminacji wirusa w 10. dniu: RR=1,24 (95%CI: 1,12; 1,38), NNT=5 (Balykova 2020);
- czasu do usunięcia wirusa z organizmu u pacjentów hospitalizowanych: HR=2,11 (95%CI: 1,04; 4,31) (Ruzhentsova 2020);
- odsetka uzyskanych negatywnych wyników badania PCR w 5 dniu obserwacji: 25/40 (62,5%) vs, 6/20 (30,0%), p=0,018; (Ivashchenko 2020);
- mediany czasu do normalizacji temperatury ciała: 2 dni (IQR 1-3) vs, 4 dni (IQR 1-8), p=0,007 (Ivashchenko 2020);
- zmniejszenia zmian płucnych na podstawie tomografii komputerowej: RR=1,50 (95%CI: 1,12; 2,00), NNT=5 (Balykova 2020);

Dodatkowo, w przypadku badania Balykova 2020, w ramach analizy *post-hoc* wykazano znamiennej na korzyść ramienia FAV różnicę w odsetku pacjentów bez żadnych klinicznych objawów klinicznych choroby do zakończenia terapii (kategoria 0 wg skali WHO) (RR=4,40 (95%CI: 2,38; 8,48), NNT=3), liczby pacjentów, którzy osiągnęli kategorię niższą lub równą 2 w skali WHO (RR=1,34 (95%CI: 1,15; 1,56), NNT=5), a także mediany czasu do zakończenia gorączki (RR=1,62 (95%CI: 1,20; 2,19), NNT=5).

W badaniach Lou 2020 oraz Udvardia 2020 nie wykazano znamienych różnic w żadnym z analizowanych punktów końcowych.

Fawipirawir vs. umifenowir

Dla odnalezionego badania RCT Chen 2020, istotne statystycznie różnice na korzyść fawipirawiru odnotowano w zakresie poprawy stanu klinicznego wśród pacjentów z umiarkowanym nasileniem choroby: DRR¹=0,16 (95% CI: 0,027; 0,28), p=0,0199 oraz czasu do ustąpienia objawów: gorączki (6 vs 8 dni, p<0,0001) i kaszlu (9 vs. 17 dni, p<0,0001);

Fawipirawir + interferon beta-1b vs. hydroksychlorochina

W badaniu RCT Khamis 2021 w żadnym z analizowanych punktów końcowych (tj. zwolnienie ze szpitala, saturacja, długość pobytu w szpitalu, przyjęcie na OIT oraz śmiertelność) nie odnotowano różnic na korzyść któregoś z ramion.

Fawipirawir (±Tocilizumab) vs. tocilizumab

W badaniu Zhao 2020 wykazano istotną statystycznie korzyść w zakresie remisji zmian płucnych (ang. *cumulative lung remission rate*) na rzecz terapii fawipirawirem w skojarzeniu z tocilizumabem w porównaniu z fawipirawirem (HR=2.66 (95%CI: 1.08; 6.53), natomiast nie zaobserwowano znamienych różnic dla porównania fawipirawiru oraz tocilizumabu. W przypadku innych punktów końcowych nie zaobserwowano znamienych różnic między ramionami.

Fawipirawir vs. chlorochina

W odnalezionym badaniu Dabbous 2021 w żadnym z analizowanych punktów końcowych, (długość hospitalizacji, konieczność wentylacji mechanicznej, saturacja, śmiertelność oraz zdarzenia niepożądane) nie odnotowano znamienych różnic między ramionami.

Fawipirawir vs. lopinawir/rytonawir

W badaniu quasi-eksperymentalnym (Cai 2020) odnotowano wyniki wskazujące na wyższą skuteczność leczenia FAV w porównaniu z LPV/RTV w zakresie uzyskania ujemnego wyniku badania PCR oraz poprawy widocznej w badaniu TK w 14 dniu od rozpoczęcia leczenia.

Bezpieczeństwo ocenianej technologii było porównywalne z ramionami kontrolnymi. Odsetek działań niepożądanych był niższy w ramieniu fawipirawiru niż w ramionach kontrolnych w przypadku badania Chen 2020 (duszność po przyjęciu leku wystąpiła u 4 (3,45%) vs. 14 (11,67%) pacjentów (p=0,0174)) oraz Cai 2020 (działania niepożądane wystąpiły u 4 (11,43%) vs. 25 (55,56%) pacjentów (p<0,001). W badaniu Udvardia 2020 zaobserwowano natomiast znamiennej wyższy odsetek pacjentów z zareportowanymi zdarzeniami niepożądanymi zaistniałymi w trakcie leczenia w porównaniu do grupy kontrolnej ogółem (RR=4,33 (95%CI: 1,89; 9,92)) oraz w przypadku zdarzeń związanych ze wzrostem poziomu kwasu moczowego we krwi (RR=25,7 (95%CI: 1,55; 425; 8)

Analizowane badania charakteryzują się licznymi ograniczeniami, tj. niską liczebnością próby, brakiem zaślepienia, wykorzystaniem jako pierwszorzędowe surogatowych punktów końcowych, wykonaniem analizy mITT, różnicami w charakterystyce wyjściowej między ramionami badania, zróżnicowaniem opieki standardowej między ośrodkami, zróżnicowanym stanem pacjentów w momencie włączenia do badania czy statusem publikacji.

¹ (ang. *Difference of recovery rate*) różnica odsetków ozdrowień

Zidentyfikowano jeden przegląd systematyczny z metaanalizą Hassanipour 2021 (data publikacji 17.02.2021r.) dotyczący skuteczności i bezpieczeństwa fawipirawiru stosowanego u pacjentów z COVID-19. Wykazano znamienne korzyści w poprawie klinicznej w 7. dniu hospitalizacji w grupie pacjentów stosujących fawipirawir w porównaniu z grupą kontrolną (w zależności od badania – opieką standardową, chlorochiną, lopinawirem/rytonawirem lub późną dawką fawipirawiru) (RR=1,24, 95%CI: 1,09; 1,41; p=0,001). Różnica w poprawie klinicznej w 14. dniu nie była istotna statystycznie. Nie zaobserwowano także różnic w stopniu usuwania wirusa z organizmu, konieczności podawania dodatkowego tlenu, przeniesienia pacjentów na OIT, śmiertelności oraz zdarzeń niepożądanych. Przeanalizowano także aktualizację raportu EUnetHta dotyczącego fawipirawiru (wersja 8.0). Autorzy przeglądu wnioskuje, że obecne dane są niewystarczające, aby uzasadnić konieczność stosowania FAV w monoterapii lub terapii skojarzonej u pacjentów z COVID-19.

Mając na względzie niską jakość zidentyfikowanych dowodów naukowych, jednoznaczne wnioskowanie o istotnych korzyściach ze stosowania fawipirawiru jest utrudnione.

1. CEL

Celem opracowania jest ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa fawipirawiru (FAV) 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 oraz EMBASE (przeszukanie baz na rzecz wersji 1.0 Zaleceń w Covid-19 – 21.04.2020 r.; aktualizacja – 01.09.2020 r.). W celu odnalezienia doniesień jeszcze nieopublikowanych w ww. bazach, przeprowadzono również przegląd bazy publikacji typu *pre-print* – www.medrxiv.org, zawężając wyszukiwanie do okresu 01.07–04.09.2020 r. W analizie wykorzystano także zasoby bazy COVID-19 (www.covid19.aotm.gov.pl). W aneksie dokumentu zamieszczono strategię wyszukiwania wykorzystywaną na rzecz przeglądu (tabele 12–13).

W ramach aktualizacji Przeglądu (wersja 1.1), przeprowadzono ponowne wyszukiwanie w bazie COVID-19² (data wyszukiwania – 16.03.2021), włączając do analizy badania eksperymentalne z grupą kontrolną opublikowane po dacie wcześniejszego przeglądu doniesień dla fawipirawiru – wersja 1.0. W celu odnalezienia badań nieopublikowanych, przeprowadzono przeszukiwanie na stronie www.medrxiv.org. Uwzględniano także również doniesienia naukowe zidentyfikowane w procesie analizy referencji.

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

Tabela 1. Kryteria włączenia badań pierwotnych do przeglądu dla fawipirawiru

	Kryteria włączenia i wykluczenia
Populacja	Pacjenci z COVID-19 (populacja główna lub subpopulacja pacjentów)
Interwencja	Fawipirawir
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	Wersja 1.0 <ul style="list-style-type: none">• Badania eksperymentalne z grupą kontrolną lub badania eksperymentalne jednoramienne;• Badania obserwacyjne z grupą kontrolną – prospektywne oraz retrospektywne• Rejestry obejmujące >1000 pacjentów;• 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. Wykluczono przeglądy systematyczne bez metaanalizy w przypadku, gdy obejmowały badania pierwotne włączone do niniejszego przeglądu. Wersja 1.1 <ul style="list-style-type: none">• Badania eksperymentalne z grupą kontrolną• Przeglądy systematyczne z metaanalizą.

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

² Baza COVID-19 (www.covid19.aotm.gov.pl) zasilana jest publikacjami identyfikowanymi w ramach bieżącego przeglądu czasopism (Lancet, BMJ, JAMA, Nature, NEJM) oraz bazy PubMed.

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 naukowych³

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

³ 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)

3. WYNIKI PRZEGLĄDU

W ramach przeprowadzonego przeglądu odnaleziono następujące doniesienia naukowe dla efektywności klinicznej fawipirawiru COVID-19:

- 5 badań pierwotnych:
 - 3 RCT: Chen 2020 [1], Ivashchenko [2] 2020, Lou 2020 [3],
 - 1 badanie quasi-eksperymentalne bez randomizacji: Cai 2020 [4]
 - 1 badanie obserwacyjne prospektywne: Calik 2020 [5],

W ramach wyszukiwania niesystematycznego odnaleziono raport monitorujący EUnetHTA (Project ID: RCR 11), oceniający skuteczność i bezpieczeństwo stosowania fawipirawiru w leczeniu COVID-19.

W wyniku aktualizacji przeglądu (wersja 1.1, xx.03.2021 r.) zidentyfikowano następujące doniesienia naukowe dla efektywności klinicznej fawipirawiru w COVID-19:

- 7 badań RCT: Udvardia 2020 [6], Balykova 2020 [7], Ruzhentsova 2020 [8], Dabbous 2020 [9], Dabbous 2021 [10], Zhao 2020 [11], Khamis 2021 [12].

Do przeglądu włączono przegląd systematyczny z metaanalizą Hassanipour 2021 (data publikacji 17.02.2021r.), obejmujący analizę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania fawipirawiru u pacjentów z COVID-19.

W ramach aktualizacji przeglądu uwzględniono również najnowszą wersję raportu monitorującego EUnetHTA (Project ID: RCR 11), oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo stosowania fawipirawiru w leczeniu COVID-19, z lutego 2021 roku (wersja 7.0). [13]

3.1. Badania pierwotne

W tabeli 4 zestawiono badania pierwotne odnalezione w ramach przeprowadzonego przeglądu. Opisy metodyki i wyników badań spełniających kryteria włączenia do niniejszego przeglądu przedstawiono w tabelach zamieszczonych w aneksie do dokumentu.

Tabela 4. Zestawienie zidentyfikowanych badań pierwotnych dla skuteczności i profilu bezpieczeństwa fawipirawiru w COVID-19.

Lp.	Badanie	Ramię badane		Ramię kontrolne, n	Rodzaje analizowanych punktów końcowych	Poziom wiarygodności
		Interwencja, n	Dawka FAV			
Wersja 1.0						
1.	Cai 2020	FAV (n=35)	Dzień 1: 1600 mg 2x dziennie, dzień 2–14: 600 mg 2x dziennie	LPV/RTV (n=45)	Mediana czasu do eliminacji wirusa, zmiany w wyniku tomografii komputerowej płuc (poprawa), działania niepożądane ogółem	E
2.	Chen 2020	FAV (n=120)	Dzień 1: 1600 mg 2 x dz. od 2 dnia: 600 mg, 2 x dz. + SoC czas leczenia: 7-10 dni	ARB (n=120)	Wyzdrowienie, Zgony z dowolnej przyczyny, konieczność włączenia tlenoterapii lub nieinwazyjnej wentylacji, Zdarzenia niepożądane	E
3.	Calik 2020	HCQ (n=23) / HCQ+AZ (n=113) / CHQ+AZM+FAV (n=30)	bd	-	Czas do ustąpienia gorączki; czas do poprawy klinicznej; czas pobytu w szpitalu, Me (IQR)	E
4.	Ivashchenko 2020	FAV (n=40)	FAV 1600/600 mg: dzień 1: 1600 mg BID, dzień 2–14: 600 mg BID FAV 1800/800 mg: dzień 1: 1800 mg BID, dzień 2–14: 800 mg BID czas leczenia: średnio 10,9 ± 2,8 dnia.	SoC (n=20)	Ujemny wynik badania PCR, mediana czasu do normalizacji temperatury ciała (<37°C), poprawa w TK klatki piersiowej, działania niepożądane, zgon, wypis ze szpitala i / lub osiągnięcie 2 punktów w skali WHO-OSCI	E
5.	Lou 2020	FAV (N=9)	Pierwsza dawka: 1600 mg lub 2200 mg p.o., a następnie 600 mg za każdym razem, trzy razy dziennie, czas leczenia: nie przekraczał 14 dni	SoC (n=10) / Baloxavir (n=10)	Brak obecności wirusa w organizmie, czas do poprawy klinicznej, potrzeba wentylacji mechanicznej, przeniesienie na OIT, czas do uzyskania negatywnego wyniku testy na obecność COVID-19, poprawa kliniczna, czas trwania tlenoterapii	E
Wersja 1.1						
1.	Udwadia 2020	FAV + SoC (n=75)	Dzień 1: 1800mg; dzień 2-14: 800 mg	SoC (n=75)	Czas do usunięcia wirusa z organizmu, wyleczenie kliniczne, zastosowanie ECMO lub HFNO lub wentylacji mechanicznej, czas do zwolnienia ze szpitala, zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia	E
2.	Balykova 2020	FAV (n=100)	Dzień 1: 1600 mg p.o. Dzień 2-14: 600 mg	SoC (n=100)	Poprawa stanu klinicznego, czas do poprawy stanu klinicznego, współczynnik eliminacji wirusa (ang. <i>rate of viral elimination</i>), czas do ustąpienia gorączki, uszkodzenie płuc, przeniesienie na OIT, zastosowanie nieinwazyjnej/inwazyjnej wentylacji płuc, zgony, poważne zdarzenia niepożądane, liczba pacjentów bez objawów klinicznych do zakończenia terapii (kat. 0 w skali WHO), liczba	E

					pacjentów, którzy osiągnęli kat. 2 lub niższą w skali poprawy klinicznej WHO	
3.	Ruzhentsova 2020	FAV (n=112)	Dzień 1 – 1800 mg 2x1 dawki nasycającej Dzień 2-8 – 800 mg 2x1	SoC (n=55)	Czas do uzyskania poprawy klinicznej, czas do usunięcia wirusa z organizmu, stopień poprawy klinicznej, stopień usunięcia wirusa z organizmu, poprawa stanu płuc w TK, hospitalizacje, przeniesienie na OIT, wentylacja inwazyjna, zdarzenia niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane	E
4.	Dabbous 2020	FAV (n=50)	Dzień 1 – 3200 mg Dzień 2 – 10 – 600 mg 2x1	SoC (n=50)	Negatywny wynik PCR, długość pobytu w szpitalu, zgon, poziom transaminaz wątrobowych, objawy żołądkowo - jelitowe	E
5.	Dabbous 2021	FAV (n=48)	Dzień 1 – 1600 mg 2x1 Dzień 2 – 10 – 600 mg 2x1	CQ + SoC (n=48)	Długość pobytu w szpitalu, konieczność wentylacji mechanicznej, saturacja, zgon, skutki uboczne	E
6.	Khamis 2021	FAV + IFN-β1b (n=44)	FAV: 1600 mg 1. dnia; 600 mg 2x1 do max 10 dni, - IFN-β1b: 8 mln IU (0.25 mg) 2x1 przez 5 dni	HCQ (n=45)	Wypis ze szpitala, saturacja, długość hospitalizacji, przyjęcie na OIT, zgon, markery zapalne	E
7.	Zhao 2020	TCZ + FAV (n=14) / TOC (n=5)	TCZ: 1 dawka – 4 – 8 mg/kg do max 400 mg; FAV: 1600 mg 2x1 1. dnia, następnie 600 mg 2x1 od 2 do 7 dnia	FAV: 1600 mg 2x1 1. dnia, następnie 600 mg 2x1 od 2 do 7 dnia (n=7)	Skumulowany wskaźnik remisji zmian płucnych (ang. <i>Cumulative lung lesion remission rate</i>), zgon lub konieczność inwazyjnej wentylacji mechanicznej, AE, SAE	E

ARB – arbidol, AZM – azytromycyna, CQ – chlorochina; FAV – fawipinawir, HCQ – hydroksychlorochina, LPV/RTV – lopinawir/rytonawir, SoC – standardowa opieka, TCZ - tocilizumab

3.1.1. Badania eksperymentalne z randomizacją

Wersja 1.0 Przeglądu

Chen 2020

Badanie Chen 2020 to randomizowane badanie kliniczne prowadzone w trzech szpitalach w Chinach. Celem badania była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa fawipirawiru w porównaniu z arbidolem.

