



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Świadczeń Opieki Zdrowotnej

**Przegląd doniesień naukowych dla sotrowimabu (VIR-7831)
w leczeniu COVID-19**

Opracowanie analityczne AOTMiT

Wersja 1.1

data ukończenia 30.11.2021 r.

HISTORIA ZMIAN DOKUMENTU	
WERSJA 1.0 (11.06.2021)	-
WERSJA 1.1 (30.11.2021)	❖ Dokument został uzupełniony o analizę badania z randomizacją COMET-ICE, odnalezionego w ramach przeglądu aktualizacyjnego (data wyszukiwania: 26.11.2021), oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo sotrowimabu stosowanego w leczeniu COVID-19 (Gupta 2021a - publikacja w recenzowanym czasopiśmie wstępnej analizy wyników, dostępnej uprzednio w formie <i>pre-print</i> (Gupta 2021); Gupta 2021b).

KLUCZOWE INFORMACJE

- Celem opracowania jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa sotrowimabu (SOT; VIR-7831) u pacjentów z COVID-19. Kryteria włączenia do przeglądu spełniło 1 badanie:
 - COMET-ICE – fazy 3, podwójnie zaślepienie, z randomizacją, w ramach którego porównywano skuteczność sotrowimabu w dawce 500 mg w jednorazowym wlewie dożylnym z placebo (PLB), w populacji dorosłych pacjentów z objawowym, łagodnym do umiarkowanego COVID-19 oraz wysokim ryzykiem progresji do ciężkiej postaci;
 - Zidentyfikowano 3 publikacje opisujące wyniki badania COMET-ICE:
 - Wersja 1.0 przeglądu: **Gupta 2021** (*pre-print*; wersja 1.0 przeglądu) – nierecenzowana wersja publikacji opisującej wstępną analizę wyników (ang. *interim analysis*),
 - Wersja 1.1 przeglądu:
 - **Gupta 2021a** – publikacja w recenzowanym czasopiśmie wstępnej analizy wyników, dostępnej uprzednio w formie *pre-print* (Gupta 2021);
 - **Gupta 2021b** (*pre-print*) – finalna analiza wyników badania.
- **W badaniu nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy w zakresie śmiertelności**, przy czym w ramieniu sotrowimabu nie wystąpił żaden zgon, natomiast w ramieniu placebo zmarło 2 pacjentów.
- Finalne wyniki badania COMET-ICE (Gupta 2021b, *pre-print*) potwierdzają skuteczność sotrowimabu wykazaną we wstępnej analizie wyników (Gupta 2021, Gupta 2021a), **wskazując na znamiennej, 80% względną redukcję ryzyka hospitalizacji >24 h lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w ciągu 29-dniowego okresu obserwacji, w porównaniu z placebo**.
- Dodatkowo, wykazano znamiennej korzyść w grupie sotrowimabu względem placebo w postaci: 79% redukcji ryzyka hospitalizacji >24 h, 95% redukcji ryzyka przyjęcia na OIT, 75% redukcji ryzyka dla złożonego punktu końcowego tj. wizyta w SOR, hospitalizacja lub zgon z jakiegokolwiek przyczyny, a także 75% redukcję ryzyka progresji do ciężkiej lub krytycznej postaci COVID-19.
- W grupie sotrowimabu, w porównaniu do placebo, wykazano również znamienne zmniejszenie wiremii w dniu 8. względem wartości wyjściowych oraz zmniejszenie oceny wg skali FLU-PRO Plus do dnia 7. względem wartości wyjściowych.
- W finalnej analizie wyników nie wykazano natomiast wpływu sotrowimabu na konieczność stosowania kaniuli nosowej o niskim przepływie lub maski tlenowej oraz konieczności zastosowania wentylacji mechanicznej lub ECMO.
- Analogicznie do wstępnych wyników badania COMET-ICE, końcowa analiza bezpieczeństwa wskazuje na zbliżoną częstotliwość występowania AE w obu grupach badanych. W grupie sotrowimabu względem placebo wykazano natomiast – znamiennej 58% względną redukcję ryzyka wystąpienia AE 3-4 stopnia oraz 65% względną redukcję ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE).
- Biorąc pod uwagę dostępność wyłącznie 1 RCT oraz jego ograniczenia – status publikacji (dostępność finalnych wyników badania COMET-ICE wyłącznie w ramach publikacji o statusie *pre-print* (Gupta 2021b), która nie została jeszcze poddana recenzji) oraz brak informacji o innych stosowanych przez pacjentów terapiach, wnioskowanie o efektywności sotrowimabu w leczeniu pacjentów z COVID-19 obarczone jest niepewnością.
- Dodatkowe informacje: Trwa badanie 3 fazy (COMET-TAIL) nad domięśniową formą podania sotrowimabu. Wstępne wyniki wskazują na spełnienie kryterium hipotezy badawczej *non-inferiority* dla pierwszorzędowego punktu końcowego – progresja choroby w postaci hospitalizacji >24 h lub zgon (dzień 29.) przez sotrowimab w dawce 500 mg w podaniu domięśniowym w porównaniu do podania dożylnego.

1. CEL

Celem opracowania jest ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa sotrowimabu (SOT; VIR-7831) 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 2.06.2021 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.

Wyszukiwania aktualizacyjne na rzecz wersji 1.1 przeglądu przeprowadzono z uwzględnieniem baz informacji medycznej – PubMed przez Medline oraz EMBASE (data wyszukiwania: 26.11.2021 r.). Wykorzystano również zasoby bazy COVID-19. W celu identyfikacji doniesień jeszcze nieopublikowanych w ww. bazach, przeprowadzono również przeglądy baz publikacji typu *pre-print* – www.medrxiv.org oraz www.researchsquare.com.

