



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Świadczeń Opieki Zdrowotnej

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

Opracowanie analityczne AOTMiT

22.09.2020 r.

KLUCZOWE INFORMACJE

- W badaniach randomizowanych istotne statystycznie różnice na korzyść fawipirawiru odnotowano w zakresie: poprawy stanu klinicznego (Chen 2020), czasu do ustąpienia objawów: gorączki i kaszlu (Chen 2020) oraz odsetka uzyskanych negatywnych wyników badania PCR w 5 dniu obserwacji (Ivashchenko 2020).
- W badaniu quasi-eksperymentalnym (Cai 2020) odnotowano wyniki wskazujące na wyższą skuteczność leczenia FAV w porównaniu z LPV/RTV w zakresie uzyskania ujemnego wyniku badania PCR oraz poprawy widocznej w badaniu TK w 14 dniu od rozpoczęcia leczenia.
- W żadnym z badań analiza nie pozwoliła na określenie wpływu fawipirawiru na ryzyko zgonu.
- Bezpieczeństwo ocenianej technologii raportowano w 3 badaniach (Chen 2020, Cai 2020, Ivashchenko 2020), przy czym odsetek działań niepożądanych był niższy w ramieniu fawipirawiru niż w ramionach kontrolnych.
- Odnalezione badania charakteryzowały się licznymi ograniczeniami metodycznymi – proces przydziału pacjentów do ramion badania generujący ryzyko błędu selekcji i różnic w charakterystykach wyjściowych pacjentów, niewielkie liczebności grup badanych, rozbieżności w schematach podawania technologii badanej.
- Mając na względzie niską jakość zidentyfikowanych dowodów naukowych, jednoznaczne wnioskowanie o istotnych korzyściach ze stosowania fawipirawiru jest utrudnione.

STRESZCZENIE

Celem opracowania jest ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa fawipirawiru (FAV) stosowanego u pacjentów z COVID-19.

W dokumencie zestawiono wyniki badań pierwotnych i wtórnych odnalezionych w ramach systematycznego przeglądu baz informacji medycznej (data wyszukiwania: 01.09.2020 r.). Predefiniowane kryteria włączenia do przeglądu spełniło 5 badań pierwotnych – 3 RCT (Chen 2020, Ivashchenko 2020, Lou 2020) 1 badanie quasi-eksperymentalne bez randomizacji (Cai 2020) oraz 1 badanie obserwacyjne prospektywne (Calik 2020).

Analiza nie pozwoliła na określenie wpływu fawipirawiru na ryzyko zgonu: wyniki badań były nieistotne statystycznie lub w badanej populacji nie wystąpił zgon.

W badaniach randomizowanych istotne statystycznie różnice na korzyść fawipirawiru odnotowano w zakresie:

- poprawy stanu klinicznego: w analizie przeprowadzonej wśród pacjentów z umiarkowanym nasileniem choroby wyzdrowiało 71,43% pacjentów w grupie badanej oraz 55,86% pacjentów w grupie kontrolnej (DRR¹=0,1557 [95% CI: 0,0271; 0,2843] p=0,0199 (Chen 2020);
- czasu do ustąpienia objawów: gorączki (w grupie fawipirawiru objawy ustąpiły w dniu 6, w grupie arbidolu w dniu 8 (p<0,0001)) i kaszlu (po 9 dniu obserwacji objawy wstępowały u 1 pacjenta w grupie fawipirawiru oraz 17 pacjentów w grupie arbidolu (p<0,0001)) (Chen 2020);
- odsetku uzyskanych negatywnych wyników badania PCR w 5 dniu obserwacji: 25/40 (62.5%) pacjentów w grupie fawipirawiru vs 6/20 (30.0%) pacjentów w grupie kontrolnej (p=0.018); (Ivashchenko 2020)

W quasi-eksperymentalnym badaniu Cai 2020 analiza wykazała, że wyniki wskazują na wyższą skuteczność leczenia FAV w stosunku do LPV/RTV w zakresie punktów końcowych:

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

Bezpieczeństwo ocenianej technologii raportowano w 3 badaniach, przy czym odsetek działań niepożądanych był niższy w ramieniu fawipirawiru niż w ramionach kontrolnych:

- duszność po przyjęciu leku wystąpiła u 4 (3,45%) pacjentów przyjmujących FAV oraz u 14 (11,67%) pacjentów przyjmujących ARB (p=0,0174) (Chen 2020);
- działania niepożądane wystąpiły u 4 (11,43%) pacjentów w grupie FAV oraz u 25 (55,56%) pacjentów (p<0,001) w grupie LPV/RTV (Cai 2020).

Natomiast w badaniu Ivashchenko 2020 nie odnotowano istotnych statystycznie wyników dla bezpieczeństwa.

Odnalezione badania charakteryzowały się licznymi ograniczeniami metodycznymi – proces przydziału pacjentów do ramion badania generujący ryzyko błędu selekcji i różnic w charakterystykach wyjściowych pacjentów, niewielkie liczebności grup badanych, rozbieżności w schematach podawania technologii badanej.