240 pacjentów podzielono na dwie grupy: 120 pacjentów w ramieniu FAV (ocenie poddano 116) oraz 120 pacjentów w ramieniu arbidolu. W obu grupach równocześnie stosowano standardową opiekę przez 7 dni. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do ramionach badania była zbliżona.

Pierwszorzędownym punktem końcowym było wyzdrowienie pacjentów w ciągu 7 dni od rozpoczęcia leczenia, definiowane jako: brak gorączki (>72h), częstotliwość oddechów ≤ 24 razy/min, saturacja $\geq 98\%$ bez wspomagania tlenem, łagodny kaszel lub brak kaszlu.. W ramach drugorzędnych punktów końcowych oceniono czas do ustąpienia gorączki, czas do ustąpienia kaszlu, konieczność włączenia do leczenia tlenoterapii lub nieinwazyjnej wentylacji mechanicznej, śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny, potrzebę przeniesienia pacjenta na OIT. W ramach analizy profilu bezpieczeństwa oceniano występowanie duszności po przyjęciu leku, niewydolność oddechową oraz zdarzenia niepożądane łącznie.

W przypadku pierwszorzędownego punktu kocowego i.s. różnice na korzyść FAV odnotowano w grupie pacjentów z umiarkowanym nasileniem choroby: wyzdrowiało 71,43% pacjentów w grupie badanej oraz 55,86% pacjentów w grupie kontrolnej (DRR=0,1557 [95% CI: 0,0271; 0,2843] $p=0,0199$). Przeprowadzona analiza wyników wszystkich pacjentów uczestniczących w badaniu nie wykazała istotności statystycznej. W okresie obserwacji nie odnotowano zgonów.

Istotne statystycznie różnice na korzyść FAV względem arbidolu odnotowano w zakresie:

- czasu do ustąpienia gorączki: w grupie FAV objawy ustąpiły w dniu 6, w grupie arbidolu w dniu 8 ($p<0,0001$);
- czasu do ustąpienia kaszlu: po 9 dniu obserwacji objawy wstępowały u 1 pacjenta w grupie FAV oraz 17 pacjentów w grupie arbidolu ($p<0,0001$);
- bezpieczeństwa: duszność po przyjęciu leku wystąpiła u 4 pacjentów w grupie FAV w porównaniu do 14 pacjentów w grupie arbidolu ($p=0,0174$).

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie działań niepożądanych ogółem oraz niewydolności oddechowej po przyjęciu leków.

Interpretacja wyników powinna przebiegać z uwzględnieniem zidentyfikowanych ograniczeń:

- ryzyko błędu systematycznego; brak zaślepienia;
- badanie z udziałem populacji chińskiej;
- krótki czas obserwacji;
- brak określenia z góry klasyfikacji klinicznej jako czynnika stratyfikującego.

Ivashchenko 2020

Badanie Ivashchenko 2020 to wieloośrodkowe, niezaślepienie, randomizowane badanie kliniczne fazy II / III przeprowadzone w Rosji. W ramach badania porównano skuteczność terapii FAV (Avifavir) względem standardowej opieki medycznej (SOC) u hospitalizowanych pacjentów z umiarkowanym zapaleniem płuc wywołanym przez COVID-19.

60 pacjentów zostało losowo przydzielonych do trzech grup terapeutycznych: Avifavir 1600/600 mg, Avifavir 1800/800 mg lub SOC. Każda grupa składała się z 20 pacjentów, a wszyscy zrandomizowani pacjenci byli poddani analizie bezpieczeństwa i analizie skuteczności zgodnej z intencją leczenia (ITT). Celem pilotażowego etapu badania była wstępna ocena skuteczności i bezpieczeństwa leku Avifavir oraz wybór optymalnego schematu dawkowania do oceny leku w dalszym etapie badania (fazy III).

Pierwszorzędownym punktem końcowym odnoszącym się do skuteczności na etapie pilotażowym badania było uzyskanie ujemnego wyniku RT-PCR do 10 dnia (zdefiniowanej jako dwa wyniki negatywne testów PCR wykonanych z co najmniej 24-godzinną przerwą).

W ramach drugorzędowych punktów końcowych oceniano uzyskanie ujemnego wyniku RT-PCR do 5 dnia, medianę czasu do normalizacji temperatury ciała (<37°C), poprawę w TK klatki piersiowej oraz wypis ze szpitala i / lub osiągnięcie 2 punktów w skali WHO-OSCI. W ramach analizy profilu bezpieczeństwa oceniano ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

Dwóch pacjentów otrzymujących Avifavir w dawkach 1600/600 mg zostało przeniesionych na oddział intensywnej terapii, poddanych wentylacji mechanicznej, następnie zmarło.

Istotnie statystycznie różnice na korzyść FAV względem SoC odnotowano w zakresie:

- ujemnego wyniku badania PCR w 5 dniu obserwacji: 25/40 (62.5%) pacjentów w grupie FAV vs 6/20 (30.0%) pacjentów w grupie kontrolnej (p=0.018);
- mediany czasu do normalizacji temperatury ciała (<37°C): 2 dni (IQR 1-3) w grupie FAV vs 4 dni (IQR 1-8) w grupie kontrolnej (p=0.007).

W zakresie pierwszorzędownych punktów końcowych jak i pozostałych drugorzędowych punktów końcowych nie odnotowano wyników i.s. na korzyść FAV.

Działania niepożądane leku Avifavir zgłoszono u 7/40 (17,5%) pacjentów, w tym biegunkę, nudności, wymioty, ból w klatce piersiowej i zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych. Działania niepożądane były od łagodne do umiarkowanych i spowodowały wcześniejsze odstawienie badanego leku u 2/40 (5,0%) pacjentów.

Interpretacja wyników powinna przebiegać z uwzględnieniem zidentyfikowanych ograniczeń:

- ryzyko błędu systematycznego – brak informacji o sposobie przeprowadzenia randomizacji, brak zaślepienia,
- mała liczba pacjentów w grupach,
- brak określenia czasu obserwacji,
- brak pełnej charakterystyki pacjentów,
- brak kryteriów wyłączenia,
- niejednolite postępowanie w grupie kontrolnej,
- brak analizy korelacji skuteczności FAV z dawką.

Lou 2020

Badanie Lou 2020 to jednośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne, mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania baloksawiru marboxil lub FAV w porównaniu do obecnego standardowego leczenia przeciwwirusowego u pacjentów z potwierdzonym COVID-19.

W badaniu wzięło udział 29 pacjentów podzielonych na trzy grupy: 10 w grupie baloksawiru marboxil, 9 w grupie FAV oraz 10 w grupie kontrolnej. Wszyscy pacjenci otrzymywali istniejące leczenie przeciwwirusowe. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do ramion badania była zbliżona.

Pierwszorzędownym punktem końcowym było uzyskanie ujemnego wyniku testu na obecność wirusa w 14 dniu obserwacji. Odsetek pacjentów, u których uzyskano ujemny wynik wyniósł odpowiednio 70%, 77% i 100% w grupie baloksawiru, FAV i grupie kontrolnej. U żadnego pacjenta w badaniu nie odnotowano zgonu. W ramach drugorzędowych punktów końcowych oceniano min. czas do poprawy klinicznej, przeniesienie na OIT, czas trwania tlenoterapii. W badaniu nie uzyskano wyników istotnych statystycznie.

Interpretacja wyników powinna przebiegać z uwzględnieniem zidentyfikowanych ograniczeń:

- brak szczegółowych informacji na temat stosowanego leczenia przeciwwirusowego przed włączeniem do badania;

- w grupie pacjentów otrzymujących FAV odnotowano najkrótszy czas od wystąpienia objawów do randomizacji,
- niska liczebność grup;
- brak zaślepienia.

Wersja 1.1 Przeglądu

W ramach przeglądu aktualizacyjnego odnaleziono 7 badań klinicznych z randomizacją. W większości badań ramię kontrolne dla FAV stanowiła opieka standardowa, w której skład wchodziły, w zależności od przyjętej metodyki, inne leki przeciwwirusowe (lopinawir/rytonawir, umifenowir), chlorochina lub hydroksychlorochina, a także leki przeciwgorączkowe, antybiotyki i witaminy. Do badań włączano głównie pacjentów w stanie łagodnym do ciężkiego. Nie odnaleziono badań obejmujących pacjentów w stanie krytycznym.

W większości badań FAV stosowany był w dawce 1600 lub 1800 mg 2 razy dziennie w 1. dniu, następnie 600/800 mg 2 razy dziennie od 2 do 10 lub 14 dnia. W części badań (Udwadia 2020, Ruzhentsova 2020) FAV był stosowany łącznie z najlepszą terapią wspomagającą w postaci leków przeciwgorączkowych, antybiotyków, leków przeciwkaszlowych oraz witamin.

Fawipirawir vs. opieka standardowa

W ramach przeglądu aktualizacyjnego odnaleziono 4 badania porównujące skuteczność fawipirawiru i opieki standardowej – Dabbous 2020, Ruzhentsova 2020, Balykova 2020 oraz Udwadia 2020.

W badaniu Udwadia 2020, obejmującym pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym COVID-19, wykazano istotną statystycznie korzyść w skróceniu czasu do wyleczenia u pacjentów przyjmujących FAV w stosunku do grupy kontrolnej w populacji ogólnej (HR=1.75 (95%CI: 1.10; 2.79)) oraz w subpopulacji pacjentów z umiarkowanym (HR=2.09 (95%CI: 1.05; 4.14)) COVID-19. Nie wykazano różnicy w przypadku pacjentów z łagodnym COVID-19. Zaobserwowano także znamienne różnicę w przypadku czasu do pierwszego użycia tlenoterapii wysokoprzepływowej, ECMO, dodatkowego tlenu lub wentylacji mechanicznej bądź niemechanicznej w populacji ogólnej (HR=0.07 (95%CI: 0.01; 0.81)). Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia raportowano istotnie częściej w ramieniu pacjentów przyjmujących FAV (RR=4,33 (95%CI: 1,89; 9,92)). Nie wykazano korzyści w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego, tj. czasu od randomizacji do zaprzestania usuwania wirusa z ust (ang. *time to the cessation of viral shedding*).

W badaniu Balykova 2020, obejmującym pacjentów z umiarkowanym COVID-19, w porównaniu z pacjentami przyjmującymi opiekę standardową wykazano istotną na korzyść FAV w zakresie poprawy w statusie klinicznym w skali porządkowej WHO (RR=1,80 (95%CI: 1,02; 3,17), NNT=9), stopniu eliminacji wirusa w 10. dniu (RR=1,24 (95%CI: 1,12; 1,38), NNT=5) oraz zmniejszeniu poziomu zmian w płucach na podstawie tomografii komputerowej (RR=1,50 (95%CI: 1,12; 2,00), NNT=5). Nie wykazano natomiast znamienych różnic w przypadku czasu do zakończenia gorączki, przeniesienia na OIT, konieczności użycia wentylacji nieinwazyjnej lub wentylacji mechanicznej oraz śmiertelności. W przypadku analizy *post-hoc* wykazano znamienne na korzyść ramienia FAV różnicę w odsetku pacjentów bez żadnych klinicznych objawów choroby do zakończenia terapii (kategoria 0 wg skali WHO) (RR=4,40 (95%CI: 2,38; 8,48), NNT=3), liczby pacjentów, którzy osiągnęli kategorię niższą lub równą 2 w skali WHO (RR=1,34 (95%CI: 1,15; 1,56), NNT=5), a także mediany czasu do zakończenia gorączki (RR=1,62 (95%CI: 1,20; 2,19), NNT=5).

Badanie Ruzhentsova 2020 obejmuje pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym COVID-19. W ramieniu pacjentów przyjmujących FAV wykazano istotną korzyść w skróceniu czasu do poprawy klinicznej w populacji ogólnej (HR=1.63 (95%CI: 1.14; 2.34)) oraz w subpopulacji pacjentów ambulatoryjnych (HR=1.65 (95%CI: 1.08; 2.52)). Odnotowano także korzyść w przypadku czasu do usunięcia wirusa z organizmu u pacjentów hospitalizowanych (HR=2.11 (95%CI: 1.04; 4.31)). W populacji ogólnej oraz u pacjentów ambulatoryjnych wynik nie był istotny. Istotnie wyższy w ramieniu badanym był także odsetek pacjentów, u których wykazano poprawę kliniczną w ciągu 7 (RR=1.50 (1.02; 2.22)) oraz 14 dni (RR=1.28 (1.05; 1.56)). W przypadku 28-dniowego okresu obserwacji dla poprawy klinicznej nie

odnotowano różnic między ramionami. Nie wykazano ponadto różnic między ramionami dla hospitalizacji, przeniesienia na OIT, konieczności inwazyjnej wentylacji, oraz profilu bezpieczeństwa.

W badaniu Dabbous 2020, przeprowadzonym z udziałem pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym COVID-19, nie wykazano znamienych różnic w żadnym z analizowanych punktów końcowych (tj. uzyskania wyniku negatywnego PCR w 7.dniu, długości hospitalizacji, zgonów, bezpieczeństwa).

Fawipirawir + interferon beta-1b vs. hydroksychlorochina

Odnaleziono jedno badanie z randomizacją Khamis 2021, porównujące stosowanie fawipirawiru w skojarzeniu z interferonem beta-1b w porównaniu z hydroksychlorochiną u pacjentów z COVID-19 w umiarkowanym lub ciężkim stanie. W żadnym z analizowanych punktów końcowych, tj. zwolnienie ze szpitala, saturacja, długość pobytu w szpitalu, przyjęcie na OIT oraz śmiertelność – nie odnotowano różnic na korzyść któregoś z ramion.

Fawipirawir (±Tocilizumab) vs. tocilizumab

Odnaleziono jedno badanie z randomizacją, Zhao 2020, obejmujące pacjentów z potwierdzonym COVID-19, porównujące terapię TCZ w skojarzeniu z FAV lub TCZ w monoterapii z FAV. Wykazano istotną statystycznie korzyść w zakresie remisji zmian płucnych (ang. *cumulative lung remission rate*) na rzecz terapii FAV+TCZ w porównaniu z FAV (HR=2.66 (95%CI: 1.08; 6.53), natomiast nie zaobserwowano znamienych różnic dla porównania FAV oraz tocilizumabu. W przypadku innych punktów końcowych, tj. śmiertelności lub konieczności inwazyjnej wentylacji mechanicznej oraz zdarzeń niepożądanych, nie zaobserwowano znamienych różnic między ramionami.

Fawipirawir vs. chlorochina

Odnaleziono jedno badanie z randomizacją – Dabbous 2021, dotyczące porównania skuteczności i bezpieczeństwa FAV oraz chlorochiny u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym COVID-19. Pacjenci w każdym z ramion przyjmowali dodatkowo terapię standardową. W żadnym z analizowanych punktów końcowych, tj. długości hospitalizacji konieczności wentylacji mechanicznej, saturacji, śmiertelności oraz zdarzeń niepożądanych, nie odnotowano znamienych różnic między ramionami.

Bezpieczeństwo ocenianej technologii było porównywalne z ramionami kontrolnymi. Odsetek działań niepożądanych był niższy w ramieniu fawipirawiru niż w ramionach kontrolnych w przypadku badania Chen 2020 (duszność po przyjęciu leku wystąpiła u 4 (3,45%) vs. 14 (11,67%) pacjentów (p=0,0174)) oraz Cai 2020 (działania niepożądane wystąpiły u 4 (11,43%) vs. 25 (55,56%) pacjentów (p<0,001)). W badaniu Udwadia 2020 zaobserwowano natomiast znamienne wyższy odsetek pacjentów z zaraportowanymi zdarzeniami niepożądanymi zaistniałymi w trakcie leczenia w porównaniu do grupy kontrolnej ogółem (RR=4,33 (95%CI: 1,89; 9,92)) oraz w przypadku zdarzeń związanych ze wzrostem poziomu kwasu moczowego we krwi (RR=25,7 (95%CI: 1,55; 425; 8)). W przypadku innych, często występujących (u ≥2% pacjentów w którymkolwiek z ramion) zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia tj. nieprawidłowej funkcji wątroby, wirusowego zapalenia płuc czy zaburzeń żołądkowo-jelitowych, nie wykazano istotnej różnicy między ramionami.

