



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Świadczeń Opieki Zdrowotnej

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

Opracowanie analityczne AOTMiT

Wersja 1.0

data ukończenia 7.04.2021 r.

KLUCZOWE INFORMACJE

- Celem opracowania jest ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa koktajlu przeciwciał REGN-COV2 (kasiriwimab + imdewimab; REGEN-COV) u pacjentów z COVID-19. Predefiniowane kryteria włączenia do przeglądu (wersja 1.0, data wyszukiwania: 29.03.2021 r.) spełniły 2 badania:
 - badanie COV-2067 (Weinreich 2020 oraz raport EMA z 25.02.2021 r.) – fazy 1-3, podwójnie zaślepione, z randomizacją, w ramach którego oceniano skuteczność i bezpieczeństwo koktajlu przeciwciał REGN-COV2 w niskiej (2,4 g, po 1,2 g każdego z przeciwciał) oraz wysokiej dawce (8 g, po 4 g każdego z przeciwciał) względem placebo w populacji niehospitalizowanych pacjentów z potwierdzonym COVID-19 z wysokim ryzykiem progresji;
 - badanie Webb 2021 – quasi-eksperymentalne, obserwacyjne badanie kohortowe, w ramach którego oceniano skuteczności stosowania przeciwciał (mAb) – bamłaniwimabu w monoterapii w dawce 700 mg lub kasiriwimab/imdewimab (REGN-COV2) w dawce 1,2 g/1,2 g w populacji pacjentów ambulatoryjnych; w porównywaniu z kohortą kontrolną.
- Wyniki badania COV-2067 (Weinreich 2020) dla 275 pacjentów wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie wizyt medycznych związanych z COVID-19 pomiędzy ramionami badania.
- Wykazano znamienne statystycznie korzyści w zakresie zmiany miana wirusa w 7. dniu w stosunku do wyniku wyjściowego zarówno w populacji ogólnej jak i w subpopulacji pacjentów z wyjściowo ujemnym wynikiem w kierunku przeciwciał w surowicy.
- W ramach raportu EMA z 25.02.2021 r. przedstawiono wyniki badania COV-2067 dla łącznie 799 pacjentów. Wyniki wskazują na znamienne statystycznie różnicę na korzyść REGN-COV2 w zakresie redukcji ryzyka wizyt lekarskich (obejmujących: hospitalizacje, wizyty w izbie przyjęć, pilne wizyty lekarskie lub teleporady/wizyty w gabinecie lekarskim) w populacji ogólnej, w populacji o zwiększonym ryzyku hospitalizacji oraz u osób wyjściowo seronegatywnych.
- Odnotowano znamiennej redukcję miana wirusa do 7. dnia wśród wszystkich pacjentów stosujących REGN-COV2, przy czym największą redukcję miana wirusa zaobserwowano wśród pacjentów z wysoką wiremią wyjściową i wśród pacjentów, którzy byli wyjściowo seronegatywni.
- Badanie obserwacyjne Webb 2021, obejmujące 115 pacjentów stosujących kasiriwimab/imdewimab (REGN-COV2) nie wykazało znamienych statystycznie różnic w zakresie śmiertelności w porównaniu zarówno do kohorty kontrolnej, jak i grupy BAM. Natomiast wykazano istotną statystycznie korzyść stosowania REGN-COV2 względem kohorty kontrolnej w zakresie:
 - złożonego punktu końcowego (wizyty na oddziale ratunkowym lub hospitalizacji w ciągu 14 dni od pozytywnego wyniku testu);
 - wizyty na oddziale ratunkowym;
 - przyjęcia do szpitala.
- Porównanie REGN-COV2 vs BAM nie wykazało znamienych korzyści w zakresie żadnego z ocenianych punktów końcowych (złożonego, wizyty na oddziale ratunkowym, przyjęcia do szpitala, śmiertelności).
- Włączone badania wskazują na zbliżony profil bezpieczeństwa REGN-COV2 oraz placebo.
- Wyniki włączonych do analizy badań wskazują, że wśród niehospitalizowanych pacjentów z COVID-19, leczenie koktajlem REGN-COV2 może wiązać się z korzyścią kliniczną w postaci redukcji wizyt lekarskich oraz miana wirusa (zwłaszcza u pacjentów z wysokim wyjściowym mianem wirusa oraz seronegatywnych).
- 21.11.2020 r. FDA dopuściła do obrotu koktajl przeciwciał REGN-COV2 w procedurze *Emergency Use Authorization* (EUA) w leczeniu łagodnej i umiarkowanej postaci COVID-19 u pacjentów dorosłych oraz pediatrycznych (≥ 12 r.ż., ≥ 40 kg) z dodatnim wynikiem bezpośredniego testu na

obecność wirusa SARS-CoV-2, u których istnieje wysokie ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19. Dotyczy to również osób w wieku ≥ 65 lat lub z ustalonymi przewlekłymi schorzeniami.