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

Tabela 1. Kryteria włączenia badań pierwotnych do przeglądu dla sotrowimabu

	Kryteria włączenia
Populacja	Pacjenci z COVID-19 (populacja ogólna lub subpopulacja pacjentów)
Interwencja	Sotrowimab (VIR-7831)
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

¹Prezentacja 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 (wersja 1.0) oraz przeglądu aktualizacyjnego (wersja 1.1) odnaleziono następujące doniesienia naukowe dla efektywności klinicznej sotrowimabu w COVID-19:

- 1 badanie pierwotne (RCT) – COMET-ICE:
 - wersja 1.0:
 - Gupta 2021 (*pre-print*) [1],
 - Wersja 1.1:
 - Gupta 2021a (publikacja w recenzowanym czasopiśmie wstępnej analizy wyników, dostępnej uprzednio w formie *pre-print* - Gupta 2021) [2];
 - Gupta 2021b (*pre-print*) [3].

Dodatkowe informacje

21.05.2021 r. EMA opublikowała informację o zakończeniu przez CHMP przeglądu dostępnych danych dla sotrowimabu w leczeniu pacjentów z COVID-19. EMA uznała, że sotrowimab może być stosowany w leczeniu potwierdzonego COVID-19 u dorosłych i młodzieży (≥ 12 lat oraz o masie ciała ≥ 40 kg), niewymagających tlenoterapii i u których istnieje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiego COVID-19.

18.11.2021 r. EMA rozpoczęła ocenę wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu sotrowimabu (nazwa handlowa: Xevudy), złożonego przez producenta.

26.05.2021 r. amerykańska Agencja Żywności i Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*) wydała zezwolenie na stosowanie w nagłych wypadkach – *Emergency Use Authorization* (EUA) dla sotrowimabu w leczeniu łagodnego do umiarkowanego COVID-19 u pacjentów w wieku ≥ 12 r.ż. (≥ 40 kg) z potwierdzonym testem COVID-19, którzy są w grupie wysokiego ryzyka progresji do ciężkiego COVID-19, w tym hospitalizacji lub zgonu. Nie dotyczy pacjentów, którzy są hospitalizowani lub wymagają tlenoterapii z powodu COVID-19.

12.11.2021 r. na stronie producenta (GlaxoSmithKline, GSK) opublikowano wyniki RCT 3 fazy COMET-TAIL, oceniającego podanie domięśniowe sotrowimabu (w dawce 250 mg oraz 500 mg) w porównaniu z podaniem dożylnym (500 mg) u niehospitalizowanych pacjentów z łagodną do umiarkowanej postaci COVID-19, z wysokim ryzykiem progresji do ciężkiej postaci choroby. Wykazano, że progresji choroby w postaci hospitalizacji >24 h lub zgonu (dzień 29.) doznało 2,7% pacjentów w grupie sotrowimabu 500 mg *i.m.* oraz 1,3% pacjentów w grupie sotrowimabu *i.v.*. Skorygowana różnica (ang. *adjusted difference*) pomiędzy ramionami wyniosła 1,07% (95% CI: -1,25%; 3,39%). Zgodnie z informacją producenta, górna granica przedziału ufności spełnia predefiniowane kryterium (górna granica przedziału ufności: 3,5%, ustalone w porozumieniu z FDA) hipotezy badawczej *non-inferiority*. Wskazano również na niską częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (ang. *serious adverse event*, SAE) oraz zdarzeń niepożądanych (ang. *adverse event*, AE) 3-4 stopnia ($\leq 1\%$ w ramionach sotrowimabu 500 mg *i.m.* oraz *i.v.*).

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 sotrowimabu w COVID-19

Lp.	Badanie	Ramię badane		Ramię kontrolne	Rodzaje analizowanych punktów końcowych	Poziom wiarygodności
		Dawka	Czas leczenia			
1.	COMET-ICE wersja 1.0: Gupta 2021, pre-print; wersja 1.1: Gupta 2021a, Gupta 2021b	500 mg	pojedyncza infuzja dożylna	Placebo	Hospitalizacja w ciągu 24h; zgon; pacjenci żyjący, niehospitalizowani; liczba wizyt na izbie przyjęć, hospitalizacji lub zgonów z jakiegokolwiek przyczyny (złożony punkt końcowy), liczba wizyt na izbie przyjęć bez hospitalizacji lub z hospitalizacją <24h, progresja do ciężkiej lub krytycznej postaci COVID-19, konieczność stosowania kaniuli donosowej o niskim przepływie lub aparatu oddechowego, konieczność stosowania maski o obiegu zamkniętym, kaniuli nosowej o wysokim przepływie lub wentylacji nieinwazyjnej, konieczność inwazyjnej wentylacji mechanicznej, przyjęcie na OIT, bezpieczeństwo.	C

OIT – Oddział Intensywnej Terapii

3.1.1. Badania z randomizacją

COMET-ICE

Wyniki badania COMET-ICE zostały przedstawione w następujących publikacjach:

- Gupta 2021 (*pre-print*) oraz Gupta 2021a (opublikowana w recenzowanym czasopiśmie wersja publikacji Gupta 2021) – zaplanowana wstępna analiza wyników (ang. *interim analysis*), obejmująca 583 pacjentów (data odcięcia dla analizy skuteczności: 19.01.2021);
- Gupta 2021b (*pre-print*) – finalna analiza wyników badania, obejmująca 1057 pacjentów.

Badanie COMET-ICE stanowi wielośrodkową, podwójnie zaślepioną, próbę kliniczną 3 fazy z randomizacją. Celem badania jest analiza skuteczności i bezpieczeństwa stosowania przeciwciała monoklonalnego – sotrowimabu w porównaniu z placebo (PLB) wśród dorosłych pacjentów z objawowym, łagodnym/umiarkowanym COVID-19 oraz z wysokim ryzykiem progresji do ciężkiej postaci choroby.