Analizując wyniki włączonych do przeglądu aktualizacyjnego badań, należy mieć na uwadze liczne ograniczenia:

- Niska liczebność prób (Balykova 2020, Rushentsova 2020, Udwadia 2020, Dabbous 2020, Dabbous 2021, Khamis 2021, Zhao 2020);
- Brak zaślepienia (Udwadia 2020, Balykova 2020, Ruzhentsova 2020, Dabbous 2020, Dabbous 2021, Zhao 2020, Khamis 2021)
- Surogatowe pierwszorzędowe punkty końcowe (Balykova 2020, Rushentsova 2020, Udwadia 2020, Dabbous 2020, Dabbous 2021, Khamis 2021, Zhao 2020);
- Analiza mITT (Udwadia 2020);
- Publikacja w języku rosyjskim – dostępne wyniki jedynie na stronie clinicaltrials.gov (Balykova 2020)
- Różnice w charakterystyce wyjściowej między ramionami badania (Ruzhentsova 2020, Zhao 2020, Khamis 2020)

- Zróżnicowanie opieki standardowej między ośrodkami (Balykova 2020)
- Status publikacji – *preprint* (Ruzhentsova 2020)
- Różne komparatory;
- Zróżnicowany stan pacjentów w momencie włączenia do badania;
- Kraj prowadzenia badania klinicznego (Oman – Khamis 2021, Rosja – Balykova 2020, Ruzhentsova 2020);

Opis badań quasi-eksperymentalnych oraz obserwacyjnych włączonych do wersji 1.0 Przeglądu znajduje się w aneksie

3.1.2. Podsumowanie wyników badań pierwotnych

W tabelach 5 -Tabela 6 zestawiono wyniki badań pierwotnych w zakresie analizowanych punktów końcowych.

Tabela 5. Badania eksperymentalne i obserwacyjne z grupą kontrolną

Lp	Autor badania, rok	Poziom wiarygodności	Ramię badane, N	Ramię kontrolne, N	Zgony	Wentylacja / Tlenoterapia	Hospitalizacja / przeniesienie na OIT	Ujemny wynik badania PCR	Poprawa kliniczna/ wyleczenie	Poprawa w TK	Czas do normalizacji temperatury	Brak obecności wirusa w organizmie	Wypis ze szpitala	Stopień usuwania wirusa	Działania niepożądane
FAV vs. SoC															
1.	Ivashchenko 2020	E	40	20				5 dzień: p=0.018 10 dzień			p=0,007		Wypis ze szpitala i / lub osiągnięcie 2 pkt w skali WHO		
2.	Lou 2020	E	9	10		Wentylacja mechaniczna / Tlenoterapia	Przeniesienie na OIT		Poprawa kliniczna			7 / 14 dzień			
3.	Udwadia 2020	E	75	75		Czas do 1. użycia HFNO, tlenoterapii, ECMO lub wentylacji: HR=0.065 (0.005; 0.809)			Czas do wyleczenia: ogółem: HR=1.75 (1.096; 2.792) pacjenci z umiarkowanym COVID-19: HR=2.094 (1.057, 4.147)				Ogółem / pacjenci z umiarkowanym COVID-19 / pacjenci z łagodnym COVID-19	Ogółem / pacjenci z umiarkowanym COVID-19 / pacjenci z łagodnym COVID-19	TEAE ogółem: ^RR=4,33 (1,89; 9,92)
									pacjenci z łagodnym COVID-19						TEAE – zwiększony poziom kwasu moczowego: ^RR=25,7 (1,55; 425; 8)
4.	Balykova 2020	E	100	100		Wentylacja nieinwazyjna / mechaniczna wentylacja	Przeniesienie na OIT		Poprawa stanu klinicznego: ^RR=1,80 (1,02; 3,17); NNT=9	Zmniejszenia poziomu uszkodzenia płuc (w CT): ^RR=1,50 (1,12; 2,00); NNT=5	3 dzień: ^RR=1,62 (1,20; 2,19); NNT=5	Rate of viral elimination: ^RR=1,24 (1,12; 1,38); NNT=5	Osiągnięcie kategorii ≤2 w skali poprawy klinicznej WHO (tj. zostali wypisani ze szpitala): ^RR=1,34 (1,15; 1,56); NNT=5		SAE
									Czas do poprawy stanu klinicznego: p<0,0001		28 dzień				
5.	Ruzhentsova 2020	E	112	56		Wentylacja inwazyjna	Hospitalizacja / przyjęcie na OIT		Czas do poprawy klinicznej: Ogółem: HR=1.63 (1.14; 2.34) Pacjenci ambulatoryjni: HR=1.65 (1.08; 2.52)	Szybkość ustąpienia zmian zapalnych w płucach w obrazie TK				Czas do usunięcia wirusa: Pacjenci hospitalizowani: HR=2.11 (1.04; 4.31)	AE / SAE

Lp	Autor badania, rok	Poziom wiarygodności	Ramię badane, N	Ramię kontrolne, N	Zgony	Wentylacja / Tlenoterapia	Hospitalizacja / przeniesienie na OIT	Ujemny wynik badania PCR	Poprawa kliniczna/ wyleczenie	Poprawa w TK	Czas do normalizacji temperatury	Brak obecności wirusa w organizmie	Wypis ze szpitala	Stopień usuwania wirusa	Działania niepożądane
									Czas do poprawy klinicznej: Pacjenci hospitalizowani					Czas do usunięcia wirusa: Ogółem / pacjenci ambulatoryjni	
									każnik poprawy klinicznej: - 7. dzień: RR=1.50 (1.02; 2.22); NNT=6 - 14. dzień: RR=1.28 (1.05; 1.56); NNT=6					Stopień usunięcia wirusa	
6.	Dabbous 2020	E	50	50			Długość hospitalizacji								
FAV vs. umifenowir															
7.	Chen 2020	E	116	120		Wentylacja nieinwazyjna / tlenoterapia			Wyzdrowienie – stan umiarkowany p=0,0199						Duszność po przyjęciu leku 3,45% vs 11,67% p=0,0174
									Ogółem / stan ciężki lub krytyczny / pacjenci z cukrzycą lub nadciśnieniem						AE ogółem
FAV vs. CQ															
8.	Dabbous 2021	E	48	48		Wentylacja mechaniczna	Długość hospitalizacji								
FAV + IFN-β1b vs. HCQ															
9.	Khamis 2021	E	44	45			Długość hospitalizacji / Przyjęcie na OIT								
FAV ± TOC															
10.	Zhao 2020	E	14	7		Zgon lub konieczność wentylacji mechanicznej			Remisja zmian płucnych HR=2,66 (1,08; 6,53)						AE / SAE

[^]obliczenia własne Agencji

FAV – fawipirawir; HCQ – hydroksychlorochina; OIT – Oddział Intensywnej terapii; SoC – opieka standardowa; TEAE - Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia; TK – tomografia komputerowa;

Tabela 6. Badania quasi-eksperymentalne oraz obserwacyjne dla fawipirawiru

L.p.	Autor badania, rok / akronim	Poziom wiarygodności	Ramię badane, N	Ramię kontrolne, N	Zgony	Ujemny wynik badania PCR	Czas do ustąpienia gorączki	Poprawa w TK	Działania niepożądane
1.	Cai 2020	E	FAV (n=35)	LPV/RTV (n=45)		HR=3,434 (1,162–10,148) Mediana do osiągnięcia ujemnego PCR:p<0,001		OR=6,47 (1,71, 24,4)	4 (11,43%) vs 25 (55,56%) p < 0,001
2.	Calik 2020	E	HCQ/AZM/FAV n=30 FAV 2	HCQ (n=23) HCQ/AZM (n=113)					

AZM – azytromycyna; FAV – fawipirawir; HCQ – hydroksychlorochina; OIT – Oddział Intensywnej terapii; TK – tomografia komputerowa;

Analiza skuteczności w zakresie redukcji ryzyka zgonu

Do analizy włączono 6 RCTs, w których oceniono wpływ fawipirawiru na ryzyko zgonu. W żadnym z badań nie zaobserwowano wpływu stosowania fawipirawiru na śmiertelność. **Z uwagi na heterogeniczność badań w zakresie, rodzaju terapii stanowiących grupy kontrolne w badaniach (w tym terapii stosowanych w ramach opieki standardowej) kumulacja wszystkich wyników badań obarczona jest wysoką niepewnością.**

Przeprowadzono analizę z uwzględnieniem wyników badań, w ramach których porównano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo FAV względem SoC. W poszczególnych badaniach opiekę standardową stanowiła:

- hydroksychlorochina lub chlorochina oraz lopinawir/rytonawir (Ivashchenko 2020),
- hydroksychlorochina + azytromycyna, hydroksychlorochina, lopinawir/rytonawir lub lopinawir/rytonawir + azytromycyną + hydroksychlorochina (Balykova 2020);
- hydroksychlorochina + oseltamiwir (Dabbous 2020).

Wyniki przeprowadzonej analizy wskazują, że stosowanie fawipirawiru nie wiąże się ze znamiennej statystycznie redukcją śmiertelności w porównaniu do SoC – RR=1,33 (95%CI: 0,079; 22,571). (Rysunek 1)

Tabela 7 podsumowuje wyniki dla śmiertelności z informacją o poziomie wiarygodności dowodów naukowych.

Z uwagi na heterogeniczność badań w zakresie, rodzaju terapii stanowiących grupy kontrolne w badaniach (w tym terapii stosowanych w ramach opieki standardowej) kumulacja wszystkich wyników badań obarczona jest wysoką niepewnością.

Przeprowadzono analizę z uwzględnieniem wyników badań, w ramach których porównano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo FAV względem SoC. W poszczególnych badaniach opiekę standardową stanowiła:

- hydroksychlorochina lub chlorochina oraz lopinawir/rytonawir (Ivashchenko 2020),
- hydroksychlorochina + azytromycyna, hydroksychlorochina, lopinawir/rytonawir lub lopinawir/rytonawir + azytromycyną + hydroksychlorochina (Balykova 2020);
- hydroksychlorochina + oseltamiwir (Dabbous 2020).

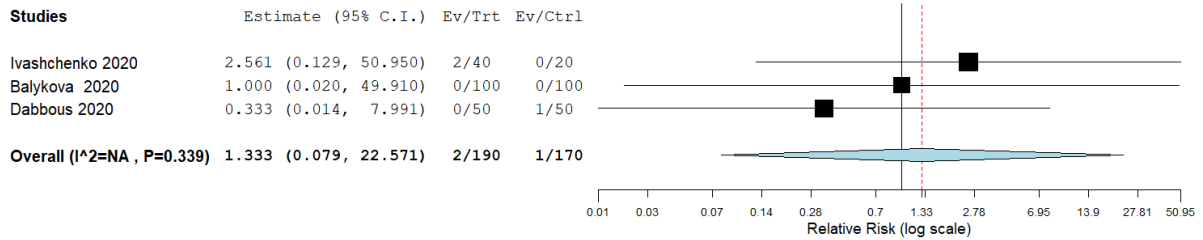
Wyniki przeprowadzonej analizy wskazują, że stosowanie fawipirawiru nie wiąże się ze znamiennej statystycznie redukcją śmiertelności w porównaniu do SoC – RR=1,33 (95%CI: 0,079; 22,571). (Rysunek 1)

Tabela 7. Podsumowanie danych dotyczących śmiertelności dla RCT – fawipirawir

Badanie	Stopień zaawansowania	Okres obserwacji	Ramię badane, n/N	Ramię kontrolne, n/N	Wynik, parametr względny (95% CI) [^]	Poziom wiarygodności
FAV vs. SoC						
Ivashchenko 2020	Umiarkowany	bd	2/40	0/20	RR=2,56 (0,13; 50,9)	E
Balykova 2020	Umiarkowany	28 dni	0/100	0/100	RR=1,00 (0,02; 49,9)	E
Dabbous 2020	Brak danych (kwalifikowani pacjenci z potwierdzonym COVID-19)	14 dni	0/50	1/50	RR=0,33 (0,01; 7,99)	E
FAV vs. umifenowir						
Chen 2020	Brak danych (kwalifikowani pacjenci z potwierdzonym COVID-19)	bd	0/120	0/120	RR=1,00 (0,02; 49,9)	E
FAV vs. CQ						
Dabbous 2021	Brak danych (kwalifikowani pacjenci z potwierdzonym COVID-19)	bd	1/48	2/48	RR=0,5 (0,05; 5,33)	E
FAV + IFN-β1b vs. HCQ						

Khamis 2021	Umiarkowany / ciężki	14 dni	6/44	5/35	RR=0,95 (0,32; 2,87)	E
--------------------	----------------------	--------	------	------	----------------------	----------

bd – brak danych; CQ – chlorochina; FAV – fawipirawir; SoC – opieka standardowa;
 ^obliczenia własne Agencji na podstawie danych z publikacji



Rysunek 1. Analiza badań RCT dla porównania FAV względem SoC wyrażone ryzykiem względnym

3.2. Wyniki badań wtórnych

W ramach wyszukiwania niesystematycznego odnaleziono raport monitorujący EUnetHTA (Project ID: RCR 11), oceniający efektywność i bezpieczeństwo fawipirawiru (FAV) w leczeniu COVID-19.

Autorzy raportu monitorującego EUnetHTA w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa terapii uwzględnili 2 badania RCT (Chen 2020, Lou 2020), w których populacja była zbyt mała, aby zmierzyć wpływ na śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny, ponieważ nie wystąpił zgon w żadnej z badanych grup podczas stosunkowo krótkiego okresu obserwacji. Jakość dowodów oceniono jako bardzo niską zarówno w przypadku ryzyka wystąpienia działań niepożądanych do 7 dni, jak i otrzymania negatywnego wyniku testu SARS-CoV-2 do 14 dni (zgodnie z kryteriami GRADE dla oceny dowodów). Zebrane dowody nie wskazują na zasadność zastosowania FAV w połączeniu z innymi lekami jako terapii, która mogłaby być stosowana w przebiegu COVID-19.

W powyższym raporcie oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo terapii uwzględniono również 3-ramienne badanie RCT fazy II/III przeprowadzone w Rosji (Ivashchenko 2020), w której oceniano FAV dostępny pod nazwą handlową avifawir. Wyniki tego badania wskazują, że prawdopodobieństwo otrzymania negatywnego wyniku testu SARS-CoV-2 w grupie stosującej avifawir po 10 dniach jest o 16% wyższe niż w grupie kontrolnej (RR=1,16 [95% CI: 0,91; 1,46]), jednak wynik nie jest istotny statystycznie.

Autorzy wyżej wymienionego raportu zidentyfikowali również cztery badania obserwacyjne, w których zbadano bezpieczeństwo stosowania FAV (Cai 2020, Doi 2020, Yamamura 2020, Calik 2020). Badania te są jednak obciążone wysokim ryzykiem błędu systematycznego. W jednym z badań oceniano wystąpienie jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych (4/35 (11,4%) zdarzeń niepożądanych wystąpiły w grupie przyjmującej FAV oraz 25/45 (55,56%) w grupie otrzymującej lopinawir/rytonawir). W dwóch badaniach z grupą kontrolną u żadnego pacjenta nie przerwano terapii z powodu działań niepożądanych w którymkolwiek z ramion badania.

W ramach przeglądu aktualizacyjnego przeanalizowano wyniki analizy aktualizacyjnej doniesień EUnetHTA dla FAV (wersja 8.0, 16.03.2021). Autorzy przeglądu wnioskują, **że obecne dane są niewystarczające, aby uzasadnić konieczność stosowania FAV w monoterapii lub terapii skojarzonej u pacjentów z COVID-19.**

Do analizy włączono łącznie 13 badań pierwotnych, z czego 6 RCT dotyczyło stosowania FAV vs. terapii standardowej. **Jakość dowodów była wg autorów przeglądu niska lub bardzo niska.** Na ich podstawie oszacowano, że stosowanie FAV nie wiąże się z redukcją śmiertelności u pacjentów hospitalizowanych (RR=0,56; 95%CI: 0,09; 3,51), odsetkiem pacjentów wypisanych ze szpitala (RR=1,11; 95%CI: 0,91; 1,35) oraz stopniem usuwania wirusa (RR=1,04, 95%CI: 0,94; 1,15). Autorzy podkreślają także, że wszystkie włączone badania zostały przeprowadzone z udziałem pacjentów z łagodnym do ciężkiego COVID-19. Nie zidentyfikowano żadnego badania oceniającego FAV u pacjentów w stanie krytycznym.

W przypadku pozostałych porównań, tj. FAV vs. umifenowir (Chen 2020), FAV+IFN-β1b (Khamis 2021), FAV vs. TCZ (Zhao 2020), FAV+TCZ vs. FAV (Zhao 2020), FAV vs. baloxawir (Lou 2020), FAV vs. CQ (Dabbous 2021) odnaleziono pojedyncze badania o niskiej jakości, uniemożliwiające wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie FAV.

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono ponadto metaanalizę Hassanipour 2021 [14], dotyczącą skuteczności i bezpieczeństwa FAV stosowanego u pacjentów z COVID-19. Do badania włączono 9 badań pierwotnych. Wyniki metaanalizy wskazują na brak różnic między grupami w zakresie śmiertelności (RR=0,70, 95%CI: 0,26; 1,28; p=0,66), przeniesienia pacjentów na OIT (RR=1,13, 95%CI: 0,49; 2,59; p=0,75), oraz zdarzeń niepożądanych (RR=0,77, 95%CI: 0,34; 1,70; p=0,52), konieczności podawania dodatkowego tlenu (RR=0,93, 95%CI: 0,67; 1,28; p=0,664) oraz w stopniu usuwania wirusa z organizmu (RR=1,11, 95%CI: 0,98; 1,25; p=0,094) oraz Odnotowano znamiennej korzyść w poprawie klinicznej w grupie pacjentów stosujących FAV w porównaniu z grupą kontrolną (RR=1,24, 95%CI: 1,09; 1,41; p=0,001) w 7. dniu hospitalizacji. Różnica w poprawie klinicznej w 14. dniu nie była istotna statystycznie.

