



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Świadczeń Opieki Zdrowotnej

**Przegląd doniesień naukowych dla fluwoksaminy stosowanej
w leczeniu COVID-19**

Opracowanie analityczne AOTMiT

Wersja 1.0

Data ukończenia 26.11.2021 r.

KLUCZOWE INFORMACJE

- W ramach przeprowadzonego przeglądu baz informacji medycznej oraz baz publikacji *pre-print* (data wyszukiwania: 22.11.2021) na rzecz analizy skuteczności i bezpieczeństwa fluwoksaminy u pacjentów z COVID-19, zidentyfikowano 2 badania z randomizacją:
 - Reis 2021 (TOGETHER) – RCT zaprojektowane jako adaptacyjne badanie platformowe, z udziałem pacjentów z ostrym stanem klinicznym wskazującym na COVID-19 i objawami, które wystąpiły do 7 dni przed włączeniem do badania lub z pozytywnym wynikiem testu antygenowego lub PCR w ciągu 7 dni od wystąpienia objawów, z ≥ 1 czynnikiem ryzyka progresji do ciężkiego COVID-19, stosowano fluwoksaminę 100 mg p.o. 2x dziennie przez 10 dni (N=741) lub placebo (N=756);
 - Lenze 2020 – RCT, podwójnie zaślepienie, z udziałem niehospitalizowanych pacjentów z potwierdzonym COVID-19, z objawami, które wystąpiły do 7 dni przed przyjęciem pierwszej dawki terapii oraz z saturacją $\geq 92\%$, stosowano fluwoksaminę 50 mg w dniu włączenia do badania, następnie 100 mg 2x dziennie przez 2 dni, następnie 100 mg 3x dziennie do 15. dnia (N=80) lub placebo (N=72).
- W badaniu Reis 2021:
 - Nie wykazano znamienych różnic w zakresie śmiertelności w ramach analizy ITT. W analizie *per-protocol* wykazano znamiennej 91-procentową względną redukcję ryzyka zgonu (w 28. dniu).
 - Wykazano istotną statystycznie 32-procentową względną redukcję ryzyka przyjęcia do szpitala (zdefiniowanego jako konieczność obserwacji przez $>6h$ na SOR lub przeniesienie do szpitala o trzecim stopniu referencyjności z powodu COVID-19) w grupie fluwoksaminy w porównaniu do placebo w analizie ITT; do nawet 66-procentowej względnej redukcji ryzyka w analizie *per-protocol* (obejmującej pacjentów z wysokim >80 -procentowym poziomem stosowania się do zaleceń lekarskich).
 - W ramach drugorzędowych punktów końcowych, odnotowano znamiennej 80-procentową względną redukcję ryzyka konieczności wizyty na SOR (przez $\geq 6h$) oraz czasu do wizyty na SOR (przez $\geq 6h$).
 - Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie: usuwania wirusa z organizmu, hospitalizacji z powodu COVID-19, hospitalizacji z dowolnej przyczyny, czasu do hospitalizacji, długości hospitalizacji oraz czasu do zgonu.
- W badaniu Lenze 2020:
 - Nie odnotowano zgonów w żadnym z ramion badania.
 - Nie zaobserwowano znamienych różnic w zakresie hospitalizacji oraz wentylacji mechanicznej w grupie fluwoksaminy w porównaniu do placebo.
 - Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic dla pogorszenia stanu klinicznego (ang. *clinical deterioration*) między ramionami badania.
 - W 15. dniu obserwacji istotną statystycznie poprawę stanu klinicznego (w 7-punktowej skali porządkowej) w grupie fluwoksaminy w porównaniu do placebo odnotowano jedynie u pacjentów ze statusem 0 (brak problemów z dusznością i saturacją $\geq 92\%$). Odnotowano także znamiennej różnicę na korzyść fluwoksaminy w zakresie średniej wartości statusu klinicznego.
- Wyniki analizy bezpieczeństwa obu zidentyfikowanych badań wskazują na brak istotnych statystycznie różnic dla porównania fluwoksaminy względem placebo.
- Interpretacja wyników powinna przebiegać z uwzględnieniem niepewności wynikających z ograniczeń metodycznych badań m.in. zróżnicowania schematów opieki standardowej pomiędzy poszczególnymi ośrodkami (Reis 2021), małej wielkości próby (Lenze 2020), populacji innej niż europejska (Reis 2021), krótkiego okresu obserwacji (Lenze 2020), wysokiego odsetka pacjentów,

którzy przerwali leczenie (Reis 2021) lub przestali odpowiadać na ankiety w trakcie trwania badania (Lenze 2020), modyfikacji w protokole (Reis 2021, Lenze 2020) oraz prowadzenia badania w formie zdalnej, bez kontaktu z pacjentem (Lenze 2020).

- Fluwoksamina jest lekiem o działaniu przeciwdepresyjnym, należącym do grupy selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny. Należy zaznaczyć, że terapia fluwoksaminą jest związana z ryzykiem pojawienia się licznych działań niepożądanych (m.in. nerwowość, lęk, pobudzenie psychoruchowe, myśli samobójcze) oraz interakcji z innymi stosowanymi lekami.