Pacjenci zostali przydzieleni w stosunku 1:1 do grupy sotrowimabu w dawce 500 mg w pojedynczej infuzji dożylniej oraz do grupy placebo, za pomocą interaktywnego systemu randomizacyjnego (ang. *interactive Webbased response system*). W badaniu zastosowano stratyfikację pacjentów ze względu na wiek (≤ 70 r.ż. lub >70 r.ż.), czas trwania objawów (≤ 3 dni lub 4 lub 5 dni) oraz region geograficzny (Ameryka Północna lub Ameryka Południowa lub Europa).

W badaniu dopuszczono stosowanie innych terapii według uznania lekarza w ramach lokalnej standardowej opieki.

Pierwszorzędowy, złożony punkt końcowy zdefiniowano jako: hospitalizacja >24 h lub zgon z jakiegokolwiek przyczyny do dnia 29. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały m.in. wizytę w SOR, hospitalizację lub zgon oraz progresję choroby wymagającą podania dodatkowego tlenu.

Rekrutacja do badania została zakończona przed włączeniem zaplanowanej liczby pacjentów, ze względu na wykazaną we wstępnej analizie wyników wysoką skuteczność sotrowimabu w zakresie hospitalizacji lub zgonu w porównaniu z placebo.

Gupta 2021 (*pre-print*) / Gupta 2021a (NEJM)

Wstępna analiza wyników zaprezentowana w publikacji Gupta 2021 (*pre-print*) / Gupta 2021a (NEJM) obejmuje dane do daty odcięcia 19.01.2021 r. dla analizy skuteczności oraz 17.02.2021 r. dla analizy bezpieczeństwa.

Ocenie skuteczności poddano 583 pacjentów zrandomizowanych do grupy sotrowimabu (N=291) oraz placebo (N=292), natomiast bezpieczeństwo oceniono u 868 pacjentów (430 pacjentów w grupie SOT i 438 pacjentów w grupie PLB).

Wyniki wstępnej analizy, przeprowadzonej zgodnie z intencją leczenia, (ang. *intention-to-treat analysis*, ITT) wskazują na **znamienną statystycznie redukcję ryzyka hospitalizacji >24 h lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny o 85% na skutek stosowania SOT w porównaniu z placebo – 3/291 (1%) vs 21/292 (7%); RR=0,14 (95%CI: 0,04; 0,48); NNT=16.**

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie śmiertelności – w ramieniu SOT nie odnotowano żadnego zgonu, natomiast w ramieniu PLB zmarł 1 pacjent (RR=0,34; 95%CI: 0,01; 8,21).

W zakresie drugorzędowych punktów końcowych, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść sotrowimabu w porównaniu z placebo w zakresie:

- hospitalizacji >24 h (1% vs 7%; RR=0,14, 95%CI: 0,04; 0,48; NNT=16),
- odsetka pacjentów niehospitalizowanych (98% vs 92%; RR=1,06; 95%CI: 1,02; 1,10; NNT=20),
- złożonego punktu końcowego – wizyta w SOR, hospitalizacja lub zgon z jakiegokolwiek przyczyny (2% vs 10%; RR=0,22; 95%CI: 0,09; 0,51; NNT=14),
- progresji COVID-19 do ciężkiej lub krytycznej postaci (0,6% vs 7%; RR=0,11; 95%CI: 0,02; 0,45; NNT=17),
- konieczności stosowania kaniuli nosowej o niskim przepływie lub maski tlenowej (ang. *face mask*) (RR=0,18; 95%CI: 0,04; 0,82; NNT=32).

Nie zaobserwowano natomiast znamiennej różnicy w zakresie: liczby wizyt na izbie przyjęć bez hospitalizacji lub hospitalizacji <24h z jakiegokolwiek przyczyny, a także konieczności stosowania maski typu *non-rebreather*, kaniuli nosowej o wysokim przepływie lub wentylacji nieinwazyjnej. Istotnej statystycznie różnicy nie odnotowano także w ramach konieczności wentylacji inwazyjnej oraz przyjęcia na OIT z jakiegokolwiek przyczyny.

W przypadku analizy bezpieczeństwa, jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane (AE) zareportowano u 73/430 (17%) pacjentów w ramieniu SOT oraz 85/438 (19%) pacjentów w ramieniu PLB – nie wykazano znamiennej różnicy między ramionami badania (RR=0,87; 95%CI: 0,66; 1,16). Istotność statystyczną wykazano natomiast w AE stopnia 3. lub 4., które wystąpiły u 2% pacjentów w grupie SOT oraz 6% pacjentów w grupie PLB (RR=0,26; 95%CI: 0,12; 0,60; NNT=22). Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) raportowano istotnie rzadziej w ramieniu sotrowimabu niż w ramieniu placebo - 2% vs 6% (RR=0,27; 95%CI: 0,12; 0,63; NNT=23).

Szczegółowy opis metodyki i wstępnych wyników badania COMET-ICE zawiera Tabela 6.

Gupta 2021b

Finalna analiza wyników badania COMET-ICE obejmuje dane do kwietnia 2021 r. Końcowa analiza obejmuje łącznie 1057 pacjentów – 528 w grupie sotrowimabu oraz 529 pacjentów w grupie placebo. Do analizy bezpieczeństwa włączono 1049 pacjentów, nie uwzględniono 8 pacjentów, którzy nie otrzymali przypisanego leczenia.

Mediana okresu obserwacji (*follow-up*) wyniosła 103 dni (zakres: 5-178) w grupie sotrowimabu oraz 102 dni (zakres: 3-176) w grupie placebo.