Zestawienie badań pierwotnych włączonych do przeglądu AOTMiT oraz raportu EUnetHTA przedstawia Tabela 1.

Tabela 8. Zestawienie badań pierwotnych włączonych do przeglądu AOTMiT oraz badań wtórnych włączonych do analizy

Badanie	AOTMiT	EUnetHTA 2020 (ver 3.0) ¹⁵	EUnetHTA 2021 (ver 8.0)	Hassanipour 2021 (17.02.2021)
Cai 2020	+	+	+	+
Calik 2020	+	+	+	-
Chen 2020	+	+	+	+
Doi 2020	-*	+	+	+
Ivashchenko 2020	+	+	+	+
Lou 2020	+	+	+	+
Yamamura 2020	-*	+	-	-
Khamis 2020	+	-	+	+
Zhao 2020	+	-	+	+
Dabbous 2020	+	-	+	+
Dabbous 2021	+	-	+	-
Ruzhentsova 2020	+	-	+	-
Udwadia 2020	+	-	+	+
Balykova 2020	+	-	+	-

+ badanie włączone do przeglądu
 - badanie niewłączone do przeglądu
 * badanie jednoramienne

4. WNIOSKI

Do przeglądu włączono łącznie 10 RCT, 1 badanie quasi-eksperymentalne bez randomizacji oraz 1 badanie obserwacyjne prospektywne. W większości prób klinicznych ramię kontrolne dla fawipirawiru stanowiła opieka standardowa. Do badań włączano głównie pacjentów w stanie łagodnym do ciężkiego. Nie odnaleziono badań obejmujących pacjentów w stanie krytycznym.

Analiza wpływu stosowania fawipirawiru na ryzyko zgonu nie wykazała znamiennych różnic w śmiertelności między analizowanymi ramionami, bez względu na zastosowane ramię kontrolne.

W badaniach randomizowanych istotne statystycznie różnice na korzyść interwencji odnotowano w zakresie: czasu do poprawy klinicznej (Ruzhentsova 2020), czasu do wyleczenia (Udwadia 2020), poprawy statusu klinicznego (Balykova 2020, Ruzhentsova 2020), czasu do pierwszego użycia HFNO, ECMO, dodatkowego tlenu lub wentylacji mechanicznej bądź niemechanicznej (Udwadia 2020), stopnia eliminacji wirusa w 10. dniu (Balykova 2020), czasu do usunięcia wirusa z organizmu u pacjentów hospitalizowanych (Ruzhentsova 2020), odsetka uzyskanych negatywnych wyników badania PCR (Ivashchenko 2020) zmniejszenia zmian płucnych (Balykova 2020), poprawy stanu klinicznego wśród pacjentów z umiarkowanym nasileniem choroby oraz czasu do ustąpienia gorączki i kaszlu (Chen 2020)

W badaniu quasi-eksperymentalnym (Cai 2020) wykazano wyższą skuteczność leczenia fawipirawirem w porównaniu z LPV/RTV w zakresie uzyskania ujemnego wyniku badania PCR oraz poprawy widocznej w badaniu TK w 14 dniu od rozpoczęcia leczenia.

Bezpieczeństwo ocenianej technologii było porównywalne z ramionami kontrolnymi. Odsetek działań niepożądanych był niższy w ramieniu fawipirawiru niż w ramionach kontrolnych w przypadku badania Chen 2020 oraz Cai 2020. W badaniu Udwadia 2020 zaobserwowano natomiast znamienne wyższy odsetek pacjentów z zareportowanymi zdarzeniami niepożądanymi zaistniałymi w trakcie leczenia w porównaniu do grupy kontrolnej.

Analizowane badania charakteryzują się licznymi ograniczeniami, tj. niską liczebnością próby, brakiem zaślepienia, wykorzystaniem jako pierwszorzędowe surogatowych punktów końcowych, wykonaniem analizy mITT, różnicami w charakterystyce wyjściowej między ramionami badania, zróżnicowaniem opieki standardowej między ośrodkami czy statusem publikacji.

Mając na względzie niską jakość zidentyfikowanych dowodów naukowych, jednoznaczne wnioskowanie o korzyściach ze stosowania fawipirawiru jest utrudnione.

ANEKS

Tabela 9. Opis metodyki i wyników badania Cai 2020

Cai 2020						
Experimental Treatment with Fawipirawir for COVID-19: An Open-Label Control Study						
Metodologia	Populacja		Interwencja	Kontrola	Ograniczenia	
Otwarte, kontrolowane badanie quasi-eksperymentalne, dwuramienne, nierandomizowane, nie zaślepione Okres badania: 30.01.2020–14.02.2020 Kraj: Chiny Cel: porównanie wyników klinicznych pacjentów z łagodną postacią Covid-19 leczonych FAV z leczonymi LPV/RTV	N=80 <u>Kryteria włączenia:</u> wiek 16–75 lat; dodatni wynik badania qPCR; czas od początku choroby to włączenia do badania wynoszący przynajmniej 7 dni; zgoda na przyjmowanie antykoncepcji podczas badania <u>Kryteria wykluczenia:</u> ciężki stan zdrowia; przewlekła choroba wątroby, przewlekła choroba nerek w schyłkowym stadium; alergia na FAV lub LPV/RTV w wywiadzie; kobiety z pozytywnym wynikiem testu ciążowego, karmiące, po poronieniu lub do 2 tygodni po porodzie; osoby biorące udział w innym badaniu klinicznym dotyczącym leczenia przeciwko SARSCoV-2 obecnie lub w ciągu ostatnich 28 dni		n=35 FAV: dzień 1: 1600 mg dwa razy dziennie, dni 2–14: 600 mg dwa razy dziennie	n=45 LPV/RTV: dni 1–14: 400 mg/100 mg dwa razy dziennie	<ul style="list-style-type: none"> • krótki czas obserwacji; • ryzyko błędu doboru; • związek między mianem wirusa a rokowaniem klinicznym nie został dobrze wyjaśniony i opisany. 	
	Wiek, mediana (IQR)	47 (35,75–61)		43 (35,5–59)	49 (36–61)	
	Mężczyźni, n (%)	35 (43,8)		14 (40)	21 (46,7)	
Wyniki						
Punkt końcowy	Czas obserwacji (dni)		Interwencja (FAV)	Kontrola (LPV/RTV)	Parametr względny (95% CI) / p	Parametr bezwzględny (95% CI)
Mediana czasu do uzyskania ujemnego wyniku badania qPCR*, dni (IQR)	14 dni lub do uzyskania ujemnego wyniku		4 (2,5–9)	11 (8–13)	p<0001	–
Ujemny wynik badania qPCR	Interwencja: 15 dni	Kontrola: 6 dni	Terapia antywirusowa FAV contra LPV/RTV: Częściowy współczynnik regresji (Coxa)=1,234		HR=3,43 (1,16–10,15), p=0,026	–
Poprawa w badaniu tomografii komputerowej w 14 dni po leczeniu, n (%)	14 dni		32 (91,43)	28 (62,22)	OR=6,48 (1,72, 24,44), p=0,004	–
Działania niepożądane ogółem, n (%)	14 dni		4 (11,43)	25 (55,56)	p<0,001	–

* uzyskanie dwóch negatywnych wyników w badaniu qPCR w odstępie 24 h

Tabela 10. Opis metodyki i wyników badania Chen 2020

Chen 2020						
Fawipirawir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial						
Metodologia	Populacja	Interwencja	Grupa kontrolna	Ograniczenia		
<p>Wieloośrodkowe, randomizowane badanie kontrolne, typu <i>open-label</i></p> <p>Okres badania: 20.02.2020–01.03.2020.</p> <p>Kraj: Chiny</p> <p>Cel: Celem tego badania jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa Fawipirawiru w porównaniu z Arbidolem.</p>	<p>N= 240</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> wiek ≥ 18 lat, dobrowolnie wyrażona świadoma zgoda, wystąpienie objawów w ciągu 12 dni, z rozpoznaniem COVID-19</p> <p><u>Kryteria wyłączenia:</u> nadwrażliwość na fawipirawir lub Arbidol, podwyższone ALT/AST ($>6x$ górna granica normy) lub przewlekła choroba wątroby (marskość wątroby w stopniu C w skali Child-Pugh), pacjenci w stanie ciężkim/krytycznym, których oczekiwany czas przeżycia wynosił <48 godzin, kobiety w ciąży, zakażenie wirusem HIV, pacjenci wyłączeni przez badaczy ze względów etycznych.</p>	<p>n=120 (116 poddanych ocenie) FPV w tabl. dzień 1: 1600 mg 2 x dz. od 2 dnia: 600 mg, 2 x dz. + SoC</p> <p>Czas leczenia: 7-10 dni</p>	<p>n=120 (120 poddanych ocenie) ARB</p> <p>200 mg 3 x dz. + SoC + Czas leczenia: 7-10 dni</p>	<ul style="list-style-type: none"> ryzyko błędu systematycznego; krótki czas obserwacji; błąd selekcji – brak potwierdzenia rozpoznania Covid-19 w badaniu PCR (możliwość włączenia chorych z innymi schorzeniami); brak określenia z góry klasyfikacji klinicznej jako czynnika stratyfikującego. 		
	Mężczyźni, n (%)		57 (49,14)			69 (57,50)
	Wiek, n (%)	<65 lat	87 (75,00),			79 (65,83)
		≥ 65 lat	29 (25,00),			41 (34,17)
	Choroby współwystępujące, n (%)	nadciśnienie	36 (31,03)			30 (25,00)
cukrzyca		14 (12,07)	13 (10,83)			
Wyniki						
Punkt końcowy	Czas obserwacji (dni)	Interwencja (FAV)	Kontrola (ARB)	Parametr względny (95% CI)	Parametr bezwzględny (95% CI)	
Wyzdrowienie – wszyscy pacjenci, n/N (%)	7	71/116 (61,21)	62/120 (51,67)	RR=1,18 (0,95; 1,48), p=0,1396	DRR=0,0954 (-0,0305, 0,2213)	
Wyzdrowienie – pacjenci z umiarkowanym nasileniem choroby, n/N (%)	7	70/98 (71,43)	62/111 (55,86)	RR=1,28 (1,04; 1,57) , p=0,0199	DRR=0,1557 (0,0271, 0,2843)	
Wyzdrowienie – pacjenci w stanie ciężkim lub krytycznym, n/N (%)	7	1/18 (5,56)	0/9 (0,00)	RR=1,58 (0,07; 35,32), p=0,4712	DRR=0,0556 (-0,0503, 0,1614)	
Wyzdrowienie – pacjenci z nadciśnieniem i / lub cukrzycą, n/N (%)	7	23/42 (54,76)	18/35 (51,43)	RR=1,06 (0,70; 1,63), p=0,7704	DRR=0,0333 (-0,1904, 0,2571)	
Konieczność włączenia tlenoterapii lub nieinwazyjnej wentylacji mechanicznej (NIMV), n/N (%)	–	21/116 (18,10)	27/120 (22,50)	RR=0,8 (0,48; 1,34), p=0,4015	(DRR: -0,0440 (-0,1464, -0,0585))	
Zgon z dowolnej przyczyny, n	–	0	0	–	–	
Duszność po przyjęciu leku, n (%)	–	4 (3,45)	14 (11,67)	RR=0,30 0,10; 0,87 , p=0,0174	–	
Niewydolność oddechowa, n (%)	–	1 (0,86)	4 (3,33)	RR=0,25 (0,03; 2,20), p=0,3700	–	
Zdarzenia niepożądane łącznie, n (%)	–	37 (31,90)	28 (23,33)	RR=1,37 (0,90; 2,08), p=0,1410	–	

Tabela 11. Opis metodyki i wyników badania Calik 2020

Calik 2020						
Outcome of non-critical COVID-19 patients with early hospitalization and early antiviral treatment outside the ICU						
Metodologia	Populacja	Interwencja 1	Interwencja 2	Interwencja 3	Ograniczenia	
<p>Badanie prospektywne, obserwacyjne, jednośrodkowe</p> <p>Okres badania: 20.03.2020 – 30.04.2020</p> <p>Kraj: Turcja</p> <p>Cel: ocena wczesnej hospitalizacji w połączeniu z wczesną terapią przeciwwirusową u pacjentów z COVID-19</p>	<p>N = 174</p> <p>Analizę odpowiedzi na leczenie przeprowadzono u 165 wypisanych pacjentów</p> <p>Do badania włączono dorosłych pacjentów (≥18 lat) hospitalizowanych na oddziałach COVID-19 w okresie od 22 marca 20 do 30 kwietnia 2020 r.</p> <p>Z badania wyłączono pacjentów w stanie krytycznym z poSoCznicą i / lub zespołem ostrej niewydolności oddechowej (ARDS) wymagający oddziału intensywnej terapii (OIT) opieka w momencie przyjęcia.</p> <p>Mediana wieku wynosiła 45,5 (19-92) lat, a 91 pacjentów (52,3%) stanowili mężczyźni; 35 (20,1%) miało łagodną chorobę, 107 (61,5%) umiarkowaną chorobę, a 32 (18,4%) ciężkie zapalenie płuc. 130/171 (74,3%) wykazało zapalenie płuc; 80 było typowych, 50 nieokreślonych infiltracji dla COVID-19..</p>	<p>N = 23</p> <p>HQ</p> <p>Dawkowanie: b.d</p> <p>Potwierdzone przypadki: 16 Rozpoznane radiologicznie: 3 Podejrzenie kliniczne: 4</p> <p>Ciężkość chorób Łagodne: 15 Umiarkowane 15 Ciężkie: 3</p>	<p>N = 113</p> <p>HQ + AZ</p> <p>Dawkowanie: b.d</p> <p>Potwierdzone przypadki: 16 Rozpoznane radiologicznie: 3 Podejrzenie kliniczne: 4</p> <p>Ciężkość chorób Łagodne: 15 Umiarkowane 86 Ciężkie: 12</p>	<p>N = 32</p> <p>30 HQ + AZ + FAV = 30 FAV = 2</p> <p>Dawkowanie: b.d</p> <p>Potwierdzone przypadki: 27 Rozpoznane radiologicznie: 5 Podejrzenie kliniczne: 0</p> <p>Ciężkość chorób Łagodne: 3 Umiarkowane: 15 Ciężkie: 14</p>	<ul style="list-style-type: none"> • brak losowego przydziału pacjentów do leczenia, stosowano przydział do różnych schematów terapeutycznych według ciężkości przebiegu choroby; • niska liczebność próby; • w badaniu nie podano dawek przyjmowanych leków; • brak dokładnej charakterystyki pacjentów w podgrupach. 	
Wyniki						
Punkt końcowy	Czas obserwacji (dni)	Interwencja 1	Interwencja 2	Kontrola	Parametr względny (95% CI) / p	Parametr bezwzględny
Czas do ustąpienia gorączki; Me (IQR)	-	1 (0-4)	1 (0-11)	3 (0-8)	p < 0,001	-
Czas do poprawy klinicznej; Me (IQR)	-	1 (1-6)	1.5 (1-11)	6 (1-20)	p < 0,001	-
Czas pobytu w szpitalu, Me (IQR)	-	2 (1-21)	4 (1-15)	7.5 (2-24)	p = 0,001	-
Zgon			4(2,2%)		-	-

