



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Świadczeń Opieki Zdrowotnej

**Przegląd doniesień naukowych dla regdanwimabu (CT-P59)
w leczeniu COVID-19**

Opracowanie analityczne AOTMiT

Wersja 1.0

data ukończenia 06.04.2021 r.

KLUCZOWE INFORMACJE

- Celem opracowania jest ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa regdanwimabu u pacjentów z COVID-19. Predefiniowane kryteria włączenia do przeglądu spełniło jedno badanie (Eom 2021) fazy 2/3, podwójnie zaślepione, z randomizacją. W ramach badania oceniano skuteczność i bezpieczeństwo regdanwimabu w dwóch dawkach – 40 mg/kg (REG40) i 80 mg/kg (REG80) względem placebo.
- W badaniu uczestniczyli pacjenci leczeni ambulatoryjnie, z łagodną lub umiarkowaną postacią COVID-19. W publikacji Eom 2021 przedstawiono wyniki z pierwszego okresu badania (do 28. dnia).
- Nie wykazano istotnych statystycznie różnic (dla porównania REG40 i REG80 vs PLB) w zakresie redukcji ryzyka hospitalizacji, konieczności podania dodatkowego tlenu, wentylacji mechanicznej oraz terapii ratunkowej. W badaniu nie odnotowano żadnego zgonu.
- W zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego w postaci wyzdrowienia klinicznego do 14. dnia wykazano znamienne statystycznie korzyść zarówno w grupie REG40, jak i REG80 względem placebo. Korzyści dla obu grup wykazano również w ramach wyzdrowienia klinicznego do dnia 28., natomiast w zakresie tego punktu końcowego do dnia 7. znamienne korzyść odnotowano jedynie w grupie regdanwimabu w dawce 40 mg/kg. Ponadto, wykonano analizy dla subpopulacji pacjentów ze względu na postać choroby w zakresie wyzdrowienia klinicznego do dnia 14., w których wykazano znamienne statystycznie korzyść REG80 względem PLB w subpopulacji pacjentów z łagodną postacią COVID-19 oraz REG40 względem PLB w subpopulacji pacjentów z umiarkowaną postacią COVID-19. W ramach analizy dla pacjentów z umiarkowaną postacią COVID-19 oraz w wieku ≥ 50 lat nie wykazano istotnych różnic.
- W badaniu uzyskano znamienne statystycznie korzyść w ramach konwersji do ujemnego wyniku RT-qPCR jedynie w grupie regdanwimabu w dawce 40 mg/kg względem placebo. Korzyść potwierdzały również wyniki analizy *post-hoc* przy uwzględnieniu prognozy miana dla wyniku ujemnego 3 \log_{10} kopii/ml oraz 4 \log_{10} kopii/ml.
- Profil bezpieczeństwa dla badanych dawek regdanwimabu (40 i 80 mg/kg) oraz placebo jest zbliżony – rozkład częstości TEAE był podobny we wszystkich grupach badanych. Nie wykazano znamienych statystycznie różnic w zakresie parametrów bezpieczeństwa.
- Biorąc pod uwagę ograniczoną liczbę dowodów naukowych (1 RCT) oraz ich ograniczenia (publikacja w formie *pre-print*, brak recenzji), wnioskowanie o efektywności regdanwimabu w leczeniu pacjentów ambulatoryjnych z COVID-19 obarczone jest wysoką niepewnością, a wyniki należy rozpatrywać z dużą ostrożnością.
- Regdanwimab uzyskał warunkowe dopuszczenie do obrotu na terenie Korei Południowej (5.02.2021 r.) w leczeniu dorosłych pacjentów w wieku ≥ 60 lat lub z co najmniej jedną chorobą współistniejącą (sercowo-naczyniowa, przewlekła choroba układu oddechowego, cukrzyca, wysokie ciśnienie krwi) z łagodnymi objawami COVID-19, oraz dorosłych pacjentów z umiarkowanymi objawami COVID-19.
- CHMP rozpoczął przegląd etapowy (*Rolling Review*) dowodów dla regdanwimabu w zakresie leczenia pacjentów z potwierdzonym COVID-19, którzy nie wymagają dodatkowej tlenoterapii oraz są w grupie wysokiego ryzyka progresji do ciężkiej postaci COVID-19 i/lub hospitalizacji (24.02.2021 r.).
- CHMP zakończył przegląd (uzupełniający do etapowego) w zakresie stosowania regdanwimabu (CT-P59) w leczeniu pacjentów z COVID-19. EMA uznała, że regdanwimab może być stosowany w leczeniu potwierdzonego COVID-19 u dorosłych pacjentów, którzy nie wymagają podania dodatkowego tlenu i u których istnieje wysokie ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19 (26.03.2021 r.).

1. CEL

Celem opracowania jest ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa regdanwimabu (REG) stosowanego u pacjentów z COVID-19 (ocena w zakresie ryzyka zgonu oraz innych punktów końcowych, analizowanych w badaniach pierwotnych zidentyfikowanych w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego, wraz z oceną istotności wyniku oraz poziomu wiarygodności dowodów naukowych).

2. METODYKA

Przeprowadzono przegląd systematyczny baz informacji medycznej – PubMed, EMBASE (data wyszukiwania 24.03.2021 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 regdanwimabu.