- 26.02.2021 r. EMA uznała, że koktajl REGN-COV2 może być stosowany w leczeniu potwierdzonego COVID-19 u pacjentów ≥ 12 r.ż., którzy nie wymagają podania dodatkowego tlenu i u których istnieje wysokie ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19.
- 23.03.2021 r. na stronie internetowej producenta (Regeneron) opublikowano najnowsze wyniki badania fazy 3, w populacji niehospitalizowanych pacjentów z COVID-19 wysokiego ryzyka. Zastosowanie REGN-COV2 wiązało się z istotną statystycznie redukcją ryzyka hospitalizacji lub zgonu o 70% dla dawki 1,2g oraz 71% dla dawki 2,4g w porównaniu z placebo. Opublikowane wyniki wskazują na skuteczność REGN-COV2 w zakresie drugorzędowych punktów końcowych w badaniu fazy 3, w tym czasu trwania objawów. Ponadto, w badaniu fazy 2 wykazano, że zastosowanie nawet najniższych dawek REGN-COV2 (dożylnie: 300 mg; podskórne: 600 mg) powodowało znaczne zmniejszenie miana wirusa w ciągu pierwszych 7 dni badania, porównywalne z wynikami dla dawki 2,4 g i 1,2 g.

1. CEL

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

2. METODYKA

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

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

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

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

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

Tabela 2. Istotność wyniku badania pierwotnego

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

Tabela 3. Poziomy dowodów naukowych¹

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

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

3. WYNIKI PRZEGLĄDU

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

- 2 badanie pierwotne:
 - Weinreich 2020¹ - badanie RCT;
 - Webb 2021² - badanie obserwacyjne.

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

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

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

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

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

Ponadto w raporcie jako badania wspierające wymieniono:

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

23.03.2021 r. na stronie producenta (Regeneron)⁵ opublikowano wyniki fazy 3 badania w populacji 4 567 niehospitalizowanych pacjentów z COVID-19 wysokiego ryzyka. Zastosowanie REGN-COV2

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

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

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

⁵ <https://newsroom.regeneron.com/news-releases/news-release-details/phase-3-trial-shows-regen-covtm-casirivimab-imdevimab-antibody>

wiązało się z istotną statystycznie redukcją ryzyka hospitalizacji lub zgonu o 70% dla dawki 1,2g oraz 71% dla dawki 2,4g w porównaniu z placebo. REGN-COV2 spełnił również wszystkie drugorzędowe punkty końcowe w badaniu fazy 3, w tym zdolność do skrócenia czasu trwania objawów. Ponadto, towarzyszące badanie fazy 2 wykazało, że zastosowanie nawet najniższych dawek REGN-COV2 (dożylnie: 300 mg; podskórne: 600 mg) powodowały znaczne zmniejszenie miana wirusa w ciągu pierwszych 7 dni badania, porównywalne z wynikami dla dawki 2,4 g i 1,2 g.

Tabela 4. Kluczowe wyniki w zakresie skuteczności REGN-COV2 z badania fazy 3.

		REGN-COV2 (1200 mg + 1200 mg)	Placebo	REGN-COV2 (2400 mg + 2400 mg)	Placebo
Zgon	n/N (%)	1/736 (0,1)	5/748 (0,6)	1/1335 (<0,1)	5/1341 (0,3)
	Parametr względny	RR=0,20 (0,02; 1,74)		RR=0,20 (0,02; 1,71)	
	Parametr bezwzględny	-		-	
Hospitalizacja lub zgon	n/N (%)	7/736 (1,0)	24/748 (3,2)	18/1335 (1,3)	62/1341 (4,6)
	Parametr względny	^RR=0,30 (0,13; 0,69)		^RR=0,29 (0,17; 0,48)	
	Parametr bezwzględny	^NNT=44		^NNT=30	
Czas trwania objawów	Mediana (dni)	10	14	10	14
	Różnica median (dni)	4 (p<0.0001)		4 (p<0.0001)	

^Obliczenia własne Agencji.

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono na wszystkich dostępnych danych dotyczących pacjentów do 169. dnia i nie stwierdzono żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa. Odnotowano 1 zgon w grupie 1,2 g (n=827), 1 zgon w grupie 2,4 g (n=1 849) oraz 5 zgonów w grupach placebo (n=1 843).

3.1. Badania pierwotne

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

Tabela 5. Zestawienie włączonych badań pierwotnych dla skuteczności i profilu bezpieczeństwa koktajlu przeciwciał REGN-COV2 w COVID-19

Lp.	Badanie	Ramię badane		Ramię kontrolne	Rodzaje analizowanych punktów końcowych	Poziom wiarygodności
		Dawka	Czas leczenia			
1.	Weinreich 2020	REGN-COV2 (kasirwimab + imdewimab) w dawce 2,4g (niska dawka) oraz 8g (wysoka dawka)*	Pojedyncze wstrzyknięcie	Placebo	średnia ważona czasem zmiana miana wirusa (wyrażona w log ₁₀ kopii/ml) do 7. dnia (od wyniku wyjściowego – <i>baseline</i> w dniu 1.) mierzona w ilościowym RT-PCR; odsetek pacjentów, wymagający co najmniej jednej wizyty medycznej związanej z COVID-19 do dnia 29. w populacji ogólnej oraz subpopulacjach ze względu na wyjściowy wynik pod kątem przeciwciał w surowicy; zdarzenia niepożądane	C
2.	Webb 2021	REGN-COV2 (kasirwimab + imdewimab) w dawce po 1200mg*	Pojedyncze wstrzyknięcie	Brak leczenia	Złożony punkt końcowy – przyjęcie na oddział ratunkowy lub hospitalizacja; wizyta na oddziale ratunkowym; śmiertelność; przyjęcie do szpitala; zdarzenia niepożądane związane z infuzją; zdarzenia niepożądane związane z infuzją	E