Tabela 12. Opis metodyki i wyników badania Ivashchenko 2020

Ivashchenko 2020						
AVIFAVIR for Treatment of Patients with Moderate COVID-19: Interim Results of a Phase II/III Multicenter Randomized Clinical Trial						
Metodologia	Populacja	Interwencja		Kontrola	Ograniczenia	
<p>Wieloośrodkowe randomizowane badanie kliniczne fazy II/III</p> <p>Okres badania: etap pilotażowy: 04–05.2020</p> <p>Kraj: Rosja</p> <p>Cel: Wstępna ocena skuteczności i bezpieczeństwa leku Avifavir oraz wybór optymalnego schematu dawkowania do dalszej ewaluacji w kolejnym etapie badania (fazy III).</p>	<p>N=60</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> wiek ≥18 lat, brak ciąży, dobrowolnie wyrażona świadoma zgoda, Covid-19 o umiarkowanym przebiegu, dodani wynik w badaniu RT-PCR, możliwość przyjmowania leków doustnie, stosowanie antykoncepcji w momencie badania i 3 miesiące po jego zakończeniu.</p> <p><u>Charakterystyka pacjentów:</u> Grupy interwencji i kontrolna były porównywalne pod względem charakterystyki demograficznej i wartości wyjściowych. 46,7% pacjentów miało czynniki ryzyka wystąpienia ciężkiej choroby (tj. wiek ≥60 lat lub choroby współistniejące); 75,0% pacjentów było bez tlenoterapii (3 punkty według skali WHO-OSCI*) 25,0% pacjentów wymagało zastosowania tlenoterapii przez maskę lub kaniulę nosową (4 punkty według skali WHO-OSCI); 25,0% pacjentów miało temperaturę ciała >38°C, a 70,0% pacjentów stężenie CRP >10 mg/l. Średni czas trwania choroby od wystąpienia objawów: 6,7 dni.</p>	<p>n=40</p> <p>FAV (Avifavir w) 1600/600 mg: n=20; dawka 1800/800 mg: n=20</p> <p>Lek podawano średnio przez 10,9 ± 2,8 dnia.</p> <p><u>FPV (Avifavir w) 1600/600 mg:</u> dzień 1: 1600 mg BID, dzień 2–14: 600 mg BID</p> <p><u>FPV (Avifavir w) 1800/800 mg:</u> dzień 1: 1800 mg BID, dzień 2–14: 800 mg BID</p>		<p>n=20</p> <p>Standardowa opieka, zgodnie z rosyjskimi wytycznymi postępowania w COVID-19:</p> <ul style="list-style-type: none"> • HCQ/CQ: 15/20 (75,0%), • LPV/r: 1/20 (5%), • brak leczenia etiotropowego: 4/20 (20%) 	<ul style="list-style-type: none"> • ryzyko błędu systematycznego, • mała liczba pacjentów w grupach, • brak określenia okresu obserwacji, • brak pełnej charakterystyki pacjentów, • brak kryteriów wyłączenia, • niejednolite postępowanie w grupie kontrolnej, • brak wykazania powiązania wyników z dawką FAV. 	
<p>W trakcie badania pacjentom we wszystkich grupach umożliwiono leczenie patogenetyczne i objawowe;</p> <p>Jednocześnie stosowana terapia COVID-19 we wszystkich grupach obejmowała antybiotyki, antykoagulanty i / lub leki immunosupresyjne, a także leczenie objawowe.</p>						
Wyniki						
Punkt końcowy	Czas obserwacji (dni)	Interwencja (n=40)		Kontrola (n=20)	Parametr względny (95% CI) / p	Parametr bezwzględny
		FAV 600/600	FAV 1800/800			
Ujemny wynik badania RT-PCR w 5. dniu, n (%)	5	25 (62,5)		6 (30,0)	p=0,018	–
Ujemny wynik badania RT-PCR w 10. dniu, n (%)	10	37 (92,5)		16 (80,0)	p=0,155	–
Mediana czasu do normalizacji temperatury ciała (<37°C), dni (IQR)	–	2 (1–3)		4 (1–8)	p=0,007	–
Poprawa obrazu w TK klatki piersiowej, n (%)	bd	36 (90,0)		16 (80,0)	p=0,283	–
Działania niepożądane Avifaviru, n (%)	bd	7 (17,5)		–	–	–
Przerwanie udziału w badaniu z powodu działań niepożądanych, n (%)	bd	2* (10,0)	0	0	RR ₁₆₀₀ =5,0 (0,255–98,003) [§]	–
Wypis ze szpitala i / lub osiągnięcie 2 pkt w skali WHO-OSCI	15	13 (65,0)	17 (85,0)	17 (85,0)	RR ₁₆₀₀ =0,764 (0,528–1,107) [§] RR ₁₈₀₀ =1,0 (0,771–1,297) [§]	–
Zgon n/N	–	2/20	–	–	–	–

* WHO-OSCI – Ordinal Scale for Clinical Improvement (OSCI) rekomendowana przez World Health Organization (WHO); [§] obliczenia własne Agencji

Tabela 13. Opis metodyki i wyników badania Lou 2020

Lou 2020						
Clinical Outcomes and Plasma Concentrations of Baloxavir Marboxil and Fawipirawir in COVID-19 Patients: An Exploratory Randomized, Controlled Trial						
Metodologia	Populacja	Interwencja 1	Interwencja 2	Kontrola	Ograniczenia	
Randomizowane badanie kliniczne Okres badania: 03.02.2020 - b.d. Kraj: Chiny Cel: ocena wyników klinicznych dla baloxawiru marboxilu oraz fawipirawiru.	N=29 <u>Kryteria włączenia:</u> 18–85 lat, dodatni wynik badania RT-PCR z wymazu z gardła lub z próbki krwi; możliwość przyjmowania leków doustnych; <u>Kryteria wyłączenia:</u> waga <40 kg; stan krytyczny; niewydolność oddechowa i wentylacja mechaniczna; wstrząs septyczny; niewydolność narządów wymagająca monitorowania i leczenia na OIT; niewydolność nerek (szacowany klirens kreatyniny <60 ml/min), ALT lub AST >5x GGN lub ALT lub AST >3x GGN i całkowita bilirubina >2x GGN	N=10 Baloxavir marboxil 80 mg 1x1 p.o. w dniu 1 i dniu 14; pacjenci z pozytywnym wynikiem COVID-19 mogą otrzymać dawkę również w dniu 7. + stosowane leczenie p/wirusowe	N=9 Fawipirawir: 1600 mg lub 2200 mg p.o. a następnie 600 mg trzy razy dziennie do max 14 dni + stosowane leczenie p/wirusowe	N=10 Kontynuacja leczenia przeciwwirusowego: lopinawir 400 mg / rytonawir 100 mg, 2x1, po.) lub darunawir 800 mg / kobicystat 150 mg, po. i arbidol (200 mg, tid, po.). Wszystkie z nich stosowano w połączeniu z inhalacją interferonu-α (100 000 IU, tid lub qid).	<ul style="list-style-type: none"> • brak szczegółowych informacji na temat stosowanego leczenia przeciwwirusowego przed włączeniem do badania; • w grupie pacjentów otrzymujących fawipirawir odnotowano najkrótszy czas od wystąpienia objawów do randomizacji, • niska liczebność grup; • brak zaślepienia. 	
	Średni wiek, lata (SD)	53,5 (12,5)	58,0 (8,1)	46,6 (14,1)		
	Płeć męska, n (%)	7 (70%)	7 (77%)	7 (70%)		
	Czas od rozpoczęcia objawów do randomizacji, średnia (SD)	12,7 (3,5)	8,5 (3,7)	13,6 (4,6)		
Wyniki						
Punkt końcowy	Czas obserwacji	Interwencja 1	Interwencja 2	Kontrola	Parametr względny	Parametr bezwzględny
Brak obecności wirusa w organizmie - no. (%)	7 dni	6 (60)	4 (44)	5 (50)	-	-
	14 dni	7 (70)	7 (77)	10 (100)	-	-
Czas do poprawy klinicznej; Me (IQR)	-	14 (6-49)	14 (6-38)	15 (6-24)	-	-
Potrzeba wentylacji mechanicznej (%)	-	1 (10)	0	0	-	-
Przeniesienie na OIT	14 dni	1 (10)	2 (22)	0	-	-
Czas do uzyskania negatywnego wyniku testy na obecność COVID-19 Me (IQR)	-	6 (1-46)	9 (2-34)	9 (1-13)	-	-
Poprawa kliniczna	7 dni	1 (10)	2 (22)	1 (10)	-	-
	14 dni	6 (60)	5 (55)	5 (50)	-	-
Czas trwania tlenoterapii, dni (IQR)	-	13 (3-41)	13 (3-37)	12 (5-23)	-	-
Zmiany w poziomie Ct w porównaniu z dniem 1., mediana (IQR)	7 dni	4.7 (-13.8-13.0)	6.7 (-3.4-13.9)	5.5 (-9.7-15.1)	-	-
	14 dni	6.1 (-5.0-8.1)	9.2 (2.0-13.9)	11.4 (0.9-13.6)	-	-

Tabela 14. Opis metodyki i wyników badania Udwiadia 2020

Udwiadia 2020				
Efficacy and safety of favipiravir, an oral RNA-dependent RNA polymerase inhibitor, in mild-to-moderate COVID-19: A randomized, comparative, open-label, multicenter, phase 3 clinical trial (International Journal of Infectious Diseases, 16.11.2020)				
Methodology	Population	Intervention	Control	Limitations
<p>Randomized, multicenter, open-label, phase 3 clinical trial</p> <p>Randomization 1:1</p> <p>Duration of the study: 14/05/2020 – 03/06/2020</p>	<p>N=150 Adults with mild-to-moderate COVID-19.</p> <p><u>Inclusion criteria:</u> age 18–75 years, infection with SARS-CoV-2 virus confirmed by RT-PCR within 48 h prior to randomization, no participation in any other interventional clinical study, agreement to use effective contraception during the study and for ≥7 days following the last treatment, and for female patients of child-bearing potential, a negative pretreatment pregnancy test; the time from symptom onset to randomization was to be no more than 7 days for mild disease and 10 days for moderate disease.*</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> severe infection (defined as need for invasive or noninvasive ventilator support, extracorporeal membrane oxygenation [ECMO] or shock requiring vasopressor support), oxygen saturation ≤93% or arterial oxygen partial pressure or fraction of inspired oxygen of ≤300 mmHg, current ICU care for the management of ongoing clinical status, inability to take or tolerate oral medications, allergy or hypersensitivity to favipiravir, asthma or chronic obstructive lung disease, severe liver disease (underlying liver cirrhosis or alanine aminotransferase/aspartate aminotransferase elevated over 5 times the upper limit of normal [ULN]), history of gout or hyperuricemia (above the ULN), prolonged QT (defined as QTcF ≥450 msec for men and as QTcF ≥470 msec for women), severely reduced left ventricular function (ejection fraction <30%), or severe renal impairment (creatinine clearance <30 mL/min), or having received continuous renal replacement therapy, hemodialysis or peritoneal dialysis. Prohibited concomitant medications included hydroxychloroquine or chloroquine, pyrazinamide, repaglinide, theophylline, and famciclovir or sulindac.</p>	<p>Ni1=75</p> <p>Favipiravir (day 1: 1800 mg BID and days 2–14: 800 mg BID) +standard supportive care (antipyretics, cough suppressants, antibiotics, and vitamins; day 1 up to a maximum of 14 days)</p>	<p>Ni2=75</p> <p>standard supportive care (antipyretics, cough suppressants, antibiotics, and vitamins; day 1 up to a maximum of 14 days)</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Not all patients completed the study; – mITT analysis; – The primary endpoint was confounded by interpretation issues with RT-PCR positivity and its lack of correlation with clinical cure. Furthermore, the impact of RT-PCR assay variables such as cycle time was not evaluated in the current study, and it is not known how such factors may have influenced the results; – Larger sample size may have been required to have sufficient power to detect statistically significant differences between treatment groups; – The trial is sponsored by Glenmark Pharmaceuticals.
	Mean age ± SD – yr	43.6 ± 12.2	43.3 ± 11.7	
	Male sex – no (%)	51 (70.8)	57 (76.0)	
	Weight (kg) – mean ± SD	64.4 ± 11.84	64.84 ± 9.53	
	Severity of COVID-19 – no (%)	Mild	44 (61.1)	45 (60.0)
		Moderate	28 (38.9)	30 (40.0)
	Comorbidity (Diabetes Mellitus, Hypertension, and/or Obesity) – no (%)	19 (26.4)	19 (25.3)	

Udwadia 2020

Results

Outcome			treatment period	Intervention	Control	Statistical significance of differences	
event		Relative parameter (95%CI) / p				Absolute parameter (95%CI)	
Median time to the cessation of viral shedding (primary endpoint)	All patients	Time to event, median days (95% CI)	14 days	5 (4; 7)	7 (5; 8)	HR=1.37 (0.944; 1.979) [^] p=0.1290 ^{^^}	-
		No. of events / No. of pts (%)		70/72 (97.2)	68/75 (90.7)		
	Mild	Time to event, median days (95% CI)		6.0 (4.0; 8.0)	7.0 (5.0; 7.0)	HR=1.145 (0.716, 1.833) [^]	-
		No. of events / No. of pts (%)		43/44 (97.7)	44/45 (97.8)		
	Moderate	Time to event, median days (95% CI)		4.5 (3.0; 7.0)	6.5 (3.0; 14.0)	HR=1.855 (0.991, 3.471) [^]	-
		No. of events / No. of pts (%)		27/28 (96.4)	24/30 (80.0)		
Median time to clinical cure**	All patients	Time to event, median days (95% CI)		3 (3; 4)	5 (4; 6)	HR=1.75 (1.096; 2.792) [^] p=0.0297 ^{^^}	
		No. of events / No. of pts (%)		51/53 (96.2)	46/49 (93.9)		
	Mild	Time to event, median days (95% CI)		3.0 (2.0, 4.0)	4.0 (3.0, 5.0)	HR=1.466 (0.766, 2.807) [^]	-
		No. of events / No. of pts (%)		28/29 (96.6)	25/25 (100)		
	Moderate	Time to event, median days (95% CI)		3.5 (3.0, 4.0)	6.0 (4.0, 12.0)	HR=2.094 (1.057, 4.147) [^]	
		No. of events / No. of pts (%)		23/24 (95.8)	21/24 (84.5)		
Time to first use of high-flow supplemental oxygen, ventilation (non-invasive or mechanical), or ECMO***	All patients	Time to event, median days (95% CI)		5.0 (1.0; 6.0)	2.0 (1.0; 4.0)	HR=0.065 (0.005; 0.809) [^] p=0.065 ^{^^}	-
		No. of events / No. of pts (%)		7/7 (100)	7/7 (100)		
Time to hospital discharge	All patients	Time to event, median days (95% CI)	9.0 (7.0; 10.0)	10.0 (8.0; 12.0)	HR=1.41 (0.97; 2.03) [^] p=0.1079 ^{^^}	-	
		No. of events / No. of pts (%)	70/72 (97.2)	68/75 (90.7)			
	Mild	Time to event, median days (95% CI)	8.5 (6.0, 11.0)	9.0 (7.0, 11.0)	HR=1.181 (0.735, 1.897)	-	
		No. of events / No. of pts (%)	43/44 (97.7)	44/45 (97.8)			
	Moderate	Time to event, median days (95% CI)	9.0 (6.0, 11.0)	13.0 (8.0, 17.0)	HR=1.776 (0.973, 3.241)	-	
		No. of events / No. of pts (%)	27/28 (96.4)	24/30 (80.0)			
TEAEs, n/N (%)	Overall		26/73 (35.6)	6/75 (8.0)	RR=4,33 (1,89; 9,92) ^{^^^}	-	
	Common TEAEs (>2% in either group)	Blood uric acid increased	12/73 (16,4)	0	RR=25,7 (1,55; 425; 8) ^{^^^}	-	
		Liver function test abnormal	5/73 (6,8)	2/75 (2,7)	RR=2,57 (0,52; 12,82) ^{^^^}	-	
		Viral pneumonia	2/73 (2,7)	0	RR=5,13 (0,25; 105,2) ^{^^^}	-	
		Gastrointestinal disorder	1/73 (1,4)	2/75 (2,7)	RR=0,51 (0,05; 5,54) ^{^^^}	-	

Author's conclusion: The lack of statistical significance on the primary endpoint was confounded by limitations of the RT-PCR assay. Significant improvement in time to clinical cure suggests favipiravir may be beneficial in mild-to-moderate COVID-19.