Końcowe wyniki badania COMET-ICE potwierdzają skuteczność sotrowimabu, uzyskaną we wstępnej analizie – **wykazano znamiennej 80% redukcję ryzyka hospitalizacji >24 h lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w grupie sotrowimabu w porównaniu z placebo (1% vs 6%, RR=0,20; 95% CI: 0,08; 0,48; NNT=22).**

Nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy w zakresie śmiertelności – w ramieniu sotrowimabu nie odnotowano żadnego zgonu, natomiast w ramieniu placebo zmarło 2 pacjentów (RR=0,20; 95% CI: 0,01; 4,16).

W ramach drugorzędowych punktów końcowych, odnotowano znamiennej statystycznie korzyść w grupie sotrowimabu w porównaniu z placebo w zakresie:

- hospitalizacji >24 h (1% vs 5%; RR=0,21, 95%CI: 0,09; 0,50; NNT=23),
- złożonego punktu końcowego – wizyta na SOR, hospitalizacja lub zgon z jakiegokolwiek przyczyny (2% vs 7%; RR=0,33; 95%CI: 0,18; 0,62; NNT=20),
- przyjęcia na OIT (0% vs 2%; RR=0,05; 95% CI: 0,003; 0,81; NNT=53);
- progresji do ciężkiej lub krytycznej postaci COVID-19, wymagającej suplementacji tlenem lub wentylacji mechanicznej (1% vs 5%; RR=0,25; 95% CI: 0,11; 0,575; NNT=25),
- konieczności stosowania maski typu *non-rebreather*, kaniuli nosowej o wysokim przepływie lub wentylacji nieinwazyjnej (0% vs 2%; RR=0,05; 95% CI: 0,003; 0,81; NNT=53);
- zmiany wirerii względem wartości wyjściowych w dniu 8. (LS mean difference²=-0,232 log₁₀ kopii/ml; 95% CI: -0,399; -0,065; p=0,007);
- zmiany w ocenie wg skali FLU-PRO Plus względem wartości wyjściowych do dnia 7. (SOT: -3,05 (95% CI: -3,27; -2,83) vs PLB: -1,98 (95% CI: -2,20; -1,76); LS mean difference²=-1,07; 95% CI: -1,38 ; -0,76; p<0,001).

Wyniki badania nie wykazały istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą sotrowimabu i placebo w zakresie: konieczności stosowania kaniuli nosowej o niskim przepływie lub maski tlenowej oraz konieczności zastosowania wentylacji mechanicznej lub ECMO.

Analogicznie do wstępnych wyników badania COMET-ICE, w ramach analizy bezpieczeństwa, wykazano zbliżoną częstość występowania zdarzeń niepożądanych (AE) w grupie sotrowimabu i placebo (22% vs 23%). Natomiast w grupie sotrowimabu wykazano znamiennej mniejszą częstość występowania AE stopnia 3. lub 4 (3% vs 7%; RR=0,42; 95%CI: 0,23; 0,76; NNT=25) oraz SAE (2% vs 6%; RR=0,35; 95%CI: 0,18; 0,68; NNT=5).

Szczegółowy opis metodyki i finalnych wyników badania COMET-ICE zawiera Tabela 5.

Interpretacja wyników badania COMET-ICE powinna przebiegać z uwzględnieniem istniejących ograniczeń, tj. status publikacji finalnej analizy wyników (*pre-print*) oraz braku informacji o innych stosowanych przez pacjentów terapiach.

²LS mean difference – różnica średnich obliczona metodą najmniejszych kwadratów

4. Wnioski

Finalne wyniki badania COMET-ICE (Gupta 2021b, *pre-print*) potwierdzają skuteczność sotrowimabu wykazaną we wstępnej analizie wyników (Gupta 2021, Gupta 2021a), **wskazując na znamienne zmniejszenie ryzyka hospitalizacja >24 h lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w ciągu 29-dniowego okresu obserwacji, w grupie sotrowimabu w porównaniu z placebo**. Dodatkowo, korzyść ze stosowania sotrowimabu wykazano w przypadku konieczności hospitalizacji >24 h, przyjęcia na OIT, , złożonego punktu końcowego tj. wizyta w SOR, hospitalizacja lub zgon z jakiegokolwiek przyczyny, a także progresji do ciężkiej lub krytycznej postaci COVID-19 oraz konieczności stosowania maski typu *non-rebreather*, kaniuli nosowej o wysokim przepływie lub wentylacji nieinwazyjnej. Ponadto, w grupie sotrowimabu w porównaniu do placebo, wykazano znamienne zmniejszenie wiremii w dniu 8. względem wartości wyjściowych oraz zmniejszenie oceny wg skali FLU-PRO Plus do dnia 7. względem wartości wyjściowych

Nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy w zakresie śmiertelności, przy czym w ramieniu sotrowimabu nie wystąpił żaden zgon, natomiast w ramieniu placebo zmarło 2 pacjentów.

Nie wykazano również wpływu sotrowimabu na konieczność stosowania kaniuli nosowej o niskim przepływie lub aparatu oddechowego oraz konieczności zastosowania wentylacji mechanicznej lub ECMO.

Analiza bezpieczeństwa wskazuje na zbliżoną częstość występowania AE w obu grupach badanych. Wykazano natomiast, że w grupie sotrowimabu względem placebo AE 3-4 stopnia oraz SAE występowały ze znamienne niższą częstotliwością.

Należy mieć na uwadze, że na dzień przeszukania baz medycznych (26.11.2021 r.) finalne wyniki badania COMET-ICE dostępne są wyłącznie w ramach publikacji o statusie *pre-print* (Gupta 2021b), która nie została jeszcze poddana recenzji. Publikacja w recenzowanym czasopiśmie obejmuje jedynie wstępne wyniki badania COMET-ICE. Dodatkowo, dostępne wyniki badania obarczone są innymi ograniczeniami tj. brak informacji o innych stosowanych terapiach. W związku z powyższym, wnioskowanie o efektywności sotrowimabu w leczeniu pacjentów z COVID-19 obarczone jest niepewnością.