	Kryteria włączenia i wykluczenia
Populacja	Pacjenci z COVID-19 (populacja główna lub subpopulacja pacjentów)
Interwencja	Regdanwimab (CT-P59)
Komparator	Inne postępowanie terapeutyczne / zachowawcze / opieka standardowa
Punkt końcowy	Nie zdefiniowano – wszystkie zdefiniowane w protokołach punkty końcowe dla oceny skuteczności i profilu bezpieczeństwa
Rodzaj badań	<ul style="list-style-type: none">• Badania eksperymentalne z grupą kontrolną lub badania eksperymentalne jednoramienne;• Badania obserwacyjne z grupą kontrolną: prospective lub retrospective;• Badania obserwacyjne opisowe (<i>case studies, case series</i>) w przypadku braku dowodów naukowych o wyższym poziomie wiarygodności;• Przeglądy systematyczne z metaanalizą; Odnalezione przeglądy systematyczne zweryfikowano w zakresie rodzaju włączonych badań pierwotnych. Badania pierwotne spełniające kryteria włączenia do niniejszego przeglądu systematycznego poddano szczegółowej ekstrakcji danych.

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

Tabela 2. Istotność wyniku badania pierwotnego

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

Tabela 3. Poziomy dowodów naukowych¹

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

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

3. WYNIKI PRZEGLĄDU

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

- 1 badanie pierwotne (RCT): Eom 2021¹.

5.02.2021 r. regdanwimab uzyskał warunkowe dopuszczenie do obrotu na terenie Korei Południowej, wydane przez koreańskie Ministerstwo ds. bezpieczeństwa żywności i leków (ang. *Ministry of Food and Drug Safety*, MFDS), pod warunkiem przedłożenia wyników z badania klinicznego 3 fazy. Produkt leczniczy Regkirona (regdanwimab) został dopuszczony do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów w wieku ≥ 60 lat lub z co najmniej jedną chorobą współistniejącą (sercowo-naczyniowa, przewlekła choroba układu oddechowego, cukrzyca, wysokie ciśnienie krwi) z łagodnymi objawami COVID-19, oraz dorosłych pacjentów z umiarkowanymi objawami COVID-19.^{2,3}

24.02.2021 r. komitet CHMP (ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*) rozpoczął przegląd etapowy dowodów dotyczących regdanwimabu (CT-P59) w leczeniu pacjentów z potwierdzonym COVID-19, którzy nie wymagają dodatkowej tlenoterapii oraz są w grupie wysokiego ryzyka progresji do ciężkiej postaci COVID-19 i/lub hospitalizacji. Decyzję o rozpoczęciu przeglądu etapowego oparto na wstępnych wynikach badania w toku oceniającego zdolność leku do leczenia COVID-19. Przegląd będzie kontynuowany do momentu uzyskania wystarczających dowodów na formalnego wniosku o dopuszczenie do obrotu.^{4,5}

26.03.2021 r. EMA opublikowała informację o zakończeniu przez komitet CHMP przeglądu (uzupełniającego do etapowego) w zakresie stosowania przeciwciała monoklonalnego – regdanwimabu (CT-P59) w leczeniu pacjentów z COVID-19. EMA uznała, że regdanwimab może być stosowany w leczeniu potwierdzonego COVID-19 u dorosłych pacjentów, którzy nie wymagają podania dodatkowego tlenu i u których istnieje wysokie ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19. Rekomendacja EMA została wydana na podstawie wyników z pierwszej części badania w toku.⁶

13.01.2021 r. na stronie producenta regdanwimabu⁷ opublikowano wyniki z analizy przedstawionej w publikacji Eom 2021, przy czym zaprezentowane wyniki odnoszą się dodatkowo do progresji do ciężkiej postaci COVID-19. Zgodne z doniesieniami producenta, u pacjentów leczonych regdanwimabem w dawce 40mg/kg odnotowano zmniejszenie częstości progresji do ciężkiej postaci COVID-19 względem placebo – o 54% u pacjentów o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu oraz o 68% w subpopulacji pacjentów o umiarkowanym nasileniu i ≥ 50 r.ż..

²https://www.mfds.go.kr/eng/brd/m_64/view.do?seq=49&srchFr=&srchTo=&srchWord=&srchTp=&itm_seq_1=0&itm_seq_2=0&multi_itm_seq=0&company_cd=&company_nm=&page=1

³https://www.celltrionhealthcare.com/en-us/board/newsdetail?modify_key=442&pagenumber=1&keyword=&keyword_type=

⁴<https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-starts-rolling-review-celltrion-antibody-regdanvimab-covid-19>

⁵<https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-review-regdanvimab-covid-19-support-national-decisions-early-use>

⁶<https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-issues-advice-use-regdanvimab-treating-covid-19>

⁷https://www.celltrionhealthcare.com/en-us/board/newsdetail?modify_key=433&pagenumber=1&keyword=&keyword_type=

3.1. Badania pierwotne

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

Tabela 4. Zestawienie włączonych badań pierwotnych dla skuteczności i profilu bezpieczeństwa regdanwimabu w COVID-19