1. CEL

Celem opracowania jest ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa fluwoksaminy stosowanej 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 (data wyszukiwania: 22.11.2021) W celu odnalezienia doniesień jeszcze nieopublikowanych w ww. bazach, przeprowadzono również przegląd bazy publikacji typu *pre-print* – www.medrxiv.org. W analizie wykorzystano także zasoby bazy COVID-19 (www.covid19.aotm.gov.pl). W aneksie dokumentu zamieszczono strategię wyszukiwania wykorzystywaną na rzecz przeglądu (Tabela 8, Tabela 9).

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

Tabela 1. Kryteria włączenia badań pierwotnych do przeglądu dla fluwoksaminy

	Kryteria włączenia
Populacja	Pacjenci z COVID-19 (populacja główna lub subpopulacja pacjentów)
Interwencja	Fluwoksamina
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 o możliwie najwyższej wiarygodności (RCT);• Badania obserwacyjne z grupą kontrolną, w przypadku braku dowodów wyższej wiarygodności

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)

3. WYNIKI PRZEGLĄDU

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

- 2 badania pierwotne z randomizacją:
 - TOGETHER (Reis 2021) [1];
 - Lenze 2020 [2].

Ze względu na dostępność badań z randomizacją, do przeglądu nie włączano badań niższej wiarygodności (badania eksperymentalne bez randomizacji, badania obserwacyjne).

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 fluwoksaminy w COVID-19

Lp.	Badanie	Ramię badane	Ramię kontrolne	Rodzaje analizowanych punktów końcowych	Poziom wiarygodności
1.	TOGETHER (Reis 2021)	Fluwoksamina 2x100 mg p.o. przez 10 dni	Placebo	Obserwacja w SOR przez >6h bądź hospitalizacja z powodu COVID-19, zgon, czas do zgonu, hospitalizacja z powodu COVID-19, długość hospitalizacji, długość hospitalizacji, obserwacja w SOR przez min. 6h, konieczność wentylacji mechanicznej, długość wentylacji mechanicznej	C
2.	Lenze 2020	Fluwoksamina 1 dzień – 50mg 2-3 dzień – 2x100mg 4-15 dzień – 3x100 mg	Placebo	Pogorszenie stanu klinicznego, status kliniczny w 7-punktowej skali porządkowej; AE, SAE	C

AE – zdarzenia niepożądane; SAE – poważne zdarzenia niepożądane

3.1.1. Badania eksperymentalne z randomizacją

Reis 2021 (TOGETHER)

Reis 2021 (TOGETHER) stanowi adaptacyjne badanie platformowe z randomizacją, przeprowadzone w Brazylii z udziałem dorosłych pacjentów, którzy zgłosili się na szpitalny oddział ratunkowy (SOR) z ostrym stanem klinicznym wskazującym na COVID-19 i objawami które wystąpiły do 7 dni przed włączeniem do badania lub z pozytywnym wynikiem testu antygenowego lub PCR w ciągu 7 dni od wystąpienia objawów. Do badania zakwalifikowano pacjentów z co najmniej 1 znanym czynnikiem ryzyka progresji do ciężkiej postaci COVID-19. Chorzy zostali losowo przydzieleni do ramienia fluwoksaminy stosowanej w dawce 100 mg 2x dziennie przez 10 dni (N=741) lub placebo (N=756). W obu ramionach stosowano opiekę standardową.

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania była konieczność hospitalizacji na skutek ostrego przebiegu COVID-19, definiowana jako pozostanie pod obserwacją w szpitalu przez ponad 6 godzin² lub konieczność dalszej hospitalizacji w szpitalu o trzecim stopniu referencyjności z powodu progresji COVID-19 w ciągu 28 dni od randomizacji.

W analizie ITT, wykazano istotną statystycznie 32-procentową względną redukcję ryzyka przyjęcia do szpitala (zdefiniowanego jako konieczność obserwacji przez >6h na SOR lub przeniesienie do szpitala o trzecim stopniu referencyjności z powodu COVID-19) w grupie fluwoksaminy (79/741) w porównaniu z placebo (119/756) – RR=0,68; 95% bayesowski CI (BCI): 0,52; 0,88). Wyniki dla pierwszorzędowego punktu końcowego były podobne w zmodyfikowanej analizie ITT (ang. *modified intention-to-treat analysis*), uwzględniającej osoby, które otrzymały interwencję lub placebo przez minimum 24 godziny przed wystąpieniem pierwszorzędowego punktu końcowego – (RR 0,69; 95% BCI: 0,53; 0,90), oraz analizie *per protocol*, obejmującej pacjentów z wysokim poziomem stosowania się do zaleceń lekarskich (>80%) – RR=0,34; 95% BCI: 0,21; 0,54).