* Każde z przeciwciał wchodzących w skład REGN-COV2 - kasirwimab i imdewimab, było podawane w równych dawkach. RT-PCR – reakcja łańcuchowa polimerazy z odwrotną transkrypcją (ang. *reverse-transcriptase-polymerase-chain-reaction*)

3.1.1. Badania z randomizacją

Weinreich 2020

Badanie Weinreich 2020 (COV-2067) stanowi podwójnie zaślepioną, randomizowaną, wieloośrodkową próbę kliniczną fazy 1-3 porównującą skuteczność i bezpieczeństwo koktajlu przeciwciał REGN-COV2 (kasirwimab + imdewimab) z placebo. Każde z dwóch przeciwciał wchodzących w skład REGN-COV2 było podawane w równych dawkach. Populację badania stanowili niehospitalizowani pacjenci z potwierdzonym COVID-19.

Pacjenci zostali losowo przydzieleni (1:1:1) do grupy otrzymującej REGN-COV2 w dawce 2,4g (niska dawka, po 1,2g, n=92), 8g (wysoka dawka, po 4g, n=90) lub placebo (n=93) oraz zostali prospektywnie scharakteryzowani na początku badania pod kątem endogennej odpowiedzi immunologicznej przeciwko SARS-CoV-2 (*serum antibody-positive lub serum antibody-negative*). Wyjściowo 123 pacjentów (45%) wykazywało wynik dodatki, 113 pacjentów (41%) – ujemny, a u 39 pacjentów (14%) wynik pod kątem przeciwciał w surowicy był nieznany. W momencie randomizacji, 30 pacjentów (11%) uzyskało negatywny wynik testu jakościowego RT-PCR przeciwko SARS-CoV-2, a 17 pacjentów (6%) uzyskało wynik pozytywny, jednak nie mieli dostępnych wyników wyjściowych miana wirusa. W związku z powyższym, 228 z 275 pacjentów (83%), którzy zostali poddani randomizacji, stanowiło

zmodyfikowany pełny zestaw do analizy (tj. tych pacjentów, u których potwierdzono obecność SARS-CoV-2-dodatnich metodą RT-PCR na początku badania).

Średnia⁶ ważona czasem zmiana miana wirusa w 7. dniu w stosunku do wyniku wyjściowego w przypadku populacji ogólnej (*modified full analysis set*) w porównaniu z placebo wyniosła:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Szczegółowy opis metodyki i wyników badania zawiera Tabela 7.

EMA 2021

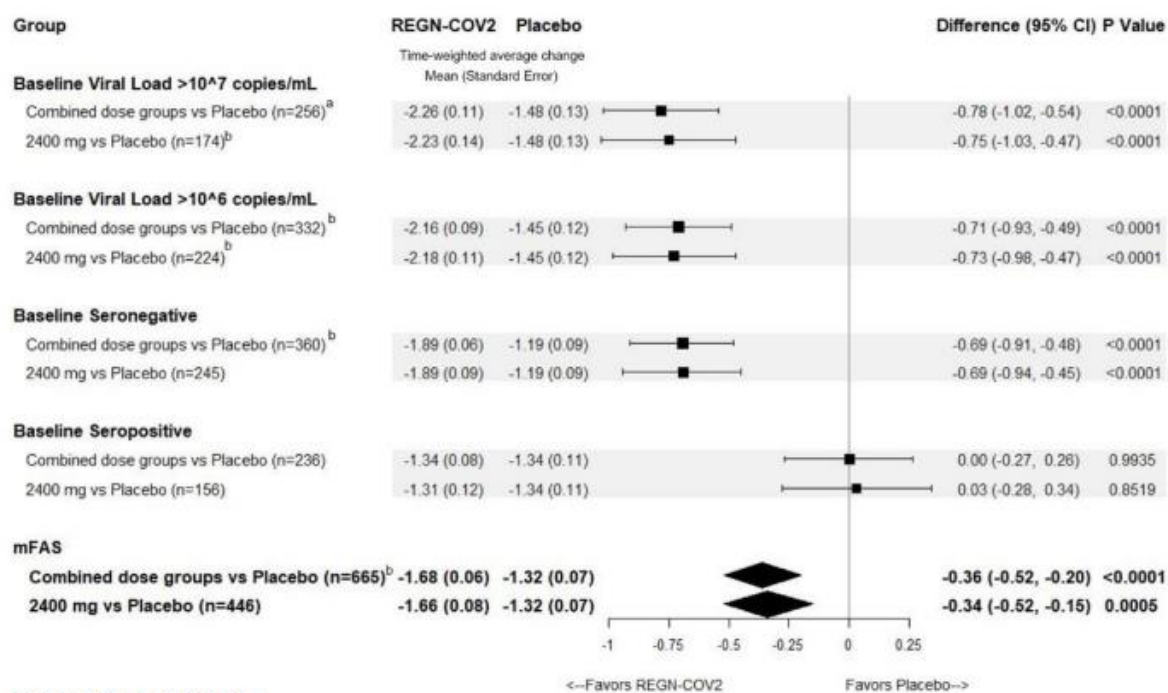
W ramach raportu EMA z 25.02.2021 r.^{3,4} również przedstawiono wyniki badania COV-2067 dla populacji pacjentów niehospitalizowanych.