Lp.	Badanie	Ramię badane		Ramię kontrolne	Rodzaje analizowanych punktów końcowych	Poziom wiarygodności
		Dawka	Czas leczenia			
1.	Eom 2021	Regdanwimab 40 mg/mg, 80 mg/kg	Pojedyncze wstrzyknięcie	Placebo	I-rzędowe: czas do konwersji do ujemnego wyniku badania wymazu z jamy nosowo-gardłowej na podstawie wyniku RT-qPCR* (próg miana dla wyniku ujemnego: 2,33 log ₁₀ kopii/ml) do dnia 28. i czas do wyzdrowienia klinicznego** (clinical recovery) do dnia 14. II-rzędowe: odsetek pacjentów z objawami klinicznymi wymagającymi hospitalizacji (≥24 godziny opieki ostrej), tlenoterapii (≥24 godziny opieki z podaniem dodatkowego tlenu, z saturacją ≤94% przy oddychaniu powietrzem atmosferycznym przed podaniem) lub zgon z powodu SARSCoV-2 do 28. dnia; odsetek pacjentów z konwersją do ujemnego wyniku RT-qPCR; oraz odsetki pacjentów z przyjęciem do szpitala wymagających podania dodatkowego tlenu, z zastosowaniem wentylacji mechanicznej, wymagających terapii ratunkowej, z przyjęciem na ICU (indywidualne punkty końcowe; każdy z powodu zakażenia SARSCoV-2) lub śmiertelność z każdej przyczyny; zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia;	C

*Pacjenci, którzy mieli ujemne wyniki RT-qPCR w dwóch lub więcej kolejnych punktach czasowych byli uznawani za spełniających kryteria konwersji do ujemnego wyniku badania wymazu z jamy nosowo-gardłowej na podstawie wyniku RT-qPCR (pierwszy z dwóch kolejnych punktów czasowych został przyjęty jako czas do konwersji do ujemnego wyniku RT-qPCR).

**Wyzdrowienie kliniczne definiowano, gdy wszystkie objawy oceniono jako "nieobecne" lub "łagodne" przez ≥24 godziny na podstawie wyników z listy kontrolnej; objawy ocenione jako umiarkowane lub ciężkie w punkcie początkowym musiały być ocenione jako łagodne lub nieobecne w momencie wyzdrowienia, podczas gdy objawy ocenione jako łagodne lub nieobecne w punkcie początkowym musiały być ocenione jako nieobecne w momencie wyzdrowienia.

3.1.1. Badania z randomizacją

Eom 2021

Badanie CT-P59 3.2 (NCT04602000; EudraCT: 2020-003369-20) jest badaniem fazy 2/3, podwójnie zaślepionym, z randomizacją, oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo regdanwimabu w dwóch dawkach – 40 mg/kg (REG40) i 80 mg/kg (REG80) w porównaniu z placebo. Do badania włączono 327 pacjentów leczonych ambulatoryjnie, z łagodną lub umiarkowaną (57,8% pacjentów) postacią COVID-19, zgodnie z klasyfikacją WHO (postać umiarkowana w przypadku obecności zapalenia płuc potwierdzonego radiograficznie; postać łagodna w przypadku braku obecności). Pierwsza część badania składa się z 3 okresów – okresu przesiewowego, okresu leczenia (dzień 1. do 90., wizyta na zakończenie leczenia (EOT, ang. *end of treatment*)) oraz okresu obserwacji (follow-up; wizyta EOT do dnia 180.). Druga część badania ma na celu potwierdzenie wpływu regdanwimabu na objawy kliniczne wymagające hospitalizacji, tlenoterapii lub śmiertelności z powodu zakażenia SARS-CoV-2, jest obecnie w toku.

Pacjenci otrzymywali leczenie w postaci jednorazowej infuzji, trwającej 90 (±15) minut w dniu 1. badania.

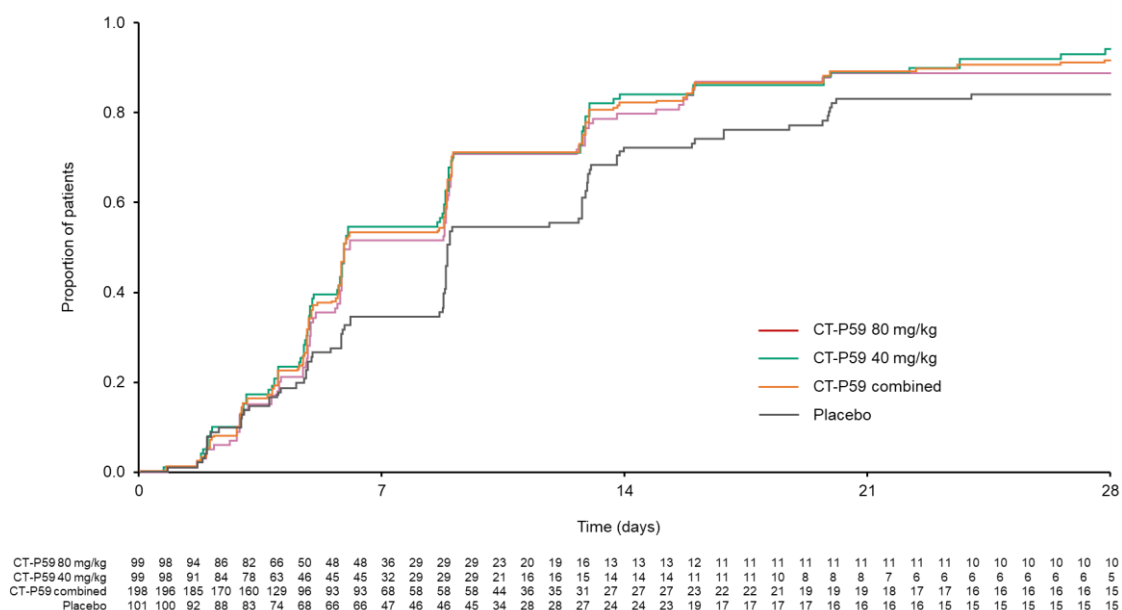
Wyniki przedstawione w niniejszej publikacji (Eom 2021) obejmują pierwszą część badania (raportowane do 28. dnia).