W ramach drugorzędowych punktów końcowych, odnotowano znamienne korzyść na rzecz fluwoksaminy w zakresie śmiertelności w analizie *per protocol* (RR=0,09, 95%CI: 0,01; 0,72, NNT=57), konieczności wizyty w nagłych przypadkach na SOR przez co najmniej 6 godzin (RR=0,20, 95%CI: 0,08; 0,44; NNT=27) oraz czasu do wizyty w nagłych przypadkach na SOR przez co najmniej 6 godzin (HR=0,20, 95%CI: 0,09; 0,44). Nie odnotowano natomiast istotnych statystycznie różnic w dla:

- hospitalizacji z powodu COVID-19;
- hospitalizacji z dowolnej przyczyny;
- czasu do hospitalizacji;
- długości hospitalizacji;
- śmiertelności (analiza ITT);
- czasu do zgonu;
- czasu trwania wentylacji mechanicznej;
- czasu do powrotu do zdrowia;
- usuwania wirusa z organizmu (ang. *viral clearance*).

Profil bezpieczeństwa był zbliżony w obydwu ramionach badania – nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (ang. *Treatment emergent adverse events*, TEAE).

Do ograniczeń badania TOGETHER należą:

- Zróżnicowanie schematów opieki standardowej pomiędzy poszczególnymi ośrodkami;
- Populacja inna niż europejska (miejsce prowadzenia badania – Brazylia);

² Próg 6 godzin nie odnosi się do czasu oczekiwania, a jedynie do czasu zaleconego przez lekarza dla obserwacji pacjenta

- Przerwanie leczenia u 84 pacjentów w ramieniu fluwoksaminy oraz 64 pacjentów w ramieniu placebo z powodu problemów z tolerancją;
- Modyfikacja kryteriów włączenia do badania (dopuszczenie do badania osób zaszczepionych ≥ 1 dawką szczepionki przeciw COVID-19).

Lenze 2020

Lenze 2020 stanowi podwójnie zaślepioną, próbę kliniczną z randomizacją, prowadzoną z udziałem niehospitalizowanych pacjentów z potwierdzonym COVID-19, u których objawy wystąpiły do 7 dni przed przyjęciem pierwszej dawki terapii oraz z saturacją $\geq 92\%$. Uczestnicy zostali losowo przydzieleni do ramienia fluwoksaminy (50 mg w dniu włączenia do badania, następnie 100mg 2x dziennie przez 2 dni, następnie 100 mg 3xdziennie do 15. dnia) (N=80) lub placebo (N=72). Pierwszorzędownym punktem końcowym było pogorszenie stanu klinicznego (ang. *clinical deterioration*) w ciągu 15 dni od randomizacji, zdefiniowane przez spełnienie dwóch kryteriów:

- występowanie duszności lub hospitalizacja z powodu duszności lub zapalenia płuc ORAZ
- spadek saturacji tlenem $< 92\%$ przy oddychaniu powietrzem atmosferycznym lub potrzeba podania dodatkowego tlenu, aby osiągnąć nasycenie tlenem $\geq 92\%$.

Po ukończeniu 15-dniowego cyklu leczenia, pacjenci z obydwu ramion mieli możliwość otrzymania 6-dniowego cyklu leczenia fluwoksaminą w ramach otwartej próby, jednak publikacja nie obejmuje wyników dla tej części badania.

Nie odnotowano zgonów w żadnym z ramion badania.

W okresie 15-dniowej obserwacji, w ramieniu badanym żaden pacjent nie wymagał hospitalizacji, natomiast w ramieniu placebo, 4 z 6 pacjentów, u których pogorszył się stan kliniczny, było hospitalizowanych z powodu COVID-19, z czego jeden wymagał zastosowania inwazyjnej wentylacji mechanicznej przez 10 dni (brak istotnych statystycznie różnic). W ciągu kolejnych 30 dni obserwacji (po wypełnieniu ostatniej ankiety), odnotowano 1 zdarzenie wymagające wizyty na SOR i/lub hospitalizacji w ramieniu fluwoksaminy oraz 1 w ramieniu placebo.

Pogorszenie stanu klinicznego nie wystąpiło u żadnego z 80 pacjentów w ramieniu fluwoksaminy, natomiast wystąpiło u 6/72 pacjentów (8,3%) w ramieniu placebo, jednak różnica pomiędzy ramionami nie była istotna statystycznie (RR=0,06, 95%CI: 0,01; 1,21). W dniu 15. dniu obserwacji istotną statystycznie poprawę w statusie klinicznym (w 7-punktowej skali porządkowej) w ramieniu fluwoksaminy w porównaniu do placebo wykazano jedynie przypadku pacjentów ze statusem 0 (brak problemów z dusznością i saturacja $\geq 92\%$) – RR=1,09 (95%CI: 1,01; 1,17), NNT=12. Odnotowano również znamiennej różnicę na korzyść fluwoksaminy w średniej wartości statusu klinicznego (FLV: 0 vs. PLB: 0,22; p=0,022).

Profil bezpieczeństwa w ramionach badania był zbliżony – nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE, ang. *serious adverse event*) (1 vs 6 SAE) oraz innych zdarzeń niepożądanych (11 vs 12 AE).

Ograniczenia badania Lenze 2020:

- Mała liczebność próby;
- Krótki okres obserwacji – 15 dni (dodatkowo, 30 dni po zakończeniu 15-dniowego okresu obserwacji przeprowadzono ankietę uzupełniającą dotyczącą konieczności hospitalizacji lub wizyty na oddziale ratunkowym);
- Prowadzenie badania w formie zdalnej (bez kontaktu osobistego z pacjentem);
- Wysoki odsetek uczestników badania (20%), którzy przestali przekazywać ankiety podczas 15-dniowego okresu obserwacji;
- Zmiana protokołu badania pod względem drugorzędowego punktu końcowego – pierwotnie drugorzędowym punktem końcowym było nasilenie objawów w ciągu 15 dni w 11-punktowej skali (0 = brak objawów, 10 = bardzo ciężkie objawy).