⁶Średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów (ang. least-squares mean)

Przeanalizowano populację z fazy 1 i 2 badania, obejmującą łącznie 799 pacjentów – 266 pacjentów w grupie REGN-COV2 2,4g, 267 pacjentów w grupie REGN-COV2 8g oraz 266 pacjentów w grupie placebo. Czas trwania badania określono na 28 dni dla każdego pacjenta.

Wstępna analiza opisowa dotycząca wirusologicznych punktów końcowych została przeprowadzona na pierwszych 275 pacjentach (publikacja Weinreich 2020). W celu niezależnej replikacji analiz opisowych przeprowadzonych u pierwszych 275 pacjentów, pierwotne analizy wirusologiczne przeprowadzono u kolejnych 524 pacjentów. Pierwszorzędowe analizy kliniczne przeprowadzono w całej populacji 799 pacjentów.

Stwierdzono znaczącą redukcję miana wirusa do 7. dnia wśród wszystkich pacjentów stosujących REGN-COV2. Największą redukcję wirusii zaobserwowano wśród pacjentów z wysoką wirusią wyjściową ($> 10^6$ lub $> 10^7$ kopii/mL) i wśród pacjentów, którzy byli wyjściowo seronegatywni. (Rysunek 1)



^a Primary Virologic Endpoint

^b Hierarchically Tested Pre-specified Endpoint

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

Rysunek 1. Redukcja w zakresie ważonej czasem zmiany miana wirusa (log10 kopii/ml) w 7 dniu (analiza mFAS).

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

⁷Obliczenia własne Agencji

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

Profil bezpieczeństwa REGN-COV2 jest zbliżony do placebo – nie wykazano znamienych statystycznie różnic w zakresie ocenianych punktów końcowych. Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) wystąpiły u 4 (1,6%) pacjentów w grupie REGN-COV2 2,4 mg, u 2 (0,8%) pacjentów w grupie REGN-COV2 8 mg i u 6 (2,3%) pacjentów w grupie placebo. Żadne z tych zdarzeń nie zostało uznane za związane z leczeniem. Zgłoszone SAEs uznano za wynikające z zaawansowanej i postępującej choroby COVID-19 i (lub) towarzyszących chorób współistniejących. Nie zgłoszono żadnych zdarzeń SAE stopnia 4 oraz nie odnotowano żadnych zgonów. (Tabela 6)

Tabela 6. Posumowanie wyników w zakresie bezpieczeństwa dla REGN-COV2 z badania COV-2067 (EMA).

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

Webb 2021

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

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

Należy zaznaczyć, że publikacja Webb 2021 stanowi pre-print i nie przeszła jeszcze recenzji. W związku z powyższym, wiarygodność badania jest obarczona dużą niepewnością, a wyniki należy rozpatrywać z ostrożnością.

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

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

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

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

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

Szczegółowy opis metodyki i wyników badania zawiera Tabela 8.

3.2. Badania wtórne

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

ANEKS

Tabela 7. Opis metodyki i wyników badania Weinreich 2020

Weinreich 2020								
REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19 (The New England Journal of Medicine, 17.12.2020)								
Methodology	Population		Intervention			Control	Limitations	
Operationally seamless (continual enrollment), multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 1-3 clinical trial Randomization 1:1:1 Duration of the study: 16/06/2020 – 13/08/2020	N=275 Nonhospitalized patients with Covid-19		Ni1=92 (Completed the trial – 88; modified full analysis set**–70)	Ni2=90 (Completed the trial – 80; modified full analysis set**–73)	Ni=182 (Completed the trial – 168; modified full analysis set**–143)	Nc=93 (Completed the trial – 84; modified full analysis set**–78)	<ul style="list-style-type: none"> — interim analysis; — although the analyses according to antibody status were prespecified, no formal hypothesis testing was performed to control type I error; — the analyses according to baseline viral load were <i>post hoc</i>; — the trial is sponsored by Regeneron Pharmaceuticals. 	
	<u>Inclusion criteria:</u> 18 years of age or older and nonhospitalized. All patients had to have a confirmed SARSCoV-2 infection, with a SARS-CoV-2–positive test result received no more than 72 hours before randomization and symptom onset no more than 7 days before randomization.		low dose REGN-COV2 i.v. - <u>2,4g</u> (po 1,2g każdego z przeciwciał)	high dose REGN- COV2 i.v. – <u>8,0g</u> (po 4g każdego z przeciwciał)	REGN-COV2 i.v. combined	Placebo i.v.		
	<u>Exclusion criteria:</u> Admission to a hospital prior to randomization, or hospitalization at randomization due to Covid-19; participation in a clinical research study evaluating Covid19 convalescent plasma, monoclonal antibodies against SARS-CoV-2, or IVIG, within 3 months or less than 5 half-lives of the investigational product (whichever is longer) prior to the screening visit; prior, current, or planned future use of any of the following treatments: Covid-19 convalescent plasma, mAbs against SARS-CoV-2, IVIG (any indication), systemic corticosteroids (any indication), or Covid-19 Emergency Use Authorization approved treatments, where prior use is defined as the past 30 days or less than 5 half-lives of the investigational product (whichever is longer) from screening; pregnant or breastfeeding women.							
	Median age (IQR) — yr		43,0 (33,5; 51,0)	44,0 (36,0; 53,0)	43,0 (35,0; 52,0)	45,0 (34,0; 54,0)		
	Male sex — n (%)		46 (50)	38 (42)	84 (46)	50 (54)		
	Body-mass index		30,39±6,578	30,63±7,216	30,51±6,874	29,73±7,149		
	Positive baseline qualitative RT-PCR — n (%)		73 (79)	74 (82)	147 (81)	81 (87)		
	Baseline serum antibody status — n (%)		Negative	41 (45)	39 (43)	80 (44)		33 (35)
			Positive	37 (40)	39 (43)	76 (42)		47 (51)
			Unknown	14 (15)	12 (13)	26 (14)		13 (14)
Median time from symptom onset to randomization (range) – days		3,5 (0; 7)	3,0 (0; 8)	3,0 (0; 8)	3,0 (0; 8)			
At least one risk factor for hospitalization — n (%)*		57 (62)	61 (68)	118 (65)	58 (62)			
Results								
Outcome		Intervention			Control (PLB)	Statistical significance of differences		
event	follow-up period	REGN-COV2 2,4g	REGN-COV2 8,0g	REGN-COV2 combined		relative parameter (95% CI)	absolute parameter (95% CI)	
Time-weighted average change in viral load from baseline -	Modified full analysis set**	7 days	-1,60±0,14 (-1,87; -1,32)	-1,90 ±0,14 (-2,18; -1,62)	-1,74±0,11 (-1,95; -1,53)	-1,34±0,13 (-1,60; -1,08)	-	<u>2,4g vs PLB:</u> -0,25±0,18 (-0,60; 0,10)