Należy zaznaczyć, że publikacja stanowi pre-print – jest obecnie rozpatrywana przez czasopismo Nature Portfolio Journal i nie przeszła jeszcze recenzji. W związku z powyższym wiarygodność badania jest obciążona dużą niepewnością, a wyniki należy rozpatrywać z ostrożnością.

8 pacjentów (2,4%) dyskontynuowało udziału w badaniu w okresie leczenia – po 3 pacjentów w grupie REG40 i REG80 oraz 2 pacjentów w grupie placebo. Doszło do jednego poważnego odstępstwa od protokołu badania: 1 pacjent zrandomizowany do grupy placebo otrzymał częściowo regdanwimab. Pacjent ten został uznany za leczonego REG w dawce 40 mg/kg i włączony do grupy REG40.

Spośród pacjentów włączonych do badania, 20 pacjentów nie uzyskało potwierdzenia COVID-19 w badaniu RT-qPCR w 1. lub zarówno w 1. i 2. dniu badania, przez co zostali wykluczeni z analizy skuteczności. Ostatecznie do analizy skuteczności włączono 307 pacjentów – 101 w grupie REG40, 103 w grupie REG80 oraz 103 w grupie PLB.

Jednym z pierwszorzędowych punktów końcowych w badaniu był czas do konwersji do ujemnego wyniku RT-qPCR (próg miana dla wyniku ujemnego: 2,33 log₁₀ kopii/ml) do 28. dnia, dla którego mediana wyniosła – 12,8 dnia, 11,9 dnia oraz 12,9 dnia, odpowiednio w grupach REG40, REG80 i PLB. Uzyskano znamiennej statystycznie korzyść w grupie REG40 względem placebo (RR: 1,35; 95% CI: 1,00; 1,81; p<0,05; NNT=12; REG80 vs PLB: 1,22; 95% CI: 0,90; 1,63; p=0,198). W analizach *post-hoc*, przy uwzględnieniu progu miana dla wyniku ujemnego 3 log₁₀ kopii/ml (Rysunek 1) oraz 4 log₁₀ kopii/ml wykazane korzyści dla REG40 względem PLB były jeszcze większe (RR: 3 log₁₀ kopii/ml: 1,60; 95% CI: 1,19; 2,16; 4 log₁₀ kopii/ml: 1,64; 95% CI: 1,21; 2,24).



Rysunek 1. Wykres Kaplana-Meiera dla czasu do konwersji do ujemnego wyniku RT-qPCR przy progu miana dla wyniku ujemnego 3 log₁₀ kopii/ml do 28. dnia.

Drugim punktem końcowym określonym jako pierwszorzędowy był czas do wyzdrowienia klinicznego (*clinical recovery*) do 14. dnia, dla którego mediana wyniosła – 5,4 dnia w grupie REG40, 6,2 dnia w grupie 8,8 dnia w grupie PLB. Wykazano znamiennej statystycznie korzyść w obu grupach interwencji względem placebo (RR: REG40 vs PLB: 1,56; 95% CI: 1,11; 2,20; p=0,01; NNT=7; REG80 vs PLB: 1,43; 95% CI: 1,02; 2,01; p=0,04; NNT=7). Istotne korzyści występowały również w zakresie wyzdrowienia klinicznego do 7 dnia w grupie REG40 względem placebo (RR: 1,48; 95% CI: 1,08; 2,02; NNT=6) oraz wyzdrowienia klinicznego do dnia 28. dla obu grup regdanwimabu względem placebo (RR: REG40 vs PLB: 1,22; 95% CI: 1,06; 1,42; NNT=6; REG80 vs PLB: 1,20; 95% CI: 1,03; 1,40; NNT=7).

W ramach analiz subpopulacji pacjentów ze względu na postać choroby, w zakresie wyzdrowienia klinicznego do dnia 14. wykazano:

- w subpopulacji pacjentów z łagodną postacią COVID-19 – znamiennej statystycznie korzyść w grupie REG80 względem PLB (mediana: 4,4 dnia vs 6,9 dnia; RR: 1,741; 95% CI: 1,06; 2,86),
- w subpopulacji pacjentów z umiarkowaną postacią COVID-19 – istotną statystycznie korzyść w grupie REG40 vs PLB (mediana: 5,7 dnia vs 10,8 dnia; RR: 1,689; 95% CI: 1,06; 2,70),
- w subpopulacji pacjentów z umiarkowaną postacią COVID-19 oraz w wieku ≥ 50 lat – brak znamiennej statystycznie korzyści (RR: REG40 vs PLB: 1,584; 95% CI: 0,86; 2,91; REG80 vs PLB: 1,504; 95% CI: 0,81; 2,78).