W Tabeli 5 zestawiono podsumowanie wyników badań eksperymentalnych z randomizacją w zakresie analizowanych punktów końcowych.

Tabela 5. Badania eksperymentalne z grupą kontrolną – podsumowanie wyników

L.p.	Autor badania, rok / akronim	Poziom wiarygodności	Ramię badane, N	Ramię kontrolne, N	Zgon	Czas do zgonu	Hospitalizacje	Czas do hospitalizacji / Długość hospitalizacji	Hospitalizacja i/lub obserwacja na SOR>6h	Wentylacja mechaniczna	Pogorszenie stanu klinicznego	Status kliniczny	Obserwacja na SOR przez >6h	Czas do obserwacji na SOR przez >6h	Bezpieczeństwo
1.	TOGETHER (Reis 2021)	C	FLV 741	PLB 756	ITT PP: \wedge RR=0,09 (0,01; 0,72) / NNT=57		Z powodu COVID-19 / Ogółem		ITT: RR=0,68 (0,52; 0,88) / \wedge NNT=21 mITT: RR=0,69 (0,53; 0,90) / \wedge NNT=22 PP: 0,34 (0,21; 0,54)				RR=0,20 (0,08; 0,44) / NNT=27	HR=0,20 (0,09; 0,44)	TEAE
2.	Lenze 2020	C	FLV 80	PLB 72								Status 0: \wedge ARR=1,09 (1,01; 1,17) / NNT=12 Status 1-6 Średnia wartość statusu klinicznego: $p=0,022$			AE / SAE

[^] obliczenia własne Agencji;

AE – adverse event; ITT – populacja zgodna z intencją leczenia; mITT – zmodyfikowana populacja zgodnie z intencją leczenia; PP – populacja zgodna z protokołem; SAE – serious adverse event; TEAE - Treatment emergent adverse events

4. PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Obydwa włączone do przeglądu badania – TOGETHER (Reis 2021) oraz Lenze 2020 obejmują populację niehospitalizowanych pacjentów z COVID-19.

Analiza wyników badania TOGETHER wskazuje na znamienne niższy odsetek pacjentów obserwowanych przez >6h lub przeniesionych do szpitala trzeciego stopnia z powodu COVID-19 w ramieniu fluwoksaminy w porównaniu z placebo. W przypadku drugorzędowych punktów końcowych, odnotowano istotną statystycznie korzyść na rzecz fluwoksaminy w zakresie śmiertelności (analiza *per protocol*) oraz konieczności wizyty w nagłych przypadkach na SOR przez ≥ 6 h oraz czasu do wizyty na SOR przez ≥ 6 h. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic dla usuwania wirusa z organizmu, hospitalizacji z powodu COVID-19, hospitalizacji z dowolnej przyczyny, czasu do hospitalizacji, długości hospitalizacji, śmiertelności (w przypadku analizy ITT) oraz czasu do zgonu.

W badaniu Lenze 2020 nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w pogorszeniu stanu klinicznego między ramionami badania, stanowiącego pierwszorzędowy punkt końcowy badania. W przypadku statusu klinicznego w 15. dniu obserwacji w ramach 7-punktowej skali porządkowej, odnotowano istotną statystycznie korzyść na rzecz ramienia fluwoksaminy jedynie w przypadku statusu 0, odpowiadającego pacjentom, u których nie zaobserwowano problemów z dusznościami lub saturacją. Odnotowano także znamienne różnicę na korzyść fluwoksaminy w średniej wartości statusu klinicznego. W badaniu nie odnotowano żadnych zgonów w obu grupach. Nie zaobserwowano natomiast różnic w zakresie hospitalizacji czy wentylacji mechanicznej.

Wyniki analizy bezpieczeństwa wskazują na brak istotnych statystycznie różnic dla porównania fluwoksaminy względem placebo w obu włączonych badaniach.

ANEKS

Tabela 6. Opis metodyki i wyników badania TOGETHER (Reis 2021)