Udwadia 2020

ECMO – Extracorporeal Membrane Oxygenation; mITT – modified intent-to-treat analysis; TEAE – treatment emergent adverse event; pts – patients

*Additional criteria to guide investigator assessment of mild disease severity included pyrexia (temperature $<102.2^{\circ}\text{F}$), respiratory rate 12 to ≤ 20 breaths/min, and ≤ 4 of the following symptoms of mild severity (defined as symptoms not requiring any or minimal therapeutic intervention) and ≤ 2 of the following symptoms of moderate severity (defined as symptoms which produce small impairment of function and require some form of therapeutic intervention): cough, sore throat, headache, nasal congestion, body aches and pains, and fatigue. Additional criteria for moderate cases included pneumonia documented by chest imaging (CT as first option or x-ray if CT not possible), pyrexia (axillary $\geq 98.6^{\circ}\text{F}$ or oral $\geq 99.5^{\circ}\text{F}$), and respiratory rate >20 to <30 breaths/min; ** Only patients with clinical signs and symptoms at baseline were included in this analysis; *** Because most of the subjects did not require oxygen support, the censoring rate is too high to run the Kaplan–Meier analysis to estimate the median time-to-event; therefore, only results from noncensored data were presented for this endpoint; ^ Cox proportional hazard ratio; ^^ Log-rank P value, Kaplan–Meier analysis; ^^ Agency's own calculation

Tabela 15. Opis metodyki i wyników badania Balykova 2020

Balykova 2020						
New possibilities for targeted antiviral therapy for COVID-19. Results of a multi center clinical study of the efficacy and safety of using the drug Areplivir (Infectious Diseases: News, Opinions, Training, 2.09.2020)						
Two-arm, randomized, open label controlled phase 3 trial with parallel group assignment Country: Russia	N=200 Patients with moderate COVID-19 <u>Inclusion criteria:</u> 18 to 80 years inclusive at the time of signing the Informed Consent Form in PIL; patient diagnosed with "Coronavirus infection caused by SARS-CoV-2 (confirmed) ¹ , moderate severity form** established in accordance with the Interim Guidelines of the Russian Ministry of Health for the prevention, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection (COVID-19), (revision 6 of 28.04.2020). <u>Exclusion criteria:</u> Hypersensitivity to favipiravir and/or other components of the study drug; impossibility of CT procedure; need for treatment in the intensive care unit; impaired liver function (AST and/or ALT \geq 2 UNL and/or total bilirubin \geq 1.5 UNL) at the time of screening; impaired kidney function (creatinine clearance according to Cockcroft-Gault formula less than 45 ml/min) at the time of screening; positive testing for HIV, syphilis, hepatitis B and/or C; chronic heart failure FC III-IV according to NYHA functional classification; malabsorption syndrome or other clinically significant gastrointestinal disease that may affect absorption of the study drug; malignancies in the past medical history; schizophrenia, schizoaffective disorder, bipolar disorder, or other history of mental pathology or suspicion of their presence at the time of screening; severe, decompensated or unstable somatic diseases; pregnant or nursing women or women planning pregnancy.	N1=100 Favipiravir (1600/600mg; Areplivir): 1600 mg (8 tablets) on day 1, BID; 600 mg (3 tablets) BID on day 2-14. Duration : 14 days	N2=100 Standard of care prescribed in accordance with the recommended treatment regimens. SoC included HCQ + AZM (n=87); HCQ (n=8), LPV/RTV (n=3), the combination with HCQ, and AZM (n=2). Duration : 14 days	<ul style="list-style-type: none"> - Publication in Russian; in English only abstract and results from clinicaltrials.gov available; - No information about concomitant diseases; - Small sample size; - Standard of care was different among centers. 		
	Mean age (SD)	49.38 (13.18)	49.98 (13.06)			
	Male (%)	51,0	46,0			
Results						
Outcome		Intervention	Control	Statistical significance of differences		
events	follow-up period			Relative parameter – risk ratio (95%CI)	Absolute parameter (95%CI)	
Rate of Clinical Status Improvement according to WHO scale ¹ , n/N (%)	10 days	27/100 (27)	15/100 (15)	\wedge RR=1,80 (1,02; 3,17)	\wedge NNT=9 (4,32; 120,1)	
Time to improvement in clinical status by WHO categorical ordinal scale of clinical status improvement (days), median (IQR)	28 days	8 (6; 10)	12 (7; 12)	p<0,0001	-	
Rate of Viral Elimination by Day 10, n/N (%)	10 days	98/100 (98)	79/100 (79)	\wedge RR=1,24 (1,12; 1,38)	\wedge NNT=5 (3,64; 9,47)	
Time Before the End of Fever ² (days), median (IQR)	28 days	4 (2; 5)	5 (3; 7)	p=0,052	-	
Change in the Level of Lung Damage According to CT ³ , n/N (%)		60/100 (60)	40/100 (40)	\wedge RR=1,50 (1,12; 2,00)	\wedge NNT=5 (2,98; 15,76)	
Rate of Transfer to the Intensive Care Unit, n/N (%)		0	0	-	-	
Rate of the Use of Non-invasive Lung Ventilation, n/N (%)		0	0	-	-	
Rate of the Use of Mechanical Ventilation, n/N (%)		0	0	-	-	
Mortality, n/N (%)	30 days	0	0	-	-	
Serious adverse events, n/N (%)		3/100 (3)	0	-	-	
Post – hoc analysis						

Balykova 2020

Amount of Patients Without Any Clinical Signs of Disease by the Completion of Therapy (Category 0 According to a WHO Categorical Ordinal Scale), n/N (%)	10 days	44/100 (44)	10/100 (20)	[^] RR=4,40 (2,38; 8,48)	[^] NNT=3 (2,20; 4,42)
The Number of Patients Achieved a Category Lower Than or Equal to 2 on the WHO Clinical Improvement Scale (They Were Discharged From Hospital), n/N (%)	10 days	90/100 (90)	67/100 (67)	[^] RR=1,34 (1,15; 1,56)	[^] NNT=5 (2,95; 8,27)
Time Before the End of Fever ² (days), median (IQR)	3 days	60/100 (60)	37/100 (37)	[^] RR=1,62 (1,20; 2,19)	[^] NNT=5 (2,74; 10,51)

Authors' conclusion: The use of favipiravir for the treatment of infection caused by the SARS-CoV-2 can shorten the period before the onset of clinical improvement by an average of 4 days compared with standard therapy, improve the lung condition according to CT and the viral clearance in more than 90% patients, which contributes to a faster recovery. Favipiravir therapy is characterized by a favorable safety profile and good tolerability. The overall incidence of adverse events in the favipiravir group was comparable to that observed with standard therapy. The selected therapy regimen can be considered clinically justified, the course of therapy is necessary and sufficient to achieve the required therapy efficacy. Timely initiation of therapy with favipiravir (Areplivir) improves the prognosis of the disease and reduces the global socio-economic burden of the current pandemic.

* Moderate severity form: fever above 38 °C, BR above 22/min, dyspnea during exercise, pneumonia (confirmed by lung CT), SpO2 < 95%, C reactive protein (CRP) serum level above 10 mg/l. Patient should be hospitalized no more than 48 hours before the start of the study therapy. Positive PCR result for presence of SARS-CoV-2 RNA at screening phase (results obtained within 7 days prior to screening are appropriate). Patient's consent to use reliable contraceptive methods throughout the study and within 1 month for women and 3 months for men after its completion [^] Agency's own calculation

¹Rate of clinical status improvement by categorical ordinal scale of clinical status improvement by 2 or more categories by Day 10 WHO Ordinal Scale for Clinical Improvement (WHO-OSCI), 0 - uninfected (There are no clinical and virological signs of infection), 8 - dead, higher scores mean a worse outcome; ² body temperature < 37.2 ° C for 3 consecutive days without antipyretic medication; ² Assessment of lung injury (degree of damage by "empirical" visual scale and % of patients) according to CT data comparing to baseline. The number of patients in whom by the end of therapy there was an improvement in the condition of the lungs (a decrease in the volume of the lesion according to CT

AZM – azithromycin; HCQ – hydroxychloroquine; LPV/RTV – lopinavir / ritonavir; UNL – upper normal limit

Tabela 16. Opis metodyki i wyników badania Ruzhentsova 2020

Ruzhentsova 2020					
Phase 3 Trial of Coronavir (Favipiravir) in Patients with Mild to Moderate COVID-19 (SSRN, 26.10.2020); NCT04501783					
Methodology	Population	Intervention	Control	Limitations	
<p>Randomized open label controlled, phase 3 trial with parallel group assignment, multicenter (Russia)</p> <p>Randomization: 2:1</p> <p>Stratification by the severity of their disease (mild or moderate), age (18-44 or ≥45 years) and CT severity (CT-0-1 or CT-2-3)</p> <p>Eligibility: May 23, 2020 to June 30, 2020</p> <p>Follow-up period: 28 days</p>	<p>N=168</p> <p>Outpatients and hospitalized patients with mild to moderate COVID-19</p> <p><u>Inclusion criteria:</u> 1) 18 – 60 years of age, 2) had a diagnosis of mild to moderate COVID-19 without respiratory failure 3) with symptom manifestation no more than 6 days before the randomization 4) with SARS-CoV-2 confirmed by PCR of oro- or nasopharyngeal swabs and had received no previous etiologic therapy for COVID-19</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> 1) respiratory failure (SpO2 = 93 %) 2) the need for mechanical ventilation at screening 3) severe or extremely severe COVID-19 4) decreased level of consciousness or agitation 5) severe lung damage on computed tomography (CT) scans (subtotal diffuse ground glass induration of pulmonary tissue and pulmonary consolidation combined with reticular changes, the involvement of = 75 % of the lung parenchyma, hydrothorax (corresponding to = CT-4 stage according to Moscow Department of Health guidelines) 6) unstable hemodynamics 7) any of the following abnormal laboratory tests at screening: AST or ALT level > 2.5 x upper limit of normal (ULN), platelet count < 50.109/L 8) moderate or severe chronic obstructive pulmonary disease or asthma, severe chronic cardiovascular disorders, severe obesity, diabetes mellitus, chronic renal failure, chronic moderate or severe hepatic disorders, impaired immune response (HIV, cancer, autoimmune diseases, immunosuppressive therapy)</p>	<p>Ni=112 (n=108 safety population)</p> <p>Favipiravir administered orally at a loading dose of 1800 mg BID (with a 12-hour interval) on Day 1, followed by a maintenance dose 800 mg BID on Days 2-10</p> <p>+standard concomitant therapy</p> <p>Duration : 10 days</p>	<p>Nc=56 (n=55 safety population)</p> <p>SoC including:</p> <ul style="list-style-type: none"> • umifenovir (200 mg 4 QID orally) + intranasal interferon alpha-2b (10000 IU/ml - 3 drops in each nasal channel 5 times a day), <u>or</u> • hydroxychloroquine (400 mg BID on Day 1 followed by 200 mg BID or 200 mg BID on Day 1 followed by 100 mg BID) during the period up to 10 days 	<ul style="list-style-type: none"> - Differences in baseline characteristics (i.e. in Score on Ordinal scale at baseline, - Small number of analyzed subpopulations - Pre-print 	
			Supportive care according to the guideline of the Russian Ministry of Health and the standards of the trial site, including antipyretics, antibiotics, anticoagulants, vasoconstrictor drugs, etc.		
		Age, years, mean (SD)	41.7 (10.6)	42.0 (10.4)	
		Male, no. (%)	49 (43.8)	30 (53.6)	
		Race, no. (%)	Caucasian	111 (99.1)	55 (98.2)
			Asian	1 (0.9)	1 (1.8)
		Patient cohort, no. (%)	Outpatients	83 (74.1)	44 (78.6)
			Hospitalized patients	29 (25.9)	12 (21.4)
		Time from the first symptom onset to randomization	mean (SD), days	3.5 (1.4)	3.6 (1.4)
			≤ 3 days, no. (%)	53 (47.3)	24 (42.9)
			4 – 6 days, no (%)	59 (52.7)	32 (57.1)
		Disease severity at baseline, no. (%)	Mild	28 (25)	15 (26.8)
			Moderate	84 (75)	41 (73.2)
		Score on Ordinal scale at baseline, no. (%)	1 - ambulatory, no limitation of activities	14 (12.5)	13 (23.2)
	2 - ambulatory, limitation of activities		69 (61.6)	31 (55.4)	
	3 - hospitalized, no oxygen therapy		28 (25)	10 (17.9)	

Ruzhentsova 2020

Ruzhentsova 2020							
		4 - hospitalized, oxygen by mask or nasal prongs	1 (0.9)	2 (3.6)			
	Severity according to CT, no. (%)	CT-0	28 (25)	13 (23.2)			
		CT-1	66 (58.9)	33 (58.9)			
		CT-2	12 (10.7)	8 (14.3)			
		CT-3	6 (5.4)	1 (1.8)			
Results							
Outcome			Intervention	Control	Statistical variability of differences		
event		follow-up period (days)			Relative parameter HR/RR (95% CI)	Absolute parameter NNT (95% CI)	
Time to clinical improvement, median (IQR), days	All patients (N=168)		6.0 (4.00; 9.25) n=112	10.0 (5.00; 21.0) n=56	HR=1.63 (1.14; 2.34)	-	
	Outpatients (N=127)		6.0 (4.0; 12.0) n=83	14.0 (5.0; 28.0) n=44	HR=1.65 (1.08; 2.52)	-	
	Hospitalized patients (N=41)		7.0 (5.0; 9.0) n=29	8.5 (6.0; 10.0) n=12	HR=1.42 (0.72; 2.81)	-	
Time to viral clearance, median (IQR), days	All patients (N=168)		3.0 (3.0; 3.5) n=112	3.0 (3.0; 7.0) n=56	HR=1.28 (0.92; 1.79)	-	
	Outpatients (N=127)		3.0 (3.0; 3.5) n=83	3.0 (3.0; 7.0) n=44	HR=1.11 (0.76; 1.61)	-	
	Hospitalized patients (N=41)		3.0 (3.0; 3.0)	5.0 (4.5; 5.5)	HR=2.11 (1.04; 4.31)	-	
Rate of clinical improvement, n/N (%)			7	59/112 (52.7)	20/56 (35.7)	RR=1.50 (1.02; 2.22)	^6 (3.1; 72.7)
			14	93/112 (83)	37/56 (66.1)	RR=1.28 (1.05; 1.56)	^6 (3.2; 36.4)
			28	96/112 (85.7)	44/56 (78.6)	RR=1.11 (0.96; 1.29)	-
Rate of viral clearance, n/N (%)			3	80/112 (71.4)	32/56 (57.1)	RR=1.27 (0.99; 1.64)	-
			5	91/112 (81.2)	38/56 (67.9)	RR=1.22 (1.00; 1.48)	-
			7	95/112 (84.8)	46/56 (82.1)	RR=1.05 (0.92; 1.21)	-
			10	101/112 (90.2)	49/56 (87.5%)	RR=1.05 (0.95; 1.17)	-
			14	103/112 (92)	53/56 (94.6%)	RR=0.99 (0.93; 1.06)	-
			21	105/112 (93.8)	53/56 (94.6%)	RR=1.01 (0.95; 1.07)	-
			28	105/112 (93.8)	53/56 (94.6%)	RR=1.01 (0.95; 1.07)	-
Rate of pneumonia resolution on CT scans, n/N (%)	All patients (N=168)		5	3/112 (2.7)	0/56	^RR=3.53 (0.19; 67,19)	-
			14	14/112 (12.5)	5/56 (8.9)	^RR=1.40 (0.53; 3,70)	-
			28	27/112 (24.1)	12/56 (21.4)	^RR=1.12 (0.62; 2.05)	-
	Hospitalized patients (N=41)		5	0/29	0/12	-	-
			14	3/29 (10.3)	1/12 (8.3)	^RR=1.24 (0.14; 10,77)	-

Ruzhentsova 2020						
		28	9/29 (31.0)	1/12 (8.3)	[^] RR=3.72 (0.53; 26.26)	-
Hospitalization, n/N (%)		28	3/112 (3.6)	2/56 (4.5)	RR=0.94 (0.78; 1.14)	-
Transfer to ICU, n/N (%)	3/112 (2.7)		1/56 (1.8)	RR=1.51 (0.16; 4.21)	-	
Invasive ventilation, n/N (%)	1/122 (0.9)		0/56	-	-	
Any AE, n/N (%)	Any grade	during treatment	80/108 (74.1)	33/55 (60)	NS	-
SAE, n/N (%)			2*/108 (1.9)	0/55	NS	-
AE leading to discontinuation of treatment, n/N (%)			2/108 (1.9)	1/55 (1.8)	NS	-
Any AE, n/N (%)	Grade 3		8/108 (7.4)	4/55 (7.3)	NS	-
SAE, n/N (%)			2*/108 (1.9)	0/55	NS	-
AE leading to discontinuation of treatment, n/N (%)			1/108 (0.9)	1/55 (1.8)	NS	-
Authors' conclusions: Favipiravir was superior to SOC in shortening the time to clinical improvement in patients with mild to moderate COVID-19.						

[^] AHTAPol's own calculation; ^{**} Both cases of SAE were not associated with the investigational drug and included: 1 case of bone fracture (gr. 3) and decreased oxygen saturation due to COVID-19 progression (gr. 3); NA – not applicable; SoC – standard of care; IQR – interquartile range; CT – computed tomography; ICU – intensive care unit; RR – risk ratio; AE – adverse event; SAE – serious adverse event; NS – no statistically significant difference

Tabela 17. Opis metodyki i wyników badania Dabbous 2020

Dabbous 2020						
A Randomized Controlled Study Of Favipiravir Vs Hydroxychloroquine In COVID-19 Management: What Have We Learned So Far? (NCT04349241, ResearchSquare, 14.10.2020)						
Methodology	Population		Intervention	Control	Limitations	
Randomized, multicenter, open-label, phase 3 clinical trial Randomization 1:1 Duration of the study: 18/04/2020 – 18/05/2020 Egypt	N=100 Adults with mild-to-moderate COVID-19. <u>Inclusion criteria:</u> Adults between 18 and 80 years with confirmed COVID-19 documented by a diagnostic laboratory test (e.g., nasopharyngeal swab) at the time of illness and having mild to moderate symptoms according to the national protocol classification of patients. <u>Exclusion criteria:</u> Patients who had severe disease defined as presence of dyspnea, respiratory rate \geq 30/min, blood oxygen saturation \leq 93%, partial pressure of arterial oxygen to fraction of inspired oxygen ratio $<$ 300, and/or lung infiltrates $>$ 50% within 24 to 48 hours or life-threatening disease defined as respiratory failure, septic shock, and/or multiple organ dysfunction or failure; Pregnant or lactating females or those participating in any investigational clinical study, other than observational, within the previous 30 days.		Ni=50 Favipiravir 3200 mg at day1 followed by 600 mg twice (day2-day10)	Nc=50 Standard care: Hydroxychloroquine 800 mg at day1 followed by 200mg twice (day2- 10) + oral oseltamivir 75mg/12hour/day for 10 days	– Small sample; – No results for other endpoints (e.g. clinical improvement)	
	Mean age \pm SD – yr		36.3 (12.5)	36.4 (11.5)		
	Male sex – no (%)		25 (50)	25 (50)		
	Health care worker – no (%)		35 (70)	31 (62)		
	Contact with confirmed case – no (%)		37 (74)	36 (72)		
	Comorbidities – no (%)		6 (12)	9 (18)		
	Symptoms – no (%)	Fever	18 (36.0)	12 (24.0)		
		Dry cough	19 (38.0)	15 (30.6)		
Results						
Outcome			Intervention	Control	Statistical significance of differences	
event	follow-up period				Relative parameter (95%CI) / p	Absolute parameter (95%CI)
The average onset of SARS-CoV-2 PCR negativity – days	7 days		8.3	8.1	-	-
PCR negative at/or before 7th day from diagnosis – n/N (%)	7 days		24/50 (48)	27/49 (55.1)	p=0.7	-
Hospital stays in days – mean (SD)	-		11.5 (5.3)	12.4 (5.5)	-	-
Death – n/N (%)	14 days		0/50	1*/50	-	-
Moderate elevation of hepatic transaminases – n/N (%)			4/50	-	-	-
Gastrointestinal symptoms – n/N (%)			-	20/50	-	-
The two regimens were comparable in relation to viral clearance before the 7 th day, in term of the 3 parameters; D-dimer, serum ferritin and radiological ndings. For COVID-19 patients with D-dimer \leq 250 ng/ml, 68.2% (n=15) cleared the virus before the 7 th day in the HCQ based therapy compared to only 45.5% (n=5) in the FPV arm (p=0.379).						
Author's conclusion: Favipiravir is a safe effective alternative for hydroxychloroquine in mild or moderate COVID19 infected patients. Favipiravir can be used safely during home isolation for mild to moderate cases, however safety od hydroxychloroquine for home treatment isolation is still questionable . Further studies for the role of favipiravir in Severe COVID 19 patients management are recommended.						