W ramach drugorzędowych punktów końcowych oceniano odsetek pacjentów z objawami klinicznymi wymagającymi hospitalizacji lub tlenoterapii z powodu COVID-19, który był około 2-krotnie niższy w grupach interwencji względem placebo, jednak nie wykazano znamiennej statystycznie różnic (REG40: 4,0%, REG80: 4,9%, PLB: 8,7%; RR: REG40 vs PLB: 0,45; 95% CI: 0,14; 1,42; REG80 vs PLB: 0,56; 95% CI: 0,19; 1,60). W analizach dla subpopulacji pacjentów ze względu na postać choroby również nie wykazano znamiennej różnic, przy czym należy zaznaczyć, że jedynie pacjenci z umiarkowaną postacią COVID-19 doświadczali objawów klinicznych wymagających hospitalizacji lub tlenoterapii z powodu COVID-19.

W obu grupach stosujących regdanwimab mniej pacjentów wymagało hospitalizacji, dodatkowego tlenu oraz terapii ratunkowej, jednak różnice nie były istotne statystycznie. Jeden pacjent w grupie REG80 wymagał wentylacji mechanicznej, natomiast żaden pacjent z grup interwencji i kontroli nie wymagał przeniesienia na oddział intensywnej terapii. W badaniu nie odnotowano żadnego zgonu.

W badaniu odnotowano łącznie 182 zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE, ang. *treatment-emergent adverse event*), większość TEAE była stopnia 1. i 2. Rozkład częstości TEAE był zbliżony pomiędzy grupami – 29,5%, 24,5% oraz 30,9% odpowiednio w grupach REG40, REG80 i PLB. TEAE 3 stopnia doznało nieco więcej pacjentów w grupach interwencji niż w grupie placebo, jednak różnice nie były istotne statystycznie (REG40: 4,8%, REG80: 3,6%, PLB: 1,8%). W badaniu nie odnotowano TEAE 4. i 5. stopnia w żadnej z grup. Najczęściej zgłaszanym TEAE była hipertriglicydemia, która wystąpiła u 3 pacjentów w grupie REG40 (2,9%) oraz reakcja związana z infuzją lub hipertriglicydemia – u 2 pacjentów w grupie PLB (1,8%).

W żadnej z grup nie odnotowano zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia prowadzących do dyskontynuacji.

Szczegółowy opis metodyki i wyników badania CT-P59 3.2 zawiera Tabela 5.

3.2. Badania wtórne

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

ANEKS

Tabela 5. Opis metodyki i wyników badania Eom 2021

CT-P59 3.2 (Eom 2021)					
Efficacy and safety of CT-P59 plus standard of care: a phase 2/3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial in outpatients with mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection (ResearchSquare, 15.03.2021)					
Metodyka	Populacja	Interwencja		Kontrola	Ograniczenia
<p>RCT, 2/3 fazy, podwójnie zaślepienie, wielośrodkowe (Korea Południowa, Rumunia, Hiszpania, Stany Zjednoczone)</p> <p>Okres randomizacji pacjentów do badania: 7.10.-18.12.2020</p> <p>Randomizacja: 1:1:1</p> <p>Sponsor: Celltrion</p>	<p>N=327 (zrandomizowani) N=307 (włączeni do analizy skuteczności) Pacjenci z łagodnym lub umiarkowanym COVID-19</p> <p><u>Najważniejsze kryteria włączenia:</u> pacjenci ≥ 18 r.ż.; zdiagnozowani z zakażeniem SARS-CoV-2 podczas badania przesiewowego za pomocą szybkiego testu diagnostycznego SARS-CoV-2 dostarczonego przez sponsora (DiaTrust™, Celltrion) lub RT-PCR; saturacja $>94\%$ przy oddychaniu powietrzem atmosferycznym i niewymagający podania dodatkowego tlenu; ≥ 1 z następujących objawów ≤ 7 dni przed podaniem leku: uczucie gorączki, kaszel, duszność/trudność w oddychaniu, ból gardła, ból ciała lub mięśni, zmęczenie, ból głowy, dreszcze, utrata smaku lub węchu, zatkanie nosa, nudności/wymioty, biegunka; ≥ 1 z następujących objawów ≤ 48 godzin przed podaniem leku: uczucie gorączki, kaszel, duszność/trudność w oddychaniu, ból gardła, ból ciała lub mięśni, zmęczenie, ból głowy; pisemna, świadoma zgoda; pacjenci w wieku rozrodczym - zgoda na stosowanie wysoce skutecznej lub akceptowalnej medycznie metody antykoncepcji podczas trwania badania i przez 6 mies. po przerwaniu badania.</p> <p><u>Najważniejsze kryteria wykluczenia:</u> ciężki stan, definiowany jako: wcześniejsza lub obecna hospitalizacja lub wymagana hospitalizacja w celu leczenia ciężkich stanów związanych z SARS-CoV-2; zaburzenia oddychania ≥ 30 oddechów/min, wymagające podawania dodatkowego tlenu; wstrząs; powikłania związane z niewydolnością innych narządów oraz leczenie monitorujące na ICU; otrzymywanie lub planowane otrzymywanie: leków o rzeczywistym lub możliwym działaniu przeciwwirusowym i/lub możliwym działaniu przeciw SARS-CoV-2, w tym: remdesivir, chlorochina, hydroksychlorochina, deksametazon, kortykosteroidy, interferon beta-1b, rybawiryna i inne środki immunomodulujące oraz inhibitorów proteazy (np. lopinawir-rytonawir); ludzką dożylną immunoglobulinę, osocze ozdrowieńców; przeciwciała monoklonalne (np. tocilizumab, sarilumab), białka fuzyjne lub leki biologiczne; szczepionki SARS-CoV-2; znana alergia lub nadwrażliwość na przeciwciała monoklonalne; trwające lub przebyte aktywne lub ciężkie infekcje; ≥ 1 z następujących stanów podczas badania przesiewowego: niekontrolowana, klinicznie istotna choroba układu oddechowego; nieprawidłowe wartości czynności wątroby; zaburzenia czynności nerek; niewydolności serca (III-IV wg NYHA) w</p>	<p>Ni₁=105 (zrandomizowani) Ni₁=101 (włączeni do analizy skuteczności)</p> <p>Regdanwimab (REG, CT-P59): 40 mg/kg i.v. przez 90 minut (± 15 min)</p>	<p>Ni₂=111 (zrandomizowani) Ni₂=103 (włączeni do analizy skuteczności)</p> <p>Regdanwimab (REG, CT-P59): 80 mg/kg i.v. przez 90 minut (± 15 min)</p>	<p>Nk=111 (zrandomizowani) Nk=103 (włączeni do analizy skuteczności)</p> <p>Placebo</p>	<ul style="list-style-type: none"> - badanie dostępne w formie <i>pre-print</i>, nie przeszło jeszcze recenzji; - badanie w toku – w publikacji przedstawiono jedynie wyniki z pierwszej części badania, do dnia 28.; - brak informacji o chorobach współistniejących pacjentów;