TOGETHER (Reis 2021)					
Effect of early treatment with fluvoxamine on risk of emergency care and hospitalisation among patients with COVID-19: the TOGETHER randomised, platform clinical trial (The Lancet Global Health, 27.10.2021)					
Methodology	Population	Intervention	Control	Limitations	
Double-blind, placebo-controlled, randomized platform trial Country: Brazil Stratification according to age (<50 years or ≥50 years) Patients enrolment in the fluvoxamine arm: 20/01/2021 – 5/08/2021	N=1497 patients <u>Inclusion criteria:</u> – high-risk COVID-19 adult outpatients, – acute clinical condition consistent with COVID-19 – symptoms beginning within 7 days of the screening date, OR positive rapid test for SARS-CoV-2 antigen done at the time of screening OR patient with positive SARS-CoV-2 diagnostic test within 7 days of symptom onset. Eligible patients also had at least one additional criterion for high risk ¹	Ni=741 (ITT analysis) Fluvoxamine – 100 mg 2x1 for 10 days	Nc=756 (ITT analysis) Placebo	– No prespecified standard of care scheme; – The study was conducted in Brazil; – 84 participants stopped fluvoxamine and 64 participants stopped in the placebo group; – When the trial began, vaccines were not available in Brazil but became more widely available as the trial progressed. Authors modified inclusion criteria and permitted vaccinated patients during the trial, - 6% reported ≥1 dose of a COVID-19 vaccine at the end of the trial; – Because many patients who would ordinarily have been hospitalised were prevented from admission due to hospital over-capacity during peak waves, the composite endpoint addresses both hospitalisation and a proxy for hospitalisation, retention in a COVID-19 emergency hospital setting.	
	<u>Exclusion criteria:</u> diagnostic examination for SARS-CoV-2 negative associated with acute flu-like symptoms, acute respiratory condition compatible with COVID-19 treated in primary care and previously requiring hospitalisation; acute respiratory condition owing to other causes; received vaccination for SARS-CoV-2; dyspnoea secondary to other acute and chronic respiratory causes or infections; current use of SSRIs; uncontrolled psychiatric disorders or suicidal ideation; inability or unwillingness to follow research guidelines and procedures.	All participants received usual standard care for COVID-19 provided by health-care professionals at public health facilities.			
	Age	Overall, median – IQR (range), years	50 (39–56)		49 (38–56)
		<50 (%)	55		49
		≥50 (%)	44		43
		Unspecified (%)	6		6
	Female sex (%)		55		60
	Race (%)	Mixed race	96		95
		White	1		1
		Black or African American	1		1
Unknown		2	3		
Time since onset of symptoms, days (%)	0-3	44	41		
	4-7	32	35		
	Unspecified	23	24		
Risk factors (%)	Chronic cardiac disease	1	1		
	Uncontrolled hypertension	14	12		
	Chronic pulmonary disease	1	1		

TOGETHER (Reis 2021)						
		Asthma	2	2		
		Type 1 diabetes	3	3		
		Type 2 diabetes	14	12		
		Autoimmune diseases	0	1		
		Any other risk factor(s) or comorbidities	3	3		
Results						
Outcome			Intervention	Control	Statistical significance of differences	
event		follow-up period			Relative parameter (95%CI/BCI)	Absolute parameter (95%CI)
Medical admission to a hospital setting due to COVID-19- related illness*, n/N (%)	Intention-to-treat analysis		79/741 (11)	119/756 (16)	RR=0,68 (0,52; 0,88)\$	^NNT=21 (13; 67)
	Modified intention-to-treat analysis**		78/740 (11)	115/752 (15)	RR=0,69 (0,53; 0,90)\$	^NNT=22 (13; 74)
	Per Protocol***		nd	nd	RR=0,34 (0,21; 0,54)\$	-
Death , n/N (%)	ITT population		7/741 (2)	25/756 (3)	OR=0,69 (0,36; 1,27)	-
	PP population***		1/548 (<1)	12/618 (2)	OR=0,09 (0,01; 0,47) ^RR=0,09 (0,01; 0,72)	^NNT=57 (34; 180)
Time to death – median (IQR), days		NA	17 (9–21)	14 (8–20)	HR=0,80 (0,43; 1,51)	-
Hospitalised for COVID, n/N (%)		28 days	75/741 (10)	97/756 (13)	OR=0,77 (0,55; 1,05)	-
All-cause hospitalisation, n/N (%)			76/741 (10)	99/756 (13)	OR=0,76 (0,58; 1,04)	-
Time to hospitalisation – median (IQR), days		NA	5 (3–7)	5 (3–7,5)	HR=0,79 (0,58; 1,06)	-
Period of hospitalisation – median (IQR), days			8 (5–13)	6 (3–10,75)	^^1,23 (0,99; 1,53)	-
Emergency setting visit for at least 6 h, n/N (%)		28 days	7/741 (1)	36/756 (5)	OR=0,19 (0,08; 0,41) ^RR=0,20 (0,08; 0,44)	^NNT=27 (19; 47)
Time to the emergency visit for at least 6 h, days, n/N (%)		NA	4 (3–7)	5 (3–8,25)	HR=0,20 (0,09; 0,44)	-
Mechanical ventilation, n/N (%)		28 days	26/741 (3,5)	34/756 (4,5)	^RR=0,78 (0,47; 1,29)	-
Time on mechanical ventilator – median (IQR), days		NA	5,5 (3–12,75)	6,5 (2,25–12)	^^1,03 (0,64; 1,67)	-
Authors' conclusion: Treatment with fluvoxamine (100 mg twice daily for 10 days) among high-risk outpatients with early diagnosed COVID-19 reduced the need for hospitalisation defined as retention in a COVID-19 emergency setting or transfer to a tertiary hospital.						

¹: diabetes, systemic arterial hypertension requiring at least one oral medication for treatment; known cardiovascular disease, symptomatic lung disease or treatment for such, symptomatic asthma requiring chronic use of agents to control symptoms, smoking, obesity, transplant, stage IV chronic kidney disease or on dialysis, immunosuppression or use of corticosteroid therapy or immunosuppressive therapy, history of cancer in the last 0·5 years or undergoing current cancer treatment or aged 50 years or older; and unvaccinated status.