* due to acute heart failure resulting from myocarditis at day 8.

Tabela 18. Opis metodyki i wyników badania Dabbous 2021

Dabbous 2021						
Efficacy of favipiravir in COVID-19 treatment: a multi-center randomized study (NCT04351295, Archives of Virology, 25.01.2021)						
Methodology	Population		Intervention	Control	Limitations	
Multicenter, randomized, interventional phase 2/3 study Duration of the study: April – August 2020	N=96 patients with confirmed SARS-CoV-2 infection <u>Inclusion criteria:</u> 18 to 80 years of age, confirmed SARS-CoV-2 infection with mild or moderate symptoms and having been admitted to the hospital three days after the onset of symptoms. <u>Exclusion criteria:</u> allergy or contraindication to the drug, pregnant and lactating mothers, patients with cardiac problems, liver or renal failure, or other organ failure		Ni=48 (44 after quit of 4 patients after beginning of the study) Favipiravir 1600 mg twice a day on the first day and 600 mg twice a day from the 2 to 10 day + standard of care	Nc=48 Chloroquine 600 mg tablets twice daily for 10 days. + standard of care	<ul style="list-style-type: none"> – Small sample size; – No results for other endpoints (e.g. clinical improvement) – The study included only COVID-19 patients who were mildly or moderately ill and therefore had a better prognosis than severely or critically ill patients 	
	Age (mean) ± SD		34.86 ± 15.95	36.15 ± 17.67		
	Male		45,5	52,1%		
	Comorbidities		25,0%	12,5%		
	C-reactive protein (mean) ± SD		23.05 ± 54.08	15.75 ± 18.08		
Results						
Outcome		follow-up period	Intervention	Control	Statistical significance of differences	
event					Relative parameter (95%CI) / p	Absolute parameter (95%CI)
Duration of hospital stay (mean ± SD)		no data	13.29 ± 5.86	15.89 ± 4.75	p=0.06	-
Need for mechanical ventilation, n (%)			0	4 (8.3)	p=0,118	-
O2 saturation, n (%)	100 – 95%		40 (90.9)	37 (77.1)	p=0.129	-
	95 – 90%		2 (4.2)	9 (18.8)		-
	<90%					-
Mortality, n (%)			1 (2.3)	2 (4.2)	p=1,00	-
Side effects, n (%)	Nausea		1 (2.3)	2 (4.2)	p=0,938	-
	Headache		3 (6.2)	1 (2.3)	p=0.672	-
	Diarrhea		3 (6.8)	2 (4.2)	p=0.920	-
	Elevated liver enzymes		3 (6.8)	1 (2.1)	p=0.548	-
	Anemia	2 (4.5)	1 (2.1)	p=0.938	-	
	Hyperuricemia	2 (4.5)	0 (0.0)	p=0.436	-	
	Decreased neutrophils	2 (4.5)	1 (2.1)	p=0.938	-	
Univariate logistic regression of possible risk factors for overall mortality revealed that the patient's age and CRP level were the only factors significantly associated with mortality (p = 0.045 and 0.019, respectively).						
Author's conclusion: Favipiravir is a promising drug for treatment of COVID-19 that might decrease the hospital stay and the need for mechanical ventilation.						

Tabela 19. Opis metodyki i wyników badania Zhao 2020

Zhao 2020							
Tocilizumab combined with favipiravir in the treatment of COVID-19: A multicenter trial in a small sample size (NCT04310228; Biomedicine & Pharmacotherapy 30.09.2020)							
Methodology	Population	Intervention 1	Intervention 2	Control	Limitations		
Randomized, open-label, phase 2, multicenter Randomization 3:1:1 Duration of the study: 02/02/2020 – 15/03/2020	N= 26 <u>Inclusion criteria:</u> Laboratory-confirmed cases according to Chinese guidelines of COVID-19; more than 18 years old; Increased interleukin-6; Sign the informed consent. <u>Exclusion criteria:</u> Allergic to favipiravir or tocilizumab; Pregnant or lactating woman; ALT or AST > 5 times of upper limit of normal; Patients with active hepatitis, tuberculosis, and definite bacterial or fungal infections; Other conditions judged by the investigators.	Ni1=14 tocilizumab + favipiravir TCZ (first dose was 4– 8 mg/kg to max 400 mg); FAV (1600 mg, twice a day on the 1 st day, and 600 mg, twice a day from the 2 nd day to the 7 th day, orally)*	Ni2=5 tocilizumab (first dose was 4– 8 mg/kg recommended 400 mg)	Nc=7 favipiravir (1600 mg, twice a day on the first day, and 600 mg, twice a day from the 2 nd day to the 7 th day, orally)*	<ul style="list-style-type: none"> – Small sample size; – No blinding; – Lack of data on events for primary endpoint; – Slight differences in baseline characteristic of patients. 		
	Median age (IQR) – yr	75 (34–81)	71 (48–77)	70 (45–89)			
	Female sex – n/N (%)	8/14 (57.1)	2/5 (40)	2/7 (28.6)			
	Comorbidities – n (%)	Diabetes mellitus	1 (7.1)	1 (20)			1 (14.3)
		Coronary artery disease	2 (14.3)	3 (60)			4 (57.1)
	Clinical classification – n (%)	mild type	0	0			0
		common type	8 (57.1)	2 (40)			2 (28.6)
		severe type	5 (35.7)	3 (60)			5 (71.4)
		critical type	1(7.1)	0			0
	IL-6, median (IQR), pg/mL	10.2 (7.4–71.9)	27.5 (9.0–78.7)	19.8 (9–222.5)			
Results							
Outcome		TCZ+FAV	TCZ	FAV	Statistical significance of differences		
event	follow-up period				Relative parameter (95%CI)	Absolute parameter	
Cumulative lung lesion remission rate (<i>primary endpoint</i>) – n/N (%)	14 days	ND	ND	ND	TCZ+FAV vs FAV: HR=2.66 (1.08; 6.53)	-	
					TCZ+FAV vs TCZ: HR=1.28 (0.39; 4.23)	-	
					TCZ vs FAV: HR=3.16 (0.62; 16.10)	-	
The mortality or the incidence of invasive mechanical ventilation – n/N (%)	ND	0/14	0/5	2/7 (28.5)	TCZ+FAV vs FAV: ^RR=0.11 (0.01; 1.96)	-	
Adverse events – n/N (%)		9/14	1/5	1/7	-	-	
Serious adverse events – n/N (%)		0	0	0	-	-	
Author's conclusion: Tocilizumab combined with or without favipiravir can effectively improve the pulmonary inflammation of COVID-19 patients and inhibit the deterioration of the disease.							

ND – no data; TCZ – tocilizumab

*After 7 days of treatment with favipiravir, the researchers decide whether to continue to take favipiravir according to the specific conditions of the subjects.; ^Risk ratio, Agency's own calculations

Tabela 20. Opis metodyki i wyników badania Khamis 2020

Khamis 2021							
Randomized controlled open label trial on the use of favipiravir combined with inhaled interferon beta-1b in hospitalized patients with moderate to severe COVID-19 pneumonia (International Journal of Infectious Diseases, 01.2021)							
Methodology	Population		Intervention	Control	Limitations		
<p>Single-center, open label randomized controlled study</p> <p>Duration of the study: 22.06 – 13.08.2020s</p>	<p>N= 89 Patients with moderate / severe COVID-19</p> <p><u>Inclusion criteria:</u> age between 18–75 years, confirmed SARS-CoV-2 infection by RT-PCR test on respiratory tract specimens, moderate to severe COVID-19 pneumonia according to the WHO interim guidelines case definitions, the interval between symptoms onset and randomization is not >10 days; not participating in any other interventional drug clinical study before completion of the present one.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> age above 75, refractory nausea, vomiting, or chronic gastrointestinal disorders, inability to swallow the study drug or having undergone extensive bowel resection which may affect adequate absorption of favipiravir; severe liver disease: underlying liver cirrhosis or ALT/AST elevated over 5 times the upper limit of normal; gout or history of gout or hyperuricemia; known severe renal impairment with creatinine clearance (CrCl) of <30 ml/min or having received continuous renal replacement therapy, hemodialysis or peritoneal dialysis, known allergy or hypersensitivity to favipiravir, or pregnant or lactating women.</p>		<p>Ni=44 - Favipiravir 1600 mg on day 1 followed by 600 mg 2x1 for a max of 10 days, - Interferon beta-1b:8 mln IU (0.25 mg) 2x1 for 5 days. In case the patient experienced AE related to liver injury of grade 3, the dose was reduced to 800 mg on day 1 then 400 mg twice a day. The treatment was discontinued if the patient experienced any adverse event related to liver injury of grade 3 after dose reduction.</p>	<p>Nk=45 Hydroxychloroquine 400 mg twice per day on day 1, then 200 mg twice per day for 7 days</p>	<ul style="list-style-type: none"> - European population was not included (the study was conducted in Oman), - Small sample size, - There're differences in the baseline characteristics in the case of chronic kidney disease, - No comparison between the effectiveness of FAV _ IFN and FAV in monotherapy - Time to viral clearance (predefined as a primary endpoint) was not measured as repeating nasopharyngeal swabs were not done due to limited resources - Exclusion criteria did not include other experimental therapeutic agents such as IL-6R-antagonist, steroids and convalescent plasma, - due to logistical constraints, study was not able to accrue the subjects as laid down by the power analysis 		
	Age (mean) ± SD		56 ± 16	54 ± 15			
	Male (%)		53	64			
	Comorbidities (%)	Diabetes mellitus		33		39	
		Hypertension		38		55	
		Heart disease		13		16	
		Lung disease		4,4		6,8	
		Chronic kidney disease	Stage 1 – eGFR>90			33	16
			Stage 2 – mild CKD			38	73
	Stage 3 – moderate CKD		13	9,1			
	Stage 4 – severe CKD		4,4	0			
	Stage 5 – end stage CKD		11	2,3			
Concomitant treatment (%)	Antibiotic		98	95			
	Tocilizumab		38	32			
	Steroid		76	59			
	Convalescent plasma		64	52			

Khamis 2021

Results

Outcome		Intervention	Control	Statistical significance of differences		
event	follow-up period			Relative parameter (95%CI) / p	Absolute parameter (95%CI)	
Discharge, n (%)	nd	31 (68.9 %)	29 (65.9 %)	p=0,76	-	
SaO2 on discharge (%)		95 (93-96)	94 (93-96)	p=0,32	-	
Length of hospital stay, days (IQR)		7 (3-11)	7 (4-12)	p=0,95	-	
ICU admission rate, n (%)		8 (17.8 %)	8 (18.2 %)	p=0,96	-	
Mortality, n (%)	14 days	6 (13.3 %)	5 (11.4 %)	p=0,78	-	
Inflammatory markers at hospital discharge (n/N)	CRP, mg/dL [69/89]	nd	33 (14-79)	50 (14-130)	p=0,41	-
	Ferritin, mg/L [53/89]		993 (295-1650)	1107 (539-1404)	p=0,97	-
	LDH, U/L [49/89]		366 (338-427)	452 (351-554)	p=0,26	-
	IL-6, pg/mL [26/89]		143 (113-478)	138 (25-742)	p=0,41	-

Author's conclusion: No differences in clinical outcomes were found between favipiravir plus inhaled interferon beta-1b and hydroxychloroquine in adults hospitalized with moderate to severe COVID-19 pneumonia.

AE – zdarzenia niepożądane; nd – no data

Badanie quasi-eksperymentalne

Cai 2020

Cai 2020 to quasi-eksperymentalne, nierandomizowane, otwarte badanie, którego celem jest porównanie wyników klinicznych pacjentów leczonych FAV z leczonymi LPV/RTV.

Do badania włączono 80 pacjentów: 35 w grupie fawipirawiru oraz 45 w grupie LPV/RTV. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do ramion badania była zbliżona

Wyniki wskazują na wyższą skuteczność leczenia FAV w stosunku do LPV/RTV w zakresie punktów końcowych:

- uzyskanie ujemnego wyniku badania PCR (HR=3,434, [95% CI: 1,162;10,148], p=0,026);
- poprawa w badaniu TK - 91% pacjentów z grupy FAV i 62% pacjentów z grupy LPV/RTV w 14 dniu od rozpoczęcia leczenia (OR=6,476 [95% CI: 1,716; 24,44], p=0,004).

Interpretacja wyników powinna przebiegać z uwzględnieniem zidentyfikowanych ograniczeń:

- brak randomizacji;
- brak zaślepienia;
- krótki czas obserwacji;
- ryzyko błędu doboru;
- związek między mianem wirusa a rokowaniem klinicznym nie został dobrze wyjaśniony i opisany.

Badania obserwacyjne

Calik 2020

Badanie Calik 2020 jest obserwacyjnym, jednośrodkowym badaniem prospektywnym oceniającym wczesną hospitalizację w połączeniu z wczesną terapią przeciwwirusową u pacjentów z COVID-19.

Do badania włączono 174 pacjentów z czego analizę odpowiedzi na leczenie przeprowadzono u 165 wypisanych pacjentów.

Pacjentów podzielono na 3 grupy ze względu na przyjmowane leki: 23 w grupie hydroksychlorochiny, 113 w grupie hydroksychlorochina z azytromycyną oraz 32 w grupie przyjmującej FAV (30 przyjmowało hydroksychlorochinę, azytromycynę oraz FAV, 2 pacjentów monoterapię FAV).

Istotnie statystycznie różnice odnotowano w zakresie:

- średniego czasu do ustąpienia gorączki: HQ: 1 dzień (IQR 0-4), HQ+AZ: 1 dzień (IQR 0-11), HQ+AZ+FAV / FAV: 3 dni (0-8) (p < 0,001);
- średniego czasu do poprawy klinicznej: HQ: 1 dzień (IQR 1-6), HQ+AZ: 1.5 dnia (IQR 1-11) HQ+AZ+FAV / FAV: 6 dni (IQR 1-20) (p < 0,001);
- średniego czasu pobytu w szpitalu: HQ: 2 dni (IQR 1-21), HQ+AZ: 4 dni (IQR 1-15), HQ+AZ+FAV / FAV 7.5 dnia (IQR 2-24) (p = 0,001).

Zmarło 4 pacjentów (2,2%) z całej populacji badania (nie podano rozkładu zgonów w grupach).

Interpretacja wyników powinna przebiegać z uwzględnieniem zidentyfikowanych ograniczeń:

- pacjentów nie przydzielano losowo do leczenia, ale przydzielano ich do różnych schematów terapeutycznych według ciężkości przebiegu choroby;
- niska liczebność próby;
- w badaniu nie podano dawek przyjmowanych leków;
- brak dokładnej charakterystyki pacjentów w podgrupach leków.