ANEKS

Tabela 5. Opis metodyki i finalnych wyników badania COMET-ICE (Gupta 2021b, pre-print)

COMET-ICE (Gupta 2021b)							
Effect of the Neutralizing SARS-CoV-2 Antibody Sotrovimab in Preventing Progression of COVID-19: A Randomized Clinical Trial (medRxiv, 8.11.2021)							
Methodology	Population		Intervention	Control	Limitations		
Randomized, double-blind, multicenter, Phase 3 study	N=1057 (efficiency analysis, ITT) N=1049 (safety analysis, 8 patients not receive drug)		Ni=528 (ITT)	Nk=529 (ITT)	<ul style="list-style-type: none"> - publication type: pre-print; - 20% of patients from virology analysis population had not detectable viral load; - no specified information about other administered therapies; 		
Randomization: 1:1	<u>Inclusion criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> - ≥18 years, - SARS-CoV-2 confirmed with RT-PCR or antigen test; - ≤5 days from symptoms onset; - high risk for COVID-19 progression to hospitalization or death*. 		Sotrovimab 500 mg, single 1h i.v. infusion	Placebo (saline)			
Stratification: age (≤70 years or >70 years), symptom duration (≤3 days or 4 or 5 days), geographic region (North America vs South America vs Europe)	<u>Exclusion criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> - hospitalization; - symptoms of severe COVID-19: shortness of breath at rest, oxygen saturation <94%, requiring supplemental oxygen. 						
Database lock: 04.2021						53 (18–96)	53 (17–88)
Median follow-up: 103 days	Age	Median (range) – y					
Country: USA, Brazil, Spain, Canada, Peru		≥65 y (%)				20	20
		>70 y (%)				11	11
	Male sex (%)					43	48
	Duration of symptoms (%)	≤3 days				59	59
		4–5 days				40	41
	Risk factor for COVID-19 progression (%)	Overall				>99	>99
		Age ≥55 y				46	48
		Diabetes requiring medication				23	21
		BMI >30				63	64
		Moderate-to-severe asthma				17	17
		COPD			6	5	
		Chronic kidney disease	<1	2			
		Congestive heart failure: NYHA class ≥II	<1	<1			
	Number of concurrent risk factors for COVID-19 progression (%)	0	<1	<1			
		1	55	57			
		2	34	29			
		≥3	11	13			

COMET-ICE (Gupta 2021b)

Results

Outcome		Sotrovimab	Placebo	Statistical significance of differences	
Event	Follow-up period (days)			Relative parameter (95%CI)	Absolute parameter NNT (95%CI)
Hospitalization >24 hours for any cause or death for any cause, n/N (%)	29	6/528 (1)	30/529 (6)	adjRR=0.21 (0.09; 0.50) ^RR=0.20 (0.08; 0.48)	22 (15; 42)
Hospitalized >24 hours due to any cause – n/N (%)		6/528 (1)	29/529 (5)	^RR=0.21 (0.09; 0.50)	23 (15; 45)
Death from any cause – n/N (%)		0	2/529 (<1)	^RR=0.20 (0.01; 4.16)	-
Emergency department visit or hospitalization or death from any cause – n/N (%)		13/528 (2)	39/529 (7)	RR=0.34 (0.19; 0.63) ^RR=0.33 (0.18; 0.62)	20 (13; 43)
Progression to severe/critical respiratory COVID-19** – n/N (%)		7/528 (1)	28/529 (5)	RR=0.26 (0.12; 0.59) ^RR=0.25 (0.11; 0.57)	25 (16; 55)
Low-flow nasal cannula or face mask – n/N (%)		7/528 (1)	12/529 (5)	^RR=0.58 (0.23; 1.47)	-
Nonrebreather mask, high-flow nasal cannula, or noninvasive Ventilation – n/N (%)		0	10/529 (2)	^RR=0.05 (0.003; 0.81)	53 (32; 149)
Mechanical ventilation / ECMO – n/N (%)		0	4/529 (<1)	^RR=0.11 (0.01; 2.06)	-
Ventilator use – n/N (%)		0/528 (0)	6/529 (1)	^RR=0.08 (0.004; 1.36)	-
ICU admission – n/N (%)		0/528 (0)	10/529 (2)	^RR=0.05 (0.003; 0.81)	53 (32; 149)
Change from baseline in viral load at day 8 – log10 copies/mL	8	-	-	LS mean difference= -0,232 (-0,399; -0,065); p=0,007	-
Mean change from baseline in FLU-PRO Plus total score through day 7, (95% CI)	7	-3.05 (-3.27; -2.83)	-1.98 (-2.20 ; -1.76)	LS mean difference= -1,07 (-1,38 ; -0,76); p<0,001	-

Safety

AE – n/N (%)	nd	114/523 (22)	123/526 (23)	^RR=0.93 (0.75; 1.17)	-
Infusion-related reaction – n/N (%)		6/523 (1)	6/526 (1)	^RR=1.01 (0.33; 3.10)	-
AE grade 3 or 4 – n/N (%)		15/523 (3)	36/526 (7)	^RR=0.42 (0.23; 0.76)	25 (15; 72)
SAE – n/N (%)		11/523 (2)	32/526 (6)	^RR=0.35 (0.18; 0.68)	25 (16; 63)

Authors' conclusion: Among nonhospitalized patients with mild to moderate COVID-19, a single 500-mg intravenous dose of sotrovimab prevented progression of COVID-19, with a reduction in hospitalization and need for supplemental oxygen. Sotrovimab is a well-tolerated, effective treatment option for patients at high risk for severe morbidity and mortality from COVID-19.