* defined as COVID-19 emergency setting visits with participants remaining under observation for more than 6 h or referral to further hospitalisation due to the progression of COVID-19 within 28 days of randomisation ** Modified intention to treat explored patients receiving at least 24 h of treatment before a primary outcome; *** per-protocol analysis explored patients with a high level adherence (>80%); \$ Bayesian credible interval

^Agency's own calculation; ^^Exponentiated unadjusted estimates from a log-transformed linear regression; # Because many patients who would ordinarily have been hospitalised were prevented from admission due to hospital over-capacity during peak waves, the composite endpoint addresses both hospitalisation and a proxy for hospitalisation, retention in a COVID-19 emergency hospital setting;

Tabela 7. Opis metodyki i wyników badania Lenze 2020

Lenze 2020					
Fluvoxamine vs Placebo and Clinical Deterioration in Outpatients With Symptomatic COVID-19: A Randomized Clinical Trial (JAMA, 12.11.2020)					
Methodology	Population	Intervention	Control	Limitations	
<p>Double-blind, placebo-controlled, randomized, fully remote (contactless) clinical trial</p> <p>Randomisation 1:1 (Stratification by age and sex)</p> <p>Duration of the study: 10/04/2020 – 5/08/2020</p> <p>Final date of follow-up – 19/09/2020</p>	<p>N= 152 patients</p> <p><u>Inclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – adults living in the community with SARS-CoV-2 infection confirmed by PCR assay; – patients symptomatic within 7 days of the first dose of study medication – oxygen saturation of 92% or greater. <p><u>Exclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – COVID-19 that required hospitalization or evidence of the primary end point with oxygen saturation less than 92% on room air at the time of randomization; – severe underlying lung disease (eg, chronic obstructive pulmonary disease or required home oxygen, interstitial lung disease, pulmonary hypertension), decompensated cirrhosis, congestive heart failure (New York Heart Association class III or IV), or immunocompromised (eg, solid organ transplant recipient or donor, bone marrow transplant recipient, AIDS, or taking immunosuppressant biologic drugs or high-dose corticosteroids [>20 mg/d of prednisone]). 	<p>Ni=80</p> <p>Fluvoxamine - 50 mg in the evening immediately after the baseline assessment and confirmation of eligibility, then for 2 days at a dose of 100 mg twice daily as tolerated, and then increasing to a dose of 100 mg 3 times daily as tolerated through day 15.</p>	<p>Nk=72</p> <p>Placebo</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Small sample size; – Short follow-up; – The trial was fully remote; – The study was conducted within a single geographic area, so these findings should be regarded as preliminary; – Small number of end point events, which makes the findings extremely fragile; – It is possible that the differences in clinical deterioration may have been a reflection of the comparative baseline distributions of oxygen saturation rather than an effect of treatment; – The method of measuring the most severe baseline symptom over time did not appear to provide valid data, so potential effects of fluvoxamine on symptomatic improvement are unknown. – 20% of study participants stopped responding to surveys during the 15-day trial; – The follow-up duration was short and did not measure the effect of fluvoxamine on persistent symptoms or late deterioration. 	
	Age, median (IQR) [range], y	46 (35-58) [20-75]	45 (36-54) [21-69]		
	Female sex (%)	70	74		
	Baseline oxygen saturation (IQR) [range],%	97 (96-98)	97 (96-98)		
	Coexisting conditions, No. (%)	Asthma	17 (21)		9 (13)
		Hypertension	15 (19)		15 (21)
		Diabetes	9 (11)		8 (11)
		High cholesterol	7 (9)		7 (10)
		Hyperthyroidism	6 (8)		6 (8)
		Anxiety	5 (6)		1 (1)
Arthritis		4 (5)	3 (4)		
Depression	1 (1)	4 (6)			