Weinreich 2020

REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19 (The New England Journal of Medicine, 17.12.2020)

Least-squares mean change — log10 copies/ml (95% CI)	Baseline serum antibody status: negative		-1,89±0,18 (-2,24; -1,53)	-1,96±0,18 (-2,33; -1,60)	-1,94±0,13 (-2,20; -1,67)	-1,37±0,20 (-1,76; -0,98)	-	8g vs PLB: -0,56±0,18 (-0,91; -0,21)	
							-	combined vs PLB: -0,41±0,15 (-0,71; -0,10)	
							-	2,4g vs PLB: -0,52±0,26 (-1,04; 0,00)	
							-	8g vs PLB: -0,60±0,26 (-1,12; -0,08)	
							-	combined vs PLB: -0,56±0,23 (-1,02; -0,11)	
							-	2,4g vs PLB: 0,00±0,24 (-0,48; 0,49)	
	Baseline serum antibody status: positive		-1,24±0,19 (-1,61; -0,86)	-1,63±0,20 (-2,03; -1,24)	-1,45±0,13 (-1,71; -1,18)	-1,24±0,16 (-1,55; -0,93)	-	8g vs PLB: -0,39±0,25 (-0,89; 0,11)	
							-	combined vs PLB: -0,21±0,20 (-0,62; 0,20)	
							-	2,4g vs PLB: 0,54±0,84 (-1,20; 2,28)	
							-	8g vs PLB: -0,49±0,86 (-2,27; 1,30)	
							-	combined vs PLB: 0,06±0,76 (-1,51; 1,63)	
							-	2,4g vs PLB: 0,00±0,24 (-0,48; 0,49)	
Baseline serum antibody status: unknown		-0,95±0,56 (-2,12; 0,22)	-1,98±0,60 (-3,22; -0,73)	-1,43±0,44 (-2,34; -0,51)	-1,49±0,63 (-2,79; -0,19)	-	8g vs PLB: -0,49±0,86 (-2,27; 1,30)		
						-	combined vs PLB: 0,06±0,76 (-1,51; 1,63)		
						-	2,4g vs PLB: 0,54±0,84 (-1,20; 2,28)		
						-	8g vs PLB: -0,49±0,86 (-2,27; 1,30)		
						-	combined vs PLB: 0,06±0,76 (-1,51; 1,63)		
						-	2,4g vs PLB: 0,00±0,24 (-0,48; 0,49)		
At least one Covid-19–related, medically attended visit, n/N (%)	Full analysis set	29 days	3/92 (3)	3/90 (3)	6/182 (3)	6/93 (6)	2,4g vs PLB: ^RR=0,50 (0,13; 1,96)	2,4g vs PLB: -3 (-18; 11)	
							8g vs PLB: ^RR=0,51 (0,13; 2,00)	8g vs PLB: -1 (-18; 11)	
							combined vs PLB: ^RR=0,51 (0,13; 2,00)	combined vs PLB: -3 (-16; 9)	
	Baseline serum antibody status: negative		2/41 (5)	3/39 (8)	5/80 (6)	5/33 (15)	2,4g vs PLB: ^RR=0,32 (0,07; 1,55)	2,4g vs PLB: -10 (-32; 13)	
							8g vs PLB: ^RR=0,51 (0,13; 1,97)	8g vs PLB: -8 (-30; 16)	
							combined vs PLB: ^RR=0,41 (0,18; 1,33)	combined vs PLB: -9 (-29; 11)	
	Baseline serum antibody status: positive		1/37 (3)	0	1/76 (1)	1/47 (2)	2,4g vs PLB: ^RR=1,27 (0,08; 19,6)	2,4g vs PLB: 1 (-21; 22)	
							8g vs PLB: ^RR=0,40 (0,01; 9,55)	8g vs PLB: -2 (-23; 13)	
							combined vs PLB: ^RR=0,61 (0,04; 9,65)	combined vs PLB: -1 (-19; 17)	
	Baseline serum antibody status: unknown		0	0	0	0	-	-	
	Any serious adverse event, n/N (%)		nd	1/88 (1)	0/88 (0)	1/176 (1)	2/93 (2)	2,4g vs PLB:	-