CT-P59 3.2 (Eom 2021)

ciągu 6 mies. przed podaniem leku; nieprawidłowości w EKG; niekontrolowana cukrzyca lub nadciśnienie tętnicze; czynna choroba nowotworowa; kobiety w ciąży, karmiące piersią, planujące ciążę lub karmienie piersią.				
Wiek (lata), mediana (IQR)		51,0 (42, 60)	51,0 (40, 60)	52,0 (41, 61)
Mężczyźni (%)		56,2	53,2	43,2
Wskaźnik masy ciała BMI (kg/m ²), średnia (SD)		27,1 (4,8)	27,1 (4,1)	26,8 (4,2)
Rasa (%)	kaukaska	89,5	86,5	86,5
	azjatycka	10,5	13,5	13,5
Grupa etniczna (%)	hiszpańska / latynoska	5,7	9,9	9,0
	nie-hiszpańska / nie-latynoska	94,3	90,1	91,0
Potwierdzona infekcja Sars-Cov-2* (%)		96,2	92,8	92,8
Umiarkowany status COVID-19** (%)		61,0	58,6	54,1

Wyniki

Skuteczność

Punkt końcowy			Interwencja		Kontrola	Statystyczna znamienność różnic				
Zdarzenie	okres obserwacji (dni)	REG40 (N=101)	REG80 (N=103)	PLB (N=103)	parametr względny RR (95% CI)		parametr bezwzględny NNT (95% CI)			
					REG40 vs PLB	REG80 vs PLB	REG40 vs PLB	REG80 vs PLB		
Konwersja do ujemnego wyniku RT-qPCR ^a	próg miana dla wyniku (-): 2,33 log ₁₀ kopii/ml	n/N (%)	14	68/101 (67,3)	68/103 (66,0)	62/103 (60,2)	^1,12 (0,91; 1,38)	^1,10 (0,89; 1,35)	-	
		Mediana (95% CI) [dni]	28	12,75 (9,00; 12,84)	11,89 (8,94; 12,91)	12,94 (12,75; 13,99)	1,35 (1,00; 1,81)	1,215 (0,90; 1,63)	^12 (6; 295)	-
	próg miana dla wyniku (-): 3 log ₁₀ kopii/ml	5,94 (5,72; 8,83)		6,08 (5,82; 8,89)	8,92 (8,84; 12,79)	1,599 (1,19; 2,16)	1,27 (0,97; 1,78)	-		
	próg miana dla wyniku (-): 4 log ₁₀ kopii/ml	4,03 (3,73; 4,86)	4,81 (3,97; 5,85)	5,80 (4,85; 8,80)	1,64 (1,21; 2,24)	1,188 (0,87; 1,62)	-			
Wyzdrowienie kliniczne ^b	Wszyscy pacjenci	n/N (%)	7	53/95 (55,8)	46/92 (50,0)	37/98 (37,8)	^1,48 (1,08; 2,02)	^1,32 (0,96; 1,84)	^6 (3; 24)	-
		n/N (%)	14	73/95 (76,8)	72/92 (78,3)	62/98 (63,3)	1,56 (1,11; 2,20)	1,43 (1,02; 2,01)	^7 (4; 128)	^7 (4; 45)
		Mediana (95% CI) [dni]		5,35 (3,97; 6,78)	6,23 (5,53; 7,85)	8,77 (6,72; 11,73)	^1,22 (1,06; 1,42)	^1,20 (1,03; 1,40)	^6 (4; 21)	^7 (4; 34)
	Łagodny COVID-19 – Mediana (95% CI) [dni]	14	4,37 (2,15; 7,67)	5,49 (3,15; 7,60)	6,88 (4,80; 8,78)	1,51 (0,90; 2,54)	1,74 (1,06; 2,86)	-		
	Umiarkowany COVID-19 – Mediana (95% CI) [dni]		5,73 (4,13; 7,33)	7,30 (5,58; 10,72)	10,81 (6,81; -)	1,689 (1,06; 2,70)	1,35 (0,83; 2,18)	-		
	Umiarkowany COVID-19 i ≥50 r.ż. – Mediana (95% CI) [dni]		6,64 (4,13; 11,94)	7,29 (5,54; 12,33)	12,97 (6,81; -)	1,58 (0,86; 2,91)	1,50 (0,81; 2,78)	-		