Lenze 2020					
Results					
Outcome		Intervention	Control	Statistical significance of differences	
event	follow-up period			Relative parameter (95%CI)	Absolute parameter
Clinical deterioration*		0	6/72 (8,3)	[^] RR=0,06 (0,01; 1,21)	Absolute difference= 8,3% (0,6; 18,4)
Clinical status on 7-point scale, n/N (%)**#	0 (none)	80/80 (100)	66/72 (91,7)	[^] RR=1,09 (1,01; 1,17)	Absolute difference= 8,3% (0,6; 18,4) [^] NNT=12 (67; 44)
	Any nonzero value	0	6/72 (8,3)	[^] RR=0,06 (0,01; 1,21)	Absolute difference= -8.3% (-18.4; -0.6)
	1 (shortness of breath and oxygen saturation <92% but no supplemental oxygen needed)	0	2/72 (2,8)	[^] RR=0,18 (0,008; 3,69)	Absolute difference= -2.8% (-10.8; 3.5)
	3 (oxygen saturation <92% plus supplemental oxygen needed and hospitalization related to dyspnea or hypoxia)	0	3/72 (4,2)	[^] RR=0,06 (0,01; 1,21)	Absolute difference= -4.2% (-13.2; 2.0)
	5 (oxygen saturation <92% plus supplemental oxygen needed and hospitalization related to dyspnea or hypoxia plus ventilator support needed for ≥3 days)	0	1/72 (1,4)	[^] RR=0,30 (0,01; 7,26)	Absolute difference= -1.4% (-8.4; 4.4)
	6 (death)	0	0	-	-
	Clinical status on 7-point scale, mean (SD)	0	0,22 (0,84)	p=0,022	Absolute difference= -0.22% (-0.41; -0.04);
	Most severe baseline symptom change score (difference between baseline and final rating)***	-5,6	-5,8	-	Absolute difference= 0.3% (-0.8; 1.4)
	30-d post trial observation events (emergency department visit, hospitalization, or both)##	1/80 (1,3)	1/72 (1,4)	[^] RR=0,9 (0,06; 14,13)	Absolute difference= -0.1% (-6.7; 5.1)
Serious adverse event		1/80 (1,25)	6/72 (8,33)	[^] RR=0,16 (0,02; 1,35)	-
Other adverse events		11/80 (13,75)	12/72 (16,67)	[^] RR=0,83 (0,39; 1,75)	-
Authors' conclusion: patients treated with fluvoxamine, compared with placebo, had a lower likelihood of clinical deterioration over 15 days. However, the study is limited by a small sample size and short follow-up duration, and determination of clinical efficacy would require larger randomized trials with more definitive outcome measures.					

* defined by both the (1) presence of dyspnea (ie, shortness of breath) or hospitalization for shortness of breath or pneumonia and (2) decrease in oxygen saturation (<92%) on room air or supplemental oxygen requirement to maintain oxygen saturation of 92% or greater. The primary end point was corroborated by phone discussion with participants and review of the medical records; ** rated on a novel 7-point scale with 0 indicating none; 1, shortness of breath and oxygen saturation less than 92% but no supplemental oxygen needed; 2, shortness of breath and oxygen saturation less than 92% plus supplemental oxygen needed; 3, oxygen saturation less than 92% plus supplemental oxygen needed and hospitalization related to dyspnea or hypoxia; 4, oxygen saturation less than 92% plus supplemental oxygen needed and hospitalization related to dyspnea or hypoxia plus ventilator support needed for less than 3 days; 5, oxygen saturation less than 92% plus supplemental oxygen needed and hospitalization related to dyspnea or hypoxia plus ventilator support needed for at least 3 days; and 6, death. *** Change from day 0 to day 15. The mean of the highest daily symptom score for each participant that was reported most severe at baseline (62 for fluvoxamine group and 54 for placebo group). This analysis was not pursued further because the curves showed no substantial differences and because the baseline most severe symptom was heterogeneous across participants and likely did not adequately capture overall symptom burden # No study participants were rated 2 (shortness of breath and oxygen saturation ## During the 30-day observation period after the 15-day randomized clinical trial, 1 participant from the fluvoxamine group was hospitalized for post-COVID headache and 1 participant from the placebo group had an emergency department visit for chest pain ^ Agency's own calculation