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

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

1. CEL

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

2. METODYKA

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

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

Tabela 1. Kryteria włączenia badań pierwotnych do przeglądu dla fawipirawiru

	Kryteria włączenia i wykluczenia
Populacja	Pacjenci z COVID-19 (populacja główna lub subpopulacja pacjentów)
Interwencja	Fawipirawir
Komparator	Inne postępowanie terapeutyczne / zachowawcze / opieka standardowa
Punkt końcowy	Nie zdefiniowano – wszystkie zdefiniowane w protokołach punkty końcowe dla oceny skuteczności i profilu bezpieczeństwa
Rodzaj badań	<ul style="list-style-type: none">• Badania eksperymentalne z grupą kontrolną lub badania eksperymentalne jednoramienne;• Badania obserwacyjne z grupą kontrolną – prospektywne oraz retrospektywne• Rejestry obejmujące >1000 pacjentów;• Przeglądy systematyczne z metaanalizą; Odnalezione przeglądy systematyczne zweryfikowano w zakresie rodzaju włączonych badań pierwotnych. Badania pierwotne spełniające kryteria włączenia do niniejszego przeglądu systematycznego poddano szczegółowej ekstrakcji danych. Wykluczono przeglądy systematyczne bez metaanalizy w przypadku, gdy obejmowały badania pierwotne włączone do niniejszego przeglądu.

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 naukowych²

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

² 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 niniejszym dokumencie zestawiono wyniki badań pierwotnych oraz wtórnych zidentyfikowanych w ramach przeglądu doniesień naukowych dla fawipirawiru stosowanego w COVID-19.

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

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

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

3.1. Badania pierwotne

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

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

Lp.	Badanie	Ramię badane		Ramię kontrolne	Rodzaje analizowanych punktów końcowych	Poziom wiarygodności
		Interwencja	Dawka FAV			
Wersja 1.0 Zaleceń						
1.	Cai 2020	FAV	dzień 1: 1600 mg 2x dziennie, dzień 2–14: 600 mg 2x dziennie	LPV/RTV	Mediana czasu do eliminacji wirusa, zmiany w wyniku tomografii komputerowej płuc (poprawa), działania niepożądane ogółem	E
2.	Chen 2020	FAV	dzień 1: 1600 mg 2 x dz. od 2 dnia: 600 mg, 2 x dz. + SoC czas leczenia: 7-10 dni	ABR	Wyzdrowienie, Zgony z dowolnej przyczyny, konieczność włączenia tlenoterapii lub nieinwazyjnej wentylacji, Zdarzenia niepożądane	E
Aktualizacja						
1.	Calik 2020	HCQ/ AZM/ FAV/ FAV	bd	HQ HQ/AZ	Czas do ustąpienia gorączki; czas do poprawy klinicznej; czas pobytu w szpitalu, Me (IQR)	E
2.	Ivashchenko 2020	FAV	FAV 1600/600 mg: dzień 1: 1600 mg BID, dzień 2–14: 600 mg BID FAV 1800/800 mg: dzień 1: 1800 mg BID, dzień 2–14: 800 mg BID czas leczenia: lek podawano średnio przez $10,9 \pm$ 2,8 dnia.	SoC	Ujemny wynik badania PCR, mediana czasu do normalizacji temperatury ciała (<37°C), poprawa w TK klatki piersiowej, działania niepożądane, zgon, wypis ze szpitala i / lub osiągnięcie 2 punktów w skali WHO-OSCI	E
3.	Lou 2020	FAV	pierwsza dawka: 1600 mg lub 2200 mg doustnie, a następnie 600 mg za każdym razem, trzy razy dziennie, czas leczenia: nie przekraczał 14 dni	SoC Baloxavir	Brak obecności wirusa w organizmie, czas do poprawy klinicznej, potrzeba wentylacji mechanicznej, przeniesienie na OIT, czas do uzyskania negatywnego wyniku testy na obecność COVID-19, poprawa kliniczna, czas trwania tlenoterapii	E

FAV – fawipinawir, ARB – arbidol, HCQ – hydroksychlorochina, SoC – standardowa opieka, AZM – azytromycyna, LPV/RTV – liponawir/rytonawir

3.1.1. Badania eksperymentalne z randomizacją

Chen 2020

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

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

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

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

Istotnie statystycznie różnice na korzyść fawipirawiru względem arbidolu odnotowano w zakresie:

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

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

Interpretacja wyników powinna przebiegać z uwzględnieniem zidentyfikowanych ograniczeń:

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

Ivashchenko 2020

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Interpretacja wyników powinna przebiegać z uwzględnieniem zidentyfikowanych ograniczeń:

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

Lou 2020

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

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

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

Interpretacja wyników powinna przebiegać z uwzględnieniem zidentyfikowanych ograniczeń:

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

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

Badanie quasi-eksperymentalne

Cai 2020

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

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

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

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

Interpretacja wyników powinna przebiegać z uwzględnieniem zidentyfikowanych ograniczeń:

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

3.1.2. Badania obserwacyjne

Calik 2020

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

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

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

Istotne statystycznie różnice odnotowano w zakresie:

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

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

Interpretacja wyników powinna przebiegać z uwzględnieniem zidentyfikowanych ograniczeń:

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

3.1.3. Podsumowanie wyników badań pierwotnych

W tabeli 5. zestawiono wyniki badań pierwotnych w zakresie analizowanych punktów końcowych.