CT-P59 3.2 (Eom 2021)

Objawy kliniczne wymagające hospitalizacji lub tlenoterapii z powodu SARS-CoV-2	Wszyscy pacjenci – n/N (%)	28	4/101 (4,0)	5/103 (4,9)	9/103 (8,7)	^0,45 (0,14; 1,42)	^0,56 (0,19; 1,60)	-	
	Łagodny COVID-19 – n/N (%)		0/38 (0)	0/40 (0)	0/46 (0)	-			
	Umiarkowany COVID-19 – n/N (%)		4/62 (6,5)	5/63 (7,9)	9/57 (15,8)	^0,41 (0,13; 1,25)	^0,50 (0,18; 1,41)		
	Umiarkowany COVID-19 i ≥50 r.ż. – n/N (%)		3/40 (7,5)	4/40 (10,0)	9/38 (23,7)	^0,32 (0,09; 1,08)	^0,42 (0,14; 1,26)		
Hospitalizacja – n/N (%)		28	4/101 (4,0)	5/103 (4,9)	9/103 (8,7)	^0,45 (0,14; 1,42)	^0,55 (0,19; 1,60)	-	
Dodatkowy tlen – n/N (%)			4/101 (4,0)	4/103 (3,9)	9/103 (8,7)	^0,45 (0,14; 1,42)	^0,44 (0,14; 1,40)		
Wentylacja mechaniczna – n/N (%)			0/101 (0)	1/103 (<0,1)	0/103 (0)	-			
Terapia ratunkowa – n/N (%)			7/101 (6,9)	11/103 (10,7)	15/103 (14,6)	^0,48 (0,20; 1,12)	^0,73 (0,35; 1,52)		
Przeniesienie na ICU – n/N (%)			0/101 (0)	0/103 (0)	0/103 (0)	-			
Zgon z każdej przyczyny – n/N (%)			0/101 (0)	0/103 (0)	0/103 (0)	-			
Bezpieczeństwo									
TEAE – n/N (%)	Ogółem	28	31/105 (29,5)	27/110 (24,5)	34/110 (30,9)	^0,95 (0,64; 1,43)	^0,79 (0,52; 1,22)	-	
	Związane z leczeniem		7/105 (6,7)	5/110 (4,5)	5/110 (4,5)	^1,46 (0,48; 4,48)	^1,00 (0,30; 3,36)		
	3 stopnia ^c		5/105 (4,8)	4/110 (3,6)	2/110 (1,8)	^2,62 (0,52; 13,21)	^2,00 (0,37; 10,70)		
	3 stopnia ^c i związane z leczeniem		1/105 (1,0)	0/110 (0)	0/110 (0)	^3,14 (0,13; 76,27)	-		
	Prowadzące do dyskontynuacji		0/105 (0)	0/110 (0)	0/110 (0)	-			
	Reakcje związane z infuzją		1/105 (1,0)	0/110 (0)	2/110 (1,8)	^0,52 (0,05; 5,69)	^0,20 (0,01; 4,12)		
Zgon – n/N (%)		0/105 (0)	0/110 (0)	0/110 (0)	-				

^Obliczenia własne Agencji.

*Wszyscy pacjenci zostali włączeni do badania na podstawie lokalnego szybkiego testu diagnostycznego SARS-CoV-2 lub wyniku pozytywnego RT-PCR; po włączeniu do badania infekcja SARS-CoV-2 została potwierdzona centralnie przez RT-qPCR.

**W oparciu o obecność zapalenia płuc potwierdzonego badaniem rentgenowskim lub tomografią komputerową podczas badania przesiewowego.

^a Pacjenci, którzy mieli ujemne wyniki RT-qPCR w dwóch lub więcej kolejnych punktach czasowych byli uznawani za spełniających kryteria konwersji do ujemnego wyniku badania wymazu z jamy nosowo-gardłowej na podstawie wyniku RT-qPCR (pierwszy z dwóch kolejnych punktów czasowych został przyjęty jako czas do konwersji do ujemnego wyniku RT-qPCR).