Weinreich 2020

REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19 (The New England Journal of Medicine, 17.12.2020)

						\wedge RR=0,52 (0,05; 5,75)		
						8g vs PLB: \wedge RR=0,21 (0,01; 4,33)	-	
						combined vs PLB: \wedge RR=0,26 (0,02; 2,88)	-	
Any adverse event of special interest***, n/N (%)		0/88 (0)	2/88 (2)	2/176 (1)	2/93 (2)	2,4g vs PLB: \wedge RR=0,21 (0,01; 4,33)	-	
						8g vs PLB: \wedge RR=1,05 (0,15; 7,34)	-	
						combined vs PLB: \wedge RR=0,52 (0,08; 3,69)	-	
Grade \geq 2 infusion-related reaction	4 days	0/88 (0)	2/88 (2)	2/176 (1)	1/93 (1)	2,4g vs PLB: \wedge RR= 0,35 (0,01; 8,53)	-	
						8g vs PLB: \wedge RR=2,11 (0,20; 22,9)	-	
						combined vs PLB: \wedge RR= 1,05 (0,1; 11,5)	-	
Grade \geq 2 hypersensitivity reaction	29 days	0/88 (0)	1/88 (1)	1/176 (1)	2/93 (2)	2,4g vs PLB: \wedge RR=0,21 (0,01; 4,33)	-	
						8g vs PLB: \wedge RR=0,52 (0,05; 5,73)	-	
						combined vs PLB: \wedge RR=0,26 (0,02; 2,88)	-	
Adverse events that occurred or worsened during the observation period, n/N (%)	Grade 3 or 4 event	nd	1/88 (1)	0	1/176 (1)	1/93 (1)	2,4g vs PLB: \wedge RR=1,05 (0,07; 16,64)	-
							8g vs PLB: \wedge RR= 0,35 (0,01; 8,53)	-
							combined vs PLB: \wedge RR=0,52 (0,03; 8,35)	-
	Event that led; death	0	0	0	0	-	-	
	Event that led; withdrawal from the trial	0	0	0	0	-	-	
	Event that led; infusion interruption	0	1/88 (1)	1/176 (1)	1/93 (1)	2,4g vs PLB: \wedge RR= 0,35 (0,01; 8,53)	-	
						8g vs PLB: \wedge RR=1,05 (0,07; 16,64)	-	
combined vs PLB: \wedge RR=0,52 (0,03; 8,35)						-		

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

* Risk factors for hospitalization include an age of more than 50 years, obesity, cardiovascular disease (including hypertension), chronic lung disease (including asthma), chronic metabolic disease (including diabetes), chronic kidney disease (including receipt of dialysis), chronic liver disease, and immunocompromise (immunosuppression or receipt of immunosuppressants); ** The modified full analysis set excluded patients who tested negative for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) by qualitative reverse-transcriptase polymerase chain reaction at baseline; **** Events were grade 2 or higher hypersensitivity reactions or infusion-related reactions. ^ Agency's own calculations