Strategia wyszukiwania

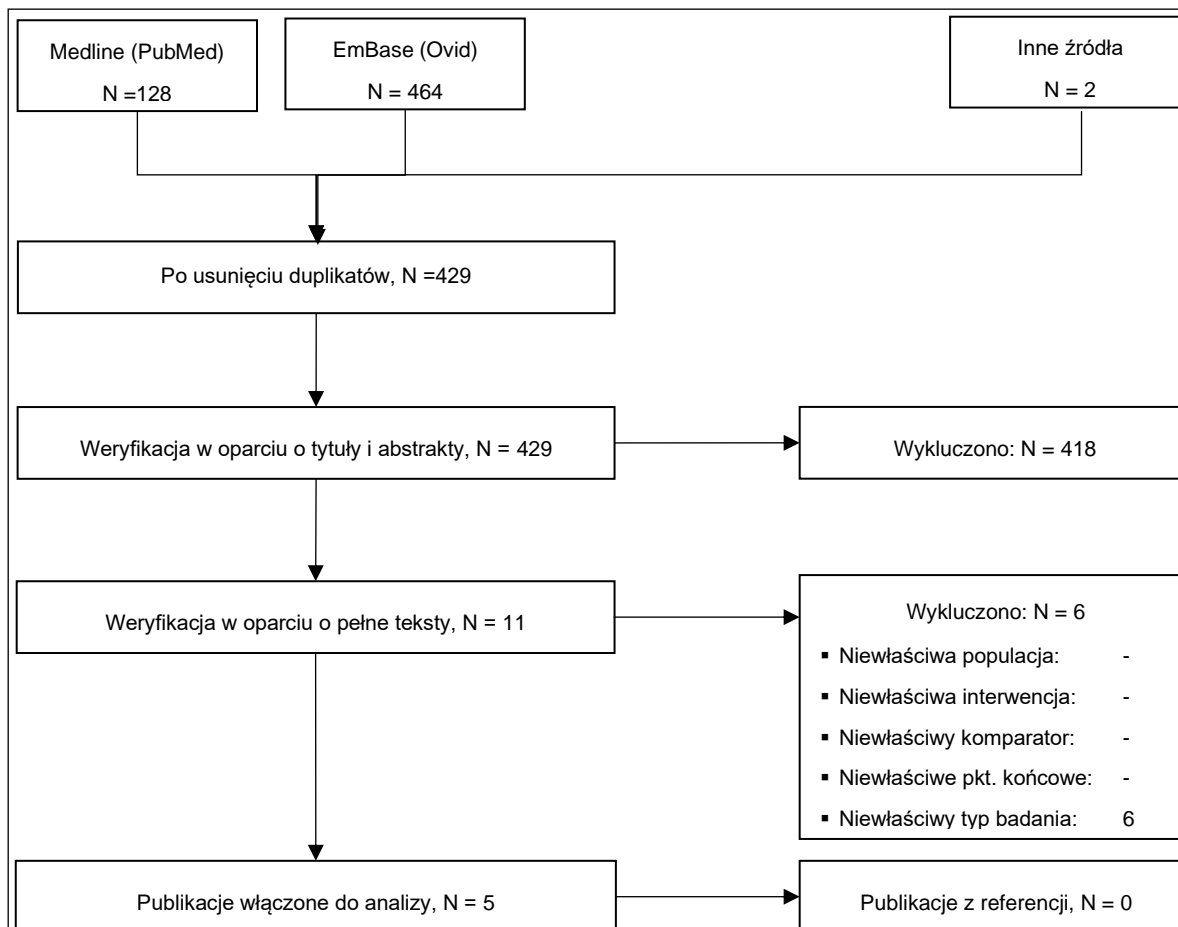
Tabela 21. Medline via pubmed

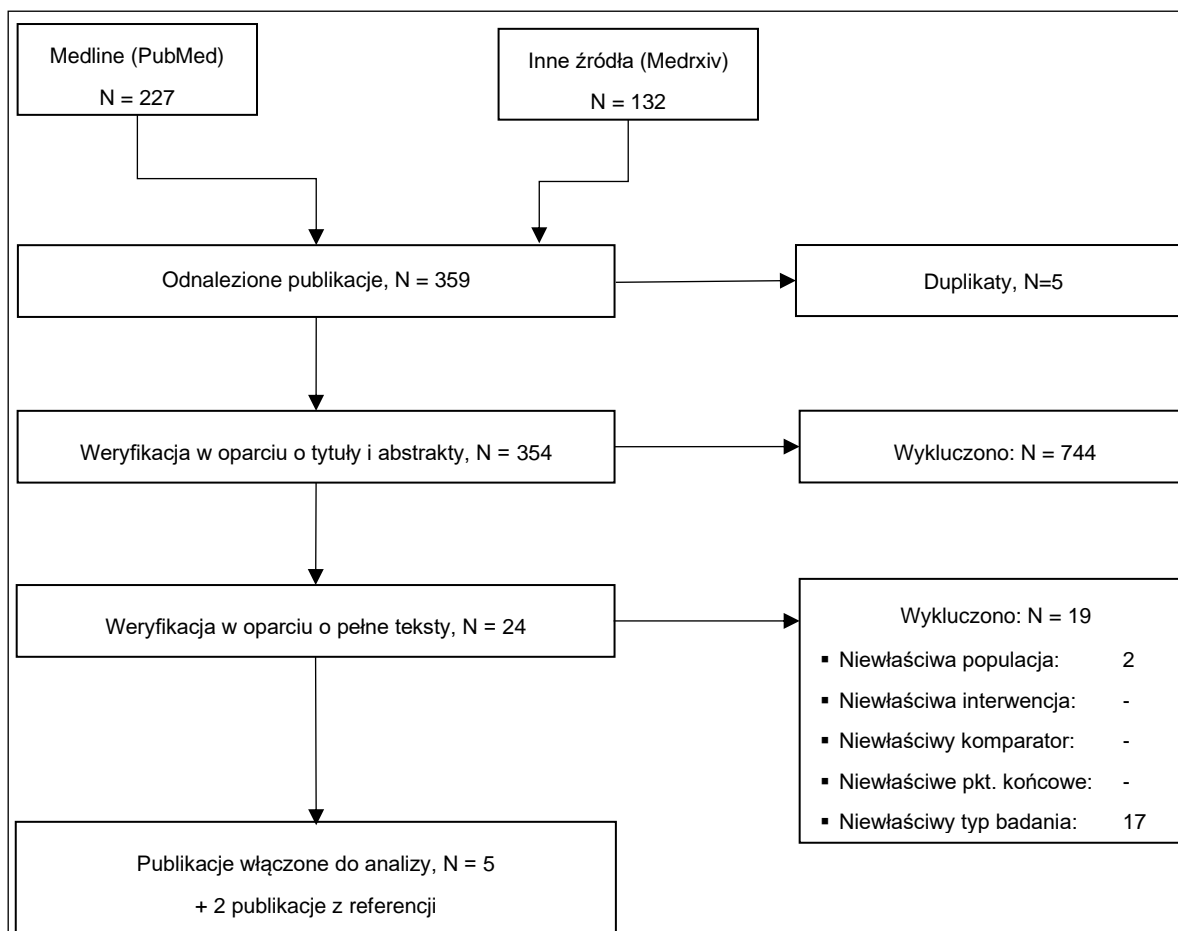
Search number	Query	Results	
		1.09.2022	16.03.2021
3	((COVID 19[Title/Abstract]) OR (((((((("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"" [Supplementary Concept]) OR (2019-nCoV[Title/Abstract])) OR (Wuhan coronavirus[Title/Abstract])) OR (SARS-CoV-2[Title/Abstract])) OR (2019 novel coronavirus[Title/Abstract])) OR (COVID-19 virus[Title/Abstract])) OR (coronavirus disease 2019 virus[Title/Abstract])) OR (COVID19 virus[Title/Abstract])) OR (Wuhan seafood market pneumonia virus[Title/Abstract]))) AND AND (((("favipiravir" [Supplementary Concept]) OR (fawipirawir[Title/Abstract]) OR (T-705[Title/Abstract]) OR (6-fluoro-3-hydroxy-2-pyrazinecarboxamide[Title/Abstract])) OR (Avigan[Title/Abstract]))	128	227
2	((("favipiravir" [Supplementary Concept]) OR (fawipirair[Title/Abstract]) OR (T-705[Title/Abstract]) OR (6-fluoro-3-hydroxy-2-pyrazinecarboxamide[Title/Abstract])) OR (Avigan[Title/Abstract]))	408	252
1	((COVID 19[Title/Abstract]) OR (((((((("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"" [Supplementary Concept]) OR (2019-nCoV[Title/Abstract])) OR (Wuhan coronavirus[Title/Abstract])) OR (SARS-CoV-2[Title/Abstract])) OR (2019 novel coronavirus[Title/Abstract])) OR (COVID-19 virus[Title/Abstract])) OR (coronavirus disease 2019 virus[Title/Abstract])) OR (COVID19 virus[Title/Abstract])) OR (Wuhan seafood market pneumonia virus[Title/Abstract])))	46,496	76,343

Tabela 22. Embase via ovid

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	50434
2. exp fawipirawir/	1121
3. (fawipirawir or T-705 or T 705 or 6-fluoro-3-hydroxy-2-pyrazinecarboxamide or 6 fluoro 3 hydroxy 2 pyrazinecarboxamide or avigan).ab,kw,ti,tn	631
4. 2 or 3	1204
5. 1 and 4	464

Rysunek 2. Diagram selekcji badań (data wyszukiwania 1.09.2020)





Rysunek 3. Diagram selekcji badań (wersja 1.1, data wyszukiwania 16.03.2021)

Tabela 23. Badania wykluczone z opracowania na podstawie pełnego tekstu.

Lp.	Publikacja	Powód wykluczenia
1.	Dirican 2020	Badanie jednoramienne
2.	Hug 2020	Badanie jednoramienne
3.	Rattanaumpawan 2020	Badanie jednoramienne
4.	Alshammari 2020	Przegląd bez metaanalizy
5.	Jomah 2020	Przegląd bez metaanalizy
6.	Pilkington 2020	Przegląd bez metaanalizy

Tabela 24. Badania wyłączone z przeglądu aktualizacyjnego (data)

Lp.	Autor	Tytuł	Przyczyna wykluczenia
1.	Cap 2020	The effect of favipiravir on QTc interval in patients hospitalized with coronavirus disease 2019	Retrospektywne badanie obserwacyjne – dostępne dowody wyższej jakości
2.	Doi 2020	A Prospective, Randomized, Open-Label Trial of Early versus Late Favipiravir Therapy in Hospitalized Patients with COVID-19	Brak grupy kontrolnej; porównanie wczesnej i późnej dawki FAV
3.	Doi 2020	Nafamostat mesylate treatment in combination with favipiravir for patients critically ill with Covid-19: a case series	Typ publikacji – case series

4.	Erdem 2020	Treatment of SARS-cov-2 pneumonia with favipiravir: Early results from the Ege University cohort, Turkey	Retrospektywne badanie obserwacyjne – dostępne dowody wyższej jakości
5.	Fateh 2021	A single-center retrospective cohort study of Covid-19 medications: Remdesivir, Favipiravir, Methylprednisolone, Dexamethasone, and Interferon β 1a and their combinations	Retrospektywne badanie obserwacyjne – dostępne dowody wyższej jakości
6.	Fu 2020	Oral favipiravir for patients with delayed SARS-CoV-2 viral RNA clearance: a case series	Typ publikacji – case series
7.	Guner 2020	Comparing ICU admission rates of mild/moderate COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine, favipiravir, and hydroxychloroquine plus favipiravir	Retrospektywne badanie obserwacyjne – dostępne dowody wyższej jakości
8.	Kocayigit 2020	Observational study of the effects of Favipiravir vs Lopinavir/Ritonavir on clinical outcomes in critically ill patients with COVID-19	Badanie obserwacyjne – dostępne dowody wyższej jakości
9.	Manosuthi 2021	Nasopharyngeal SARS-CoV-2 Viral Load Response among COVID-19 Patients Receiving Favipiravir	Retrospektywne badanie obserwacyjne – dostępne dowody wyższej jakości
10.	Modrak 2020	Detailed disease progression of 213 patients hospitalized with Covid-19 in the Czech Republic: An exploratory analysis	Mała liczba chorych przyjmujących favipirawir (N=9); badanie retrospektywne
11.	Mortaz 2020	Serum cytokine levels of COVID-19 patients after 7 days of treatment with Favipiravir or Kaletra	Badanie obserwacyjne – dostępne dowody wyższej jakości
12.	Rattanaumpawan 2020	Real-world Experience with Favipiravir for Treatment of COVID-19 in Thailand: Results from a Multicenter Observational Study	Retrospektywne badanie obserwacyjne – dostępne dowody wyższej jakości
13.	Szabo 2020	Role of favipiravir in the treatment of adult patients with moderate to severe COVID-19: a single-center, prospective, observational, sequential cohort study from Hungary	Prospektywne badanie obserwacyjne – dostępne dowody wyższej jakości
14.	Takahashi 2020	Case studies of SARS-CoV-2 treated with favipiravir among patients in critical or severe condition	Typ publikacji – case report
15.	Takoi 2020	Favipiravir-induced fever in coronavirus disease 2019: A report of two cases	Typ publikacji – case report
16.	Thammathiwat 2021	A case of successful treatment of severe COVID-19 pneumonia with favipiravir and tocilizumab in post-kidney transplant recipient	Typ publikacji – case report
17.	Wang 2020	Phase 2a, open-label, dose-escalating, multi-center pharmacokinetic study of favipiravir (T-705) in combination with oseltamivir in patients with severe influenza	Badanie dotyczy pacjentów chorych na grypę
18.	Yamamura 2020	Effect of favipiravir and an anti-inflammatory strategy for COVID-19	Niska liczebność populacji (N=13)
19.	Yayla 2020	Characteristics and Management of Children with COVID-19 in Turkey	Analiza retrospektywna, niska liczba pacjentów przyjmujących FAV (n=5), dostępne dowody wyższej jakości

Piśmiennictwo

- ¹ Chen C, Zhang Y, Huang J, et al. Favipirawir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.17.20037432v4>
- ² Ivashchenko A, Dmitriev K, Vostokova N, et al. AVIFAVIR for Treatment of Patients with Moderate COVID-19: Interim Results of a Phase II/III Multicenter Randomized Clinical Trial. <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa1176/5890024>
- ³ Lou Y, Liu L, Qiu Y, Clinical Outcomes and Plasma Concentrations of Baloxavir Marboxil and Favipirawir in COVID-19 Patients: an Exploratory Randomized, Controlled Trial. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S092809872030419X?via%3Dihub>
- ⁴ Cai Q, Yang M, Liu D, et al. Experimental Treatment with Favipirawir for COVID-19: An Open-Label Control Study [published online ahead of print, 2020 Mar 18]. *Engineering (Beijing)*. 2020;10.1016/j.eng.2020.03.007. doi:10.1016/j.eng.2020.03.007
- ⁵ Calik N, Abdullah O, Telli G, et al. Outcome of Non-Critical COVID-19 Patients with Early Hospitalization and Early Antiviral Treatment Outside the ICU. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32718127/>
- ⁶ Udawadia ZF, Singh P, Barkate H, Patil S, Rangwala S, Pendse A, et al. Efficacy and Safety of Favipiravir, an Oral RNA-Dependent RNA Polymerase Inhibitor, in Mild-to-Moderate COVID-19: A Randomized, Comparative, Open-Label, Multicenter, Phase 3 Clinical Trial. *Int J Infect Dis*. 2020;103(Feb):62-71.
- ⁷ Balykova LA, Granovskaya MV, Zaslavskaya KY, Simakina EN, Agaf'ina AS, Ivanova AY, et al. New possibilities for targeted antiviral therapy for COVID-19. Results of a multi center clinical study of the efficacy and safety of using the drug Areplivir. *Infectious diseases: News, Opinions, Training*. 2020;9(3):16-29.
- ⁸ Ruzhentsova T, Chukhliaev P, Khavkina D, Garbuzov A, Oseshnyuk R, Soluyanov T, et al. Phase 3 Trial of Coronavir (Favipiravir) in Patients with Mild to Moderate COVID-19 . SSRN [Internet]. Available from: <https://ssrn.com/abstract=3696907> or <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3696907>.
- ⁹ Dabbous HM, El-Sayed MH, El Assal G, Elghazaly H, Ebeid FF, Sherief AF, et al. A randomized controlled study of favipiravir vs hydroxychloroquine In COVID-19 management: what have we learned so far. 2020 Accessed at 14-10-2020. Available from: <https://assets.researchsquare.com/files/rs-83677/v1/dc911adc-7762-41b9-adfe0613bf7fcaed.pdf>.
- ¹⁰ Dabbous HM, Abd-Elsalam S, El-Sayed MH, Sherief AF, Ebeid FFS, El Ghafar MSA, et al. Efficacy of favipiravir in COVID-19 treatment: a multi-center randomized study. *Archives of virology*. 2021;166(3):949-54.
- ¹¹ Zhao H, Zhu Q, Zhang C, Li J, Wei M, Qin Y, et al. Tocilizumab combined with favipiravir in the treatment of COVID-19: A multicenter trial in a small sample size. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2021;133:110825.
- ¹² Khamis F, Al-Naabi H, Al-Lawati A, Ambusaidi Z, Al-Sharji M, Al-Barwani U, et al. Randomized Controlled Open Label Trial on the Use of Favipiravir Combined with Inhaled Interferon beta-1b in Hospitalized Patients with Moderate to Severe COVID-19 Pneumonia. *International Journal of Infectious Diseases* 2020;Epub ahead of print.(Nov 9):538-43.
- ¹³ EUneHTA, FAWIPIRAWIR FOR THE TREATMENT OF COVID-19, Project ID: RCR 11, ver. 8.0, March 2021 <https://eunetha.eu/rcr11/>
- ¹⁴ Hassanipour S. et al. The efficacy and safety of Favipiravir in treatment of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2021.02.14.21251693>; version posted February 17, 2021.
- ¹⁵ EUneHTA, FAWIPIRAWIR FOR THE TREATMENT OF COVID-19, Project ID: RCR 11