AE – adverse event; COPD – Chronic obstructive pulmonary disease, ECMO – extracorporeal membrane oxygenation; SAE – serious adverse event,

*at least 1 of the following risk factors: age 55 years or older, diabetes requiring medication, obesity (body mass index >30 kg/m2), chronic kidney disease (estimated glomerular filtration rate <60 mL/min/1.73 m2), congestive heart failure (New York Heart Association class II or higher), chronic obstructive pulmonary disease, or moderate to severe asthma

**Severe/critical respiratory COVID-19 was defined as a requirement for supplemental oxygen (severe disease) and mechanical ventilation (critical disease)

Tabela 6. Opis metodyki i wstępnych wyników badania COMET-ICE (Gupta 2021a)

COMET-ICE (Gupta 2021a)					
Early Treatment for Covid-19 with SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Sotrovimab (NEJM, 27.10.2021)					
Methodology	Population	Intervention	Control	Limitations	
Randomized, double-blind, multicenter, Phase 3 study Randomization: 1:1; Stratification: age (≤ 70 years or >70 years), symptom duration (≤ 3 days or 4 or 5 days), geographic region Datalock: - efficacy analysis: 19/01/2021 - safety analysis: 17/02/2021 Median follow-up (ITT): - efficacy analysis: 72 days; - safety analysis: 56 days; Country: USA, Canada, Brazil, Spain	N=583 (randomized; efficacy analysis; 868 – safety analysis) Non-hospitalized patients with mild/moderate COVID-19 and high risk progression <u>Inclusion criteria:</u> – ≥ 18 years, – high risk for COVID-19 progression*, – SARS-CoV-2 confirmed with RT-PCR or antigen test; – oxygen saturation $\geq 94\%$; – ≤ 5 days from symptoms** onset;	Ni=291 – efficacy analysis (430 – safety analysis) Sotrovimab 500 mg, single 1h i.v. infusion	Nc=292 – efficacy analysis (438 – safety analysis) Placebo	– Ongoing study - interim analysis; – No specified information about other administered therapies; – Potential differences in local standard of care protocol;	
		<u>Exclusion criteria:</u> – hospitalization (currently or likely to require in the next 24 hours); – severe COVID-19***; – severely immunocompromised participants; – SARS-CoV-2 vaccination prior to randomization.	Local standard of care treatment was permitted (except: hydroxychloroquine, chloroquine, convalescent plasma).		
	Age	Median (IQR) – yr	53.0 (18-96)		52.5 (18-88)
		≥ 65 yr (%)	22		22
		≥ 70 yr (%)	11		11
		Male sex (%)	46		45
	Risk factor for COVID-19 progression (%)	Overall	100		99
		Age ≥ 55 yr	46		48
		Diabetes requiring medication	23		23
		Obesity	63		64
		Chronic kidney disease	<1		1
		Congestive heart failure	<1		1
		COPD	5		3
	Number of concurrent risk factors for COVID-19 progression (%)	Moderate to severe asthma	16		16
0		0	<1		
1		58	58		
2		31	29		
Duration of symptoms (%)	≥ 3	10	12		
	≤ 3 days	57	59		
	4-5 days	42	41		

COMET-ICE (Gupta 2021a)

Results (ITT analysis)

Outcome		Sotrovimab	Placebo	Statistical significance of differences	
Event	Follow-up period (days)			Relative parameter (95%CI)	Absolute parameter (95%CI)
Hospitalization >24 hours for any cause or death for any cause, n/N (%)	29	3/291 (1)	21/292 (7)	RRR=85 (44; 96) ^RR=0.14 (0.04; 0.48)	^NNT=16 (11; 34)
Hospitalized >24 hours for any cause, n/N (%)		3/291 (1)	21/292 (7)	^RR=0.14 (0.04; 0.48)	^NNT=16 (11; 34)
Death by any cause, n/N (%)		0	1/292 (0.3)	^RR=0.33 (0.01; 8.18)	-
Alive and not hospitalized, n/N (%)		284/291 (98)	270/292 (92)	^RR=1.06 (1.02; 1.10)	^NNT=20 (12; 62)
Emergency department visit, hospitalization for any cause, or death for any cause, n/N (%)		6/291 (2)	28/292 (10)	^RR=0.22 (0.09; 0.51)	^NNT=14 (9; 27)
Emergency department visit without hospitalization or hospitalized for <24 hours for any cause, n/N (%)		3/291 (1)	7/292 (2)	^RR=0.43 (0.11; 1.65)	-
Emergency department visit for any cause, n/N (%)		2/291 (0.6)	8/292 (3)	^RR=0.25 (0.05; 1.17)	-
Hospitalization for any cause, n/N (%)		4/291 (1)	21/292 (7)	^RR=0.19 (0.07; 0.55)	^NNT=17 (11; 39)
Severe or critical progression****, n/N (%)		2/291 (0.6)	19/292 (7)	^RR=0.11 (0.02; 0.45)	^NNT=17 (11; 35)
Low-flow nasal cannula or face mask, n/N (%)		2/291 (0.6)	11/292 (4)	^RR=0.18 (0.04; 0.82)	^NNT=32 (18; 144)
Non-rebreather mask, high-flow nasal cannula or NIV, n/N (%)		0	5/292 (2)	^RR=0.09 (0.01; 1.64)	-
Invasive mechanical ventilation, n/N (%)		0	2/292 (0.6)	^RR=0.20 (0.01; 4.16)	-
Admission to intensive care for any cause, n/N (%)		0	5/292 (2)	^RR=0.09 (0.01; 1.64)	-
Safety					
Any adverse event, n/N (%)	nd	73/430 (17)	85/438 (19)	^RR=0.87 (0.66; 1.16)	-
AE related to sotrovimab or placebo, n/N (%)		8/430 (2)	8/438 (2)	^RR=1.02 (0.39; 2.69)	-
AE leading to dose interruption or delay, n/N (%)		2/430 (0.5)	0	^RR=5.10 (0.25; 105.78)	-
Any infusion-related reactions, n/N (%) #		6/430 (1)	5/430 (1)	^RR=1.22 (0.38; 3.98)	-
Any grade 3 or 4 adverse event, n/N (%)		7/430 (2)	27/438 (6)	^RR=0.26 (0.12; 0.60)	^NNT=22 (14; 51)
Any serious adverse event, n/N (%)		7/430 (2)	26/438 (6)	^RR=0.27 (0.12; 0.63)	^NNT=23 (15; 56)
Authors' conclusion: Among high-risk patients with mild-to-moderate Covid-19, sotrovimab reduced the risk of disease progression. No safety signals were identified.					