IVIg - intravenous immunoglobulin; mAb – monoclonal antibody; nd – no data

Tabela 8. Opis metodyki i wyników badania Webb 2021

Webb 2021								
Real-World Effectiveness and Tolerability of Monoclonal Antibodies for Ambulatory Patients with Early COVID-19 (MedRxiv, 17.03.2021)								
Methodology	Population		Intervention			Control	Limitations	
Quasi-experimental observational cohort study Treatment period: 28/11/2020 – 28/01/2021 Follow-up period: at least 14 days from the time of testing	N=6 130 high-risk adult outpatients with symptomatic, laboratory-confirmed COVID-19 within 7 days of symptom onset		Ni=594 Monoclonal antibodies (MAb): bamlanivimab or casivimab+ imdevimab	Ni1=476 Bamlanivimab (BAM): 700 mg, single i.v.	Ni2=115 Casivimab+ imdevimab (REGN-COV2): casirivimab 1,2g + imdevimab 1,2g, single i.v.	Nc=5 536 non-treated contemporaneous controls	<ul style="list-style-type: none"> – Quasi-experimental observational type of study; – An analysis compared effectiveness of casirivimab/imdevimab and bamlanivimab was exploratory; – Sample size was not sufficiently powered to detect rare adverse events or to make conclusions regarding comparative effectiveness between agents. – No measurements of concomitant prescription such as corticosteroids; – Some patients may have been admitted to an emergency department or hospital outside of authors system, resulting in outcome misclassification. 	
	<u>Inclusion criteria:</u> ambulatory adult patients with positive COVID-19 tests; who would have been screened for MAb eligibility based on a risk prediction score of at least 7.5 points, calculated using the same electronic method applied in the actual patient identification process; <u>Exclusion criteria:</u> patients who were either admitted at the time of COVID-19 testing or within 72 hours following testing.							
	Median age (SD) – yr		65 (13)	65 (13)	66 (15)	62 (15)		
	Female – n (%)		240 (40.4)	186 (38.8)	54 (47.0)	2 531 (45.7)		
	Race – n (%)	White	548 (92.3)	548 (92.3)	108 (93.9)	4 787 (86.5)		
		Native Hawaiian or Pacific Islander	15 (2.5)	14 (2.9)	1 (0.9)	170 (3.1)		
		Asian	5 (0.8)	4 (0.8)	1 (0.9)	89 (1.6)		
		Black or African American	4 (0.7)	3 (0.6)	1 (0.9)	62 (1.1)		
	Comorbidities	Total Comorbidities – median (IQR)	5 (3–6)	5 (3–6)	4 (3–5)	4 (3–5)		
		Hypertension – n (%)	537 (90.4)	435 (90.8)	102 (88.7)	4 392 (79.3)		
Obesity* – n (%)		397 (66.8)	335 (69.9)	62 (53.9)	3 416 (61.7)			
Diabetes mellitus – n (%)		390 (65.7)	317 (66.2)	73 (63.5)	2 656 (48.0)			
Chronic pulmonary disease – n (%)		347 (58.4)	282 (58.9)	65 (56.5)	2 928 (52.9)			
Results								
Outcome		Intervention			Control	Statistical significance of differences		
event	follow-up period (days)	MAB	BAM	REGN-COV2		relative parameter RR (95% CI)	absolute parameter NNT (95% CI)	
Emergency Department visit – n/N (%)	14	71/594 (12.0)	62/479 (12.9)	9/115 (7.8)	944/5 536 (17.1)	REGN-COV2 vs control: \wedge 0.45 (0.24; 0.86)	\wedge 11 (6; 43)	
						REGN-COV2 vs BAM: \wedge 0.60 (0.31; 1.18)	-	
Hospital admission – n/N (%)	14	23/594 (3.9)	22/479 (4.6)	1/115 (0.9)	538/5 536 (9.7)	REGN-COV2 vs control: \wedge 0.09 (0.01; 0.63)	\wedge 11 (7; 29)	
						REGN-COV2 vs BAM: \wedge 0.19 (0.03; 1.39)	-	

Webb 2021

Real-World Effectiveness and Tolerability of Monoclonal Antibodies for Ambulatory Patients with Early COVID-19 (MedRxiv, 17.03.2021)

Mortality – n/N (%)	14	1/594 (0.2)	1/479 (0.2)	0/115 (0)	57/5 536 (1.0)	REGN-COV2 vs control: ^0.42 (0.03; 6.68)	-
						REGN-COV2 vs BAM: ^1.38 (0.06; 33,64)	-
Composite outcome (subsequent emergency department visit or hospitalization) – n/N (%)	14	75/594 (12.6)	65/479 (13.6)	10/115 (8.7)	1018/5 536 (18.4)	REGN-COV2 vs control: ^0.47 (0.26; 0.86)	^10 (6; 39)
						REGN-COV2 vs BAM: ^0.64 (0.34; 1.21)	-
						#REGN-COV2 vs BAM: OR: 0.52 (0.17; 1.63)	-
Infusion-associated Adverse Events – n/N (%)	Any	7/594 (1.2)	6/479 (1.3)	1/115 (0.9)	ND	REGN-COV2 vs BAM: ^0.69 (0.08; 5.71)	-
	Mild	5/594 (0.8)	4/479 (0.8)	1/115 (0.9)	ND	REGN-COV2 vs BAM: ^1.04 (0.12; 9.23)	-
	Severe**	2/594 (0.3)***	2/479 (0.4)	0/115 (0)	ND	REGN-COV2 vs BAM: ^0.83 (0.04; 17.12)	-

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

* Body Mass Index ≥ 30 ;