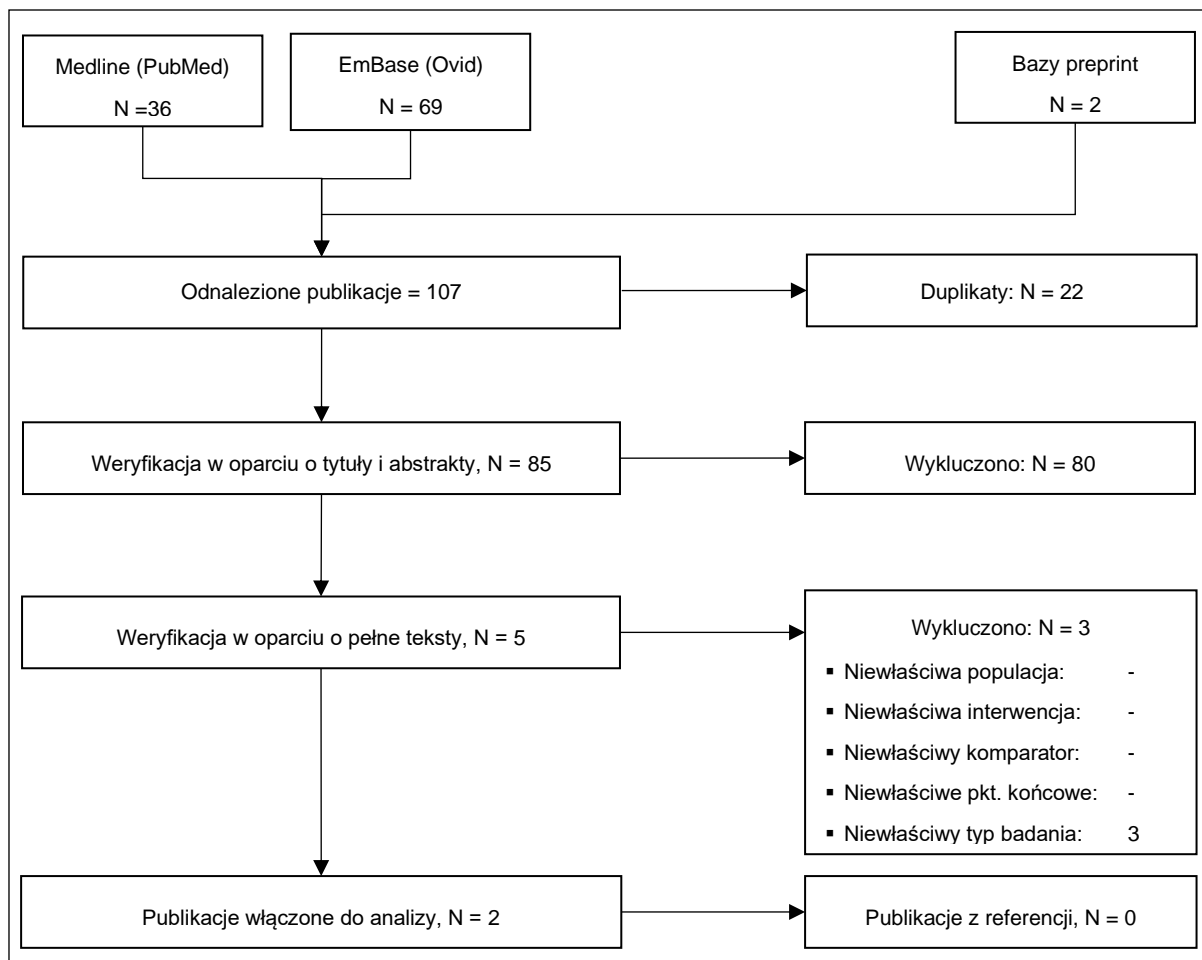
Strategia wyszukiwania

Tabela 8. Medline via Pubmed

Search number	Query	Results
1	((((((((((("Fluvoxamine"[Mesh]) OR (fluvoxamin*)) OR (Desiflu)) OR (Luvox)) OR (Luvox)) OR (Floxyfral)) OR (Fevarin)) OR (Dumirox)) OR (Faverin)) OR (DU23000)) OR ("DU 23000")) Sort by: Most Recent	3124
2	"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"	196 372
3	((((((((((("Fluvoxamine"[Mesh]) OR (fluvoxamin*)) OR (Desiflu)) OR (Luvox)) OR (Luvox)) OR (Floxyfral)) OR (Fevarin)) OR (Dumirox)) OR (Faverin)) OR (DU23000)) OR ("DU 23000")) AND ("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"))	36
4	Search: (((((((((((("Fluvoxamine"[Mesh]) OR (fluvoxamin*)) OR (Desiflu)) OR (Luvox)) OR (Luvox)) OR (Floxyfral)) OR (Fevarin)) OR (Dumirox)) OR (Faverin)) OR (DU23000)) OR ("DU 23000")) AND ("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")) Filters: English, Polish	35

Tabela 9. Embase via Ovid

Search number	Query	Results
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.	190 954
2	exp fluvoxamine/	13 565
3	(fluvoxamine or fluvoxamin).ab,kw,ti.	3 671
4	2 or 3	13961
5	1 and 4	69



Rycina 1. Diagram selekcji badań (data wyszukiwania – 22.11.2021)

Tabela 10. Badania wykluczone z opracowania na podstawie pełnego tekstu

Lp.	Autor	Tytuł	Powód wykluczenia
1.	Seftel 2021	Prospective Cohort of Fluvoxamine for Early Treatment of Coronavirus Disease 19	Typ badania – badanie kohortowe
2.	Calusic 2021	Safety and efficacy of fluvoxamine in COVID-19 ICU patients: an open label, prospective cohort trial with matched controls	Typ badania – badanie kohortowe
3.	Oskotsky 2021	Mortality Risk Among Patients With COVID-19 Prescribed Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Antidepressants	Typ badania – badanie retrospektywne

Piśmiennictwo

1. Reis G, Dos Santos Moreira-Silva EA, Silva DCM, Thabane L, Milagres AC, Ferreira TS, Dos Santos CVQ, de Souza Campos VH, Nogueira AMR, de Almeida APFG, Callegari ED, de Figueiredo Neto AD, Savassi LCM, Simplicio MIC, Ribeiro LB, Oliveira R, Harari O, Forrest JI, Ruton H, Sprague S, McKay P, Glushchenko AV, Rayner CR, Lenze EJ, Reiersen AM, Guyatt GH, Mills EJ; TOGETHER investigators. Effect of early treatment with fluvoxamine on risk of emergency care and hospitalisation among patients with COVID-19: the TOGETHER randomised, platform clinical trial. *Lancet Glob Health*. 2021 Oct 27:S2214-109X(21)00448-4. doi: 10.1016/S2214-109X(21)00448-4. Epub ahead of print. PMID: 34717820; PMCID: PMC8550952.
2. Lenze EJ, Mattar C, Zorumski CF, Stevens A, Schweiger J, Nicol GE, Miller JP, Yang L, Yingling M, Avidan MS, Reiersen AM. Fluvoxamine vs Placebo and Clinical Deterioration in Outpatients With Symptomatic COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020 Dec 8;324(22):2292-2300. doi: 10.1001/jama.2020.22760. PMID: 33180097; PMCID: PMC7662481.