BMI – body mass index; COPD – chronic obstructive pulmonary disease; eGFR – estimated glomerular filtration rate; i.v. – intravenous; ITT – intention-to-treat; nd – no data; NIV – non-invasive ventilation; NYHA – The New York Heart Association (Functional Classification); RR – risk ratio; RRR – relative risk reduction.

*≥1 of the following risk factors: diabetes requiring medication, obesity (BMI >35), chronic kidney disease (eGFR <60 mL/min/1.73 m² by MDRD), congestive heart failure (NYHA ≥II class), COPD, and moderate to severe asthma OR ≥ 55 years old, irrespective of co-morbidities.

**fever, chills, cough, sore throat, malaise, headache, joint or muscle pain, change in smell or taste, vomiting, diarrhea, shortness of breath on exertion.

*** shortness of breath at rest, respiratory distress or requiring supplemental oxygen;

****Severe or critical progression as manifested by supplemental oxygen use;

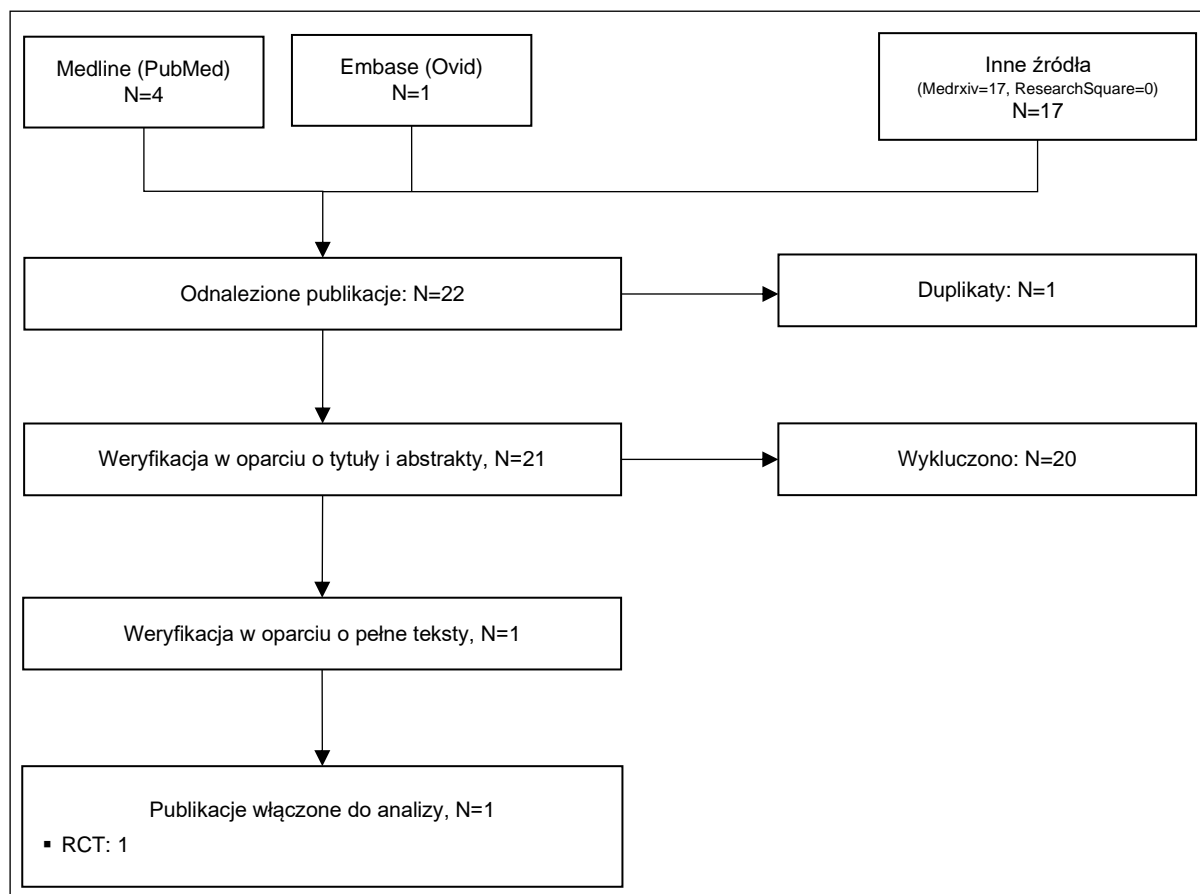
#Infusion-related reactions were defined as adverse events with preferred terms of pyrexia, chills, dizziness, dyspnea, pruritus, rash, and infusion-related reaction within 24 hours of study drug administration;

^Agency's own calculations.