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

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

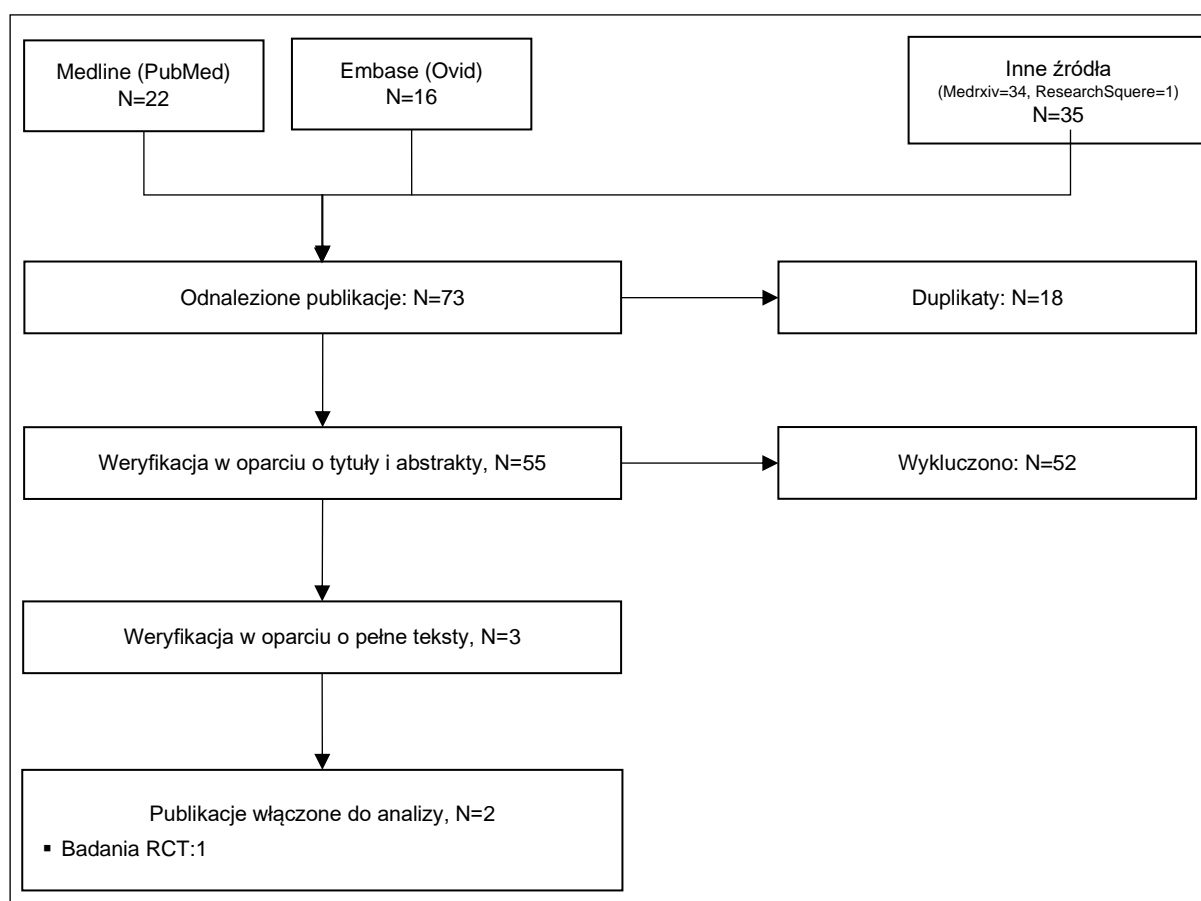
^Agency's own calculations;

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

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

Tabela 9. Strategie wyszukiwania w PubMed i Embase

Bazy informacji medycznej	Wyniki
Pubmed	29.03.2021
1. "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2" OR "2019-nCoV-2" OR "Wuhan coronavirus" OR "SARS-CoV-2" OR "2019 novel coronavirus" OR "COVID-19 virus" OR "coronavirus disease 2019" OR "COVID19" OR "Wuhan seafood market pneumonia virus" OR "COVID-19" OR "COVID 19"	115 242
2. (casirivimab OR "REGN10933") AND (imdevimab OR "REGN10987") OR "REGN-COV2" OR "REGEN-COV"	22
3. 1 AND 2, Filters: English, Polish	22
Embase	29.03.2021
1. (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 or 2019-nCoV-2 or Wuhan coronavirus or SARS-CoV-2 or 2019 novel coronavirus or COVID-19 virus or coronavirus disease 2019 or COVID19 or Wuhan seafood market pneumonia virus or COVID-19 or COVID 19).ab,kw,ti.	110 849
2. (((casirivimab or "REGN10933") and (imdevimab or "REGN10987")) or "REGN-COV2" or "REGEN-COV").ab,kw,ti.	17
3. 1 and 2, Filters: English, Polish	16



Rysunek 2. Proces selekcji doniesień, zgodnie z zaleceniami PRISMA (data wyszukiwania: 29.03.2021)

Tabela 10. Badania pierwotne włączone do przeglądu Agencji

L.p.	Badanie	Tytuł
Włączone badania pierwotne		
1.	Weinreich 2020	REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19
2.	Webb 2021	Real-World Effectiveness and Tolerability of Monoclonal Antibodies for Ambulatory Patients with Early COVID-19

Tabela 11. Badania pierwotne wykluczone z przeglądu Agencji

L.p.	Badanie	Tytuł	Przyczyna wykluczenia
1.	Dhand 2021	Bamlanivimab for treatment of COVID-19 in solid organ transplant recipients: Early single-center experience	Seria przypadków; dostępne dowody wyższej jakości

Piśmiennictwo

1. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, et al. REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021 Jan 21;384(3):238-251. doi: 10.1056/NEJMoa2035002. Epub 2020 Dec 17. PMID: 33332778; PMCID: PMC7781102.
2. Webb B.J., Buckel W., Vento T. et al. Real-World Effectiveness and Tolerability of Monoclonal Antibodies for Ambulatory Patients with Early COVID-19. *medRxiv* 2021.03.15.21253646; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.03.15.21253646>
3. EMA, Assessment report: Regeneron Ireland DAC use of casirivimab and imdevimab for the treatment of COVID-19; online: www.ema.europa.eu/en/documents/referral/regn-cov2-antibody-combination-casirivimab/imdevimab-covid19-article-53-procedure-assessment-report_en.pdf
4. EMA, CONDITIONS OF USE, CONDITIONS FOR DISTRIBUTION, PATIENTS TARGETED AND CONDITIONS FOR SAFETY MONITORING ADRESSED TO MEMBER STATES, online: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/regn-cov2-antibody-combination-casirivimab/imdevimab-covid19-article-53-procedure-conditions-use-conditions-distribution-patients-targeted_en.pdf