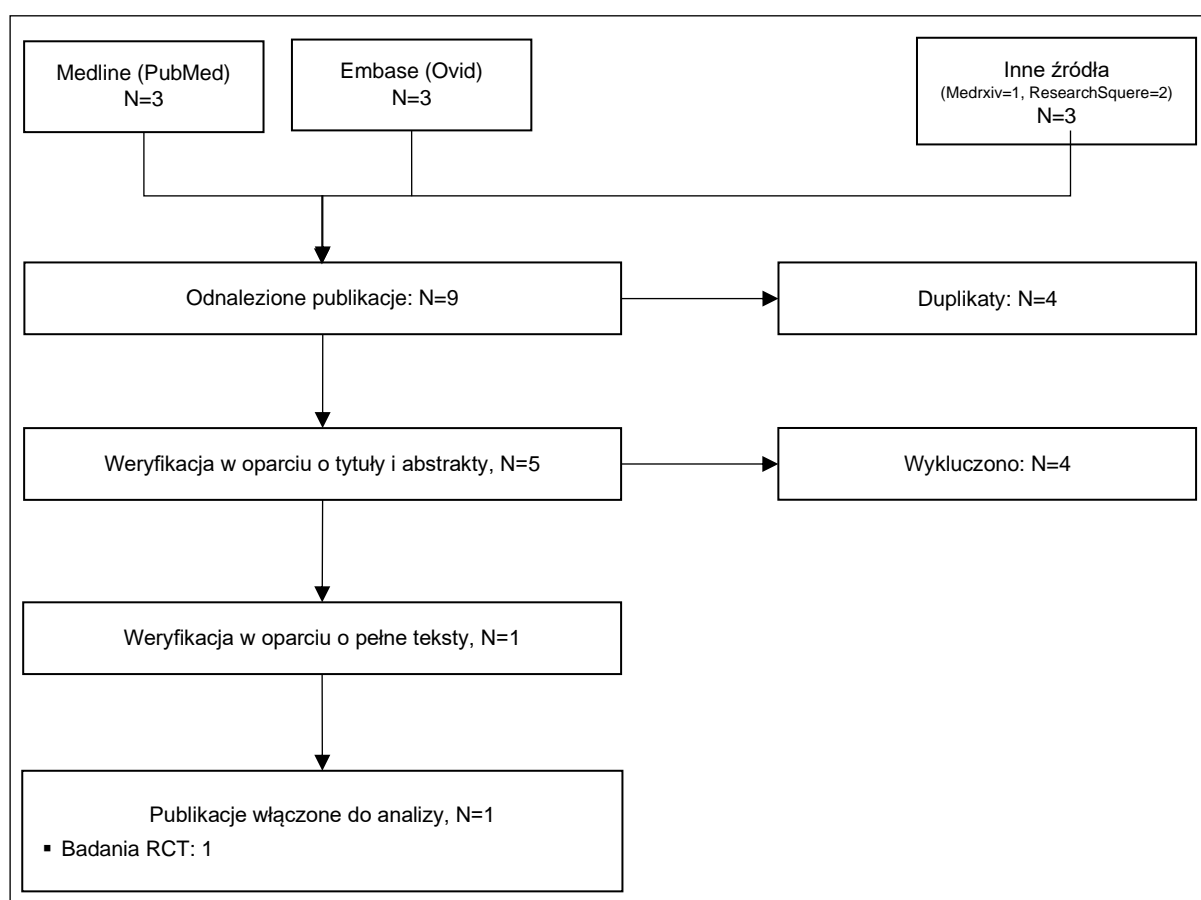
^b Wyzdrowienie kliniczne definiowano, gdy wszystkie objawy oceniono jako "nieobecne" lub "łagodne" przez ≥24 godziny na podstawie wyników z listy kontrolnej; objawy ocenione jako umiarkowane lub ciężkie w punkcie początkowym musiały być ocenione jako łagodne lub nieobecne w momencie wyzdrowienia, podczas gdy objawy ocenione jako łagodne lub nieobecne w punkcie początkowym musiały być ocenione jako nieobecne w momencie wyzdrowienia.

^c Żaden z pacjentów nie doświadczył TEAE 4 i 5 stopnia w czasie 28 dni.

ICU – oddział intensywnej terapii (ang. *intensive care unit*), IQR – zakres międzykwartyłowy (ang. *interquartile range*), RT-PCR - reakcja łańcuchowa polimerazy z odwrotną transkrypcją (ang. *reverse transcription polymerase chain reaction*); RT-qPCR – ilościowa reakcja łańcuchowa polimerazy z odwrotną transkrypcją (ang. *quantitative reverse transcription polymerase chain reaction*); SD - odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*), TEAE – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment-emergent adverse event*).

Tabela 6. Strategie wyszukiwania w PubMed i Embase

Bazy informacji medycznej	Wyniki
Pubmed	24.03.2021
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"	113 771
2. regdanvimab OR "CT-P59" OR Regkirona,	3
3. 1 AND 2, Filters: English, Polish	3
Embase	24.03.2021
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.	110 159
2. (regdanvimab or "CT-P59" or Regkirona).ab,kw,ti.	3
3. 1 and 2, Filters: English, Polish	3



Rysunek 2. Proces selekcji doniesień, zgodnie z zaleceniami PRISMA (data wyszukiwania: 24.03.2021)

Tabela 7. Badania pierwotne włączone do przeglądu Agencji

L.p.	Badanie	Tytuł
Włączone badania pierwotne		
1.	Eom 2021	Efficacy and safety of CT-P59 plus standard of care: a phase 2/3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial in outpatients with mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection

Piśmiennictwo

1. Eom JS, Ison M, Streinu-Cercel A, et al. Efficacy and safety of CT-P59 plus standard of care: a phase 2/3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial in outpatients with mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection. ResearchSquare.com