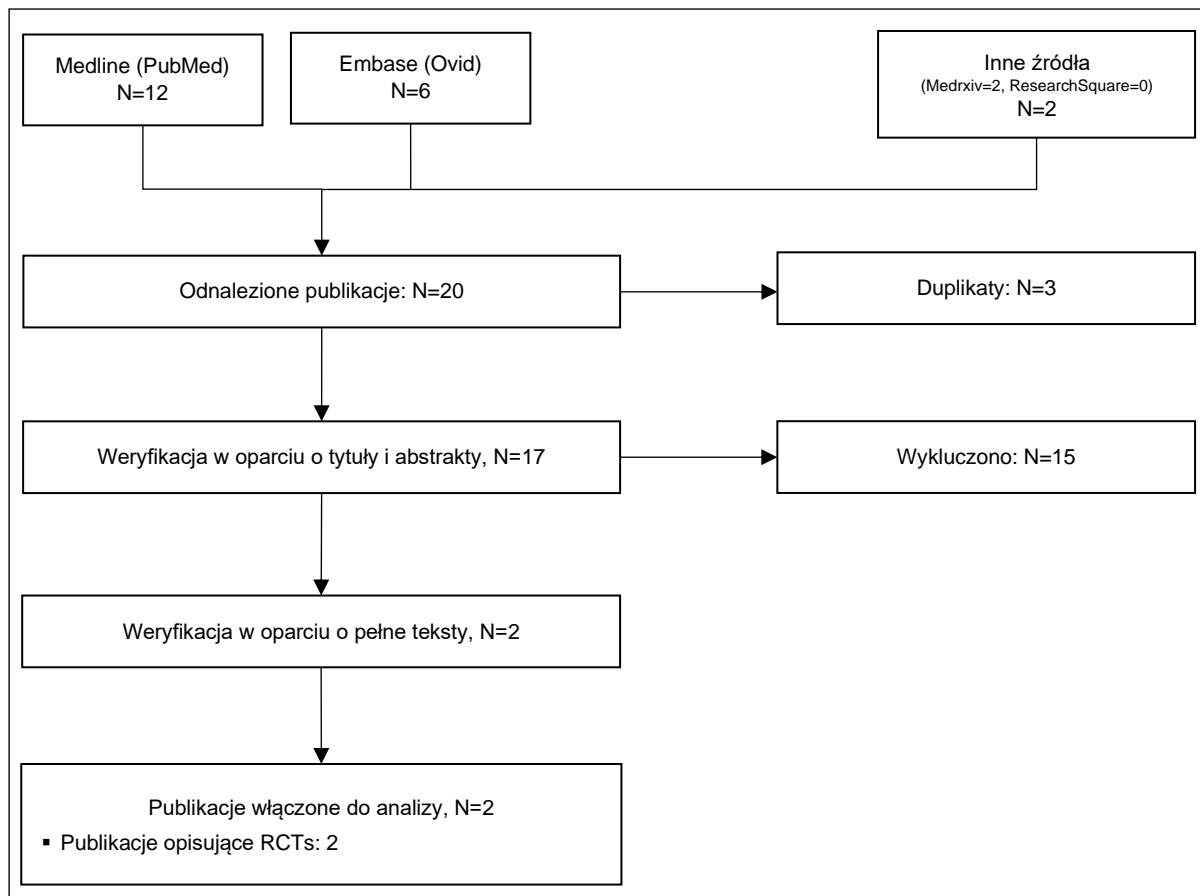
Tabela 7. Strategie wyszukiwania w PubMed i Embase (data wyszukiwania: 2.06.2021, wyszukiwanie aktualizacyjne: 26.11.2021)

Bazy informacji medycznej	Wyniki	
	2.06.2021 (v. 1.0)	26.11.2021 (v. 1.1)
Pubmed		
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"	139 517	198 165
2. sotrovimab OR "GSK-4182136" OR "VIR-7831" Wersja 1.1: 2. sotrovimab OR "GSK-4182136" OR "VIR-7831" OR Xevudy	4	16
3. 1 AND 2, Filters: English, Polish Wersja 1.1: 3 AND (("2021/06/03"[Date - Entry] : "2021/11/26"[Date - Entry]))	4	12
Embase	2.06.2021 (v. 1.0)	26.11.2021 (v. 1.1)
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.	134 336	192 741
2. (sotrovimab OR "GSK-4182136" OR "VIR-7831") Wersja 1.1: (sotrovimab OR "GSK-4182136" OR "VIR-7831" OR Xevudy)	1	7
3. 1 and 2, Filters: English, Polish Wersja 1.1: limit 3 to dc=20210603-20211126	1	6

Przedstawione aktualizacyjne wyniki przeszukania bez informacji medycznej obejmują cząstkowe wyniki, przy zawężeniu daty od ostatniego przeszukania.



Rysunek 1. Proces selekcji doniesień, zgodnie z zaleceniami PRISMA (data wyszukiwania: 2.06.2021, wersja 1.0)



Rysunek 2. Proces selekcji doniesień, zgodnie z zaleceniami PRISMA (data wyszukiwania: 26.11.2021, wersja 1.1)

Tabela 8. Badania pierwotne włączone do przeglądu Agencji

L.p.	Badanie	Tytuł
Włączone badania pierwotne		
Wersja 1.0		
1.	Gupta 2021	Early Covid-19 Treatment With SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Sotrovimab
Wersja 1.1		
2.	Gupta 2021a	Early Treatment for Covid-19 with SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Sotrovimab
3.	Gupta 2021b	Effect of the Neutralizing SARS-CoV-2 Antibody Sotrovimab in Preventing Progression of COVID-19: A Randomized Clinical Trial

Piśmiennictwo

1. Gupta A. et al. Early Covid-19 Treatment With SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Sotrovimab. medRxiv, 28 May 2021; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.05.27.21257096>
2. Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E, et al. Early Treatment for Covid-19 with SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Sotrovimab. N Engl J Med. 2021 Nov 18;385(21):1941-1950. doi: 10.1056/NEJMoa2107934. Epub 2021 Oct 27.
3. Gupta A., Gonzalez-Rojas Y., Juarez E. et al. Effect of the Neutralizing SARS-CoV-2 Antibody Sotrovimab in Preventing Progression of COVID-19: A Randomized Clinical Trial. medRxiv 2021.11.03.21265533, 8 Nov 2021; <https://doi.org/10.1101/2021.11.03.21265533>.