Tabela 5. Badania eksperymentalne i obserwacyjne z grupą kontrolną

L.p.	Autor badania, rok / akronim	Poziom wiarygodności	Ramię badane, N	Ramię kontrolne, N	Zgony	Ujemny wynik badania PCR	Poprawa kliniczna/w TK	Działania niepożądane
1.	Cai 2020	E	FAV 35	LPV/RTV 45	b.d	HR=3,434 (1,162–10,148)	TK 32 (91,43%) vs 28 (62,22%) OR=6,476 (1,716, 24,44)	4 (11,43%) vs 25 (55,56%) p < 0,001
2.	Calik 2020	E	HCQ/AZM/ FAV 30 FAV 2	HCQ 23 HCQ/AZM 113				
3.	Chen 2020	E	FAV 116	ABR 120	Nie wystąpił w żadnej grupie		Wyzdrowienie - pacjenci z umiarkowanym nasileniem choroby 71,43% vs 55,86% p=0,0199	Duszność po przyjęciu leku 3,45% vs 14 11,67% p=0,0174
4.	Ivashchenko 2020	E	FAV 40	SoC 20		W 5. dniu obserwacji 62.5% vs 30.0% p=0.018		
5.	Lou 2020	E	FAV 9	1. SOC 10 2. Baloxavir 10	Nie wystąpił w żadnej grupie			

FAV – fawipinawir, ARB- arbidol, HCQ – hydroksychlorochina, SoC – standardowa opieka, AZM – zytromycyna, LPV/RTV – liponawir/rytonawir

3.2. Wyniki badań wtórnych

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

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

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

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

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

Tabela 6. Zestawienie badań pierwotnych włączonych do przeglądu AOTMiT oraz badań wtórnych włączonych do analizy

Badanie	AOTMiT	EUnetHTA 2020 ¹
Cai 2020	+	+
Calik 2020	+	+
Chen 2020	+	+
Doi 2020	–*	+
Ivashchenko 2020	+	+
Lou 2020	+	+
Yamamura 2020	–*	+

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

4. WNIOSKI

Analiza nie pozwoliła na określenie wpływu fawipirawiru na ryzyko zgonu – wyniki badań były nieistotne statystycznie lub w populacji badanej nie odnotowano zgonów w okresie obserwacji.

W badaniach randomizowanych istotne statystycznie różnice na korzyść interwencji odnotowano w zakresie:

- poprawy stanu klinicznego: w grupie pacjentów z umiarkowanym nasileniem choroby wyzdrowiało 71,43% pacjentów w grupie badanej oraz 55,86% pacjentów w grupie kontrolnej (DRR=0,1557 [0,0271, 0,2843] p=0,0199) (Chen 2020);
- czasu do ustąpienia objawów: gorączki (w grupie fawipirawiru objawy ustąpiły w dniu 6, w grupie arbidolu w dniu 8 (p<0,0001)) i kaszlu (po 9 dniu obserwacji objawy wstępowały u 1 pacjenta w grupie fawipirawiru oraz 17 pacjentów w grupie arbidolu (p<0,0001)) (Chen 2020);
- uzyskania ujemnego wyniku badania PCR w 5 dniu obserwacji: 25/40 (62.5%) pacjentów w grupie fawipirawiru vs 6/20 (30.0%) pacjentów w grupie kontrolnej (p=0.018) (Ivashchenko 2020).

W quasi-eksperymentalnym badaniu Cai 2020 odnotowano wyniki wskazujące na i.s. wyższą skuteczność leczenia FAV w stosunku do LPV/RTV w zakresie punktów końcowych: ujemny wynik badania PCR oraz poprawa widoczna w badaniu TK. Poprawa widoczna w badaniu TK nastąpiła u 91% pacjentów z grupy FAV i 62% pacjentów z grupy LPV/RTV w 14 dniu od rozpoczęcia leczenia i dopiero po tym czasie różnice w wynikach były istotne statystycznie.

Bezpieczeństwo ocenianej technologii raportowano w 3 badaniach, przy czym odsetek działań niepożądanych był niższy w ramieniu fawipirawiru niż w ramionach kontrolnych:

- duszność po przyjęciu leku wystąpiła u 4 (3,45%) pacjentów przyjmujących FAV oraz u 14 (11,67%) pacjentów przyjmujących ARB (p=0,0174) (Chen 2020);
- działania niepożądane wystąpiły u 4 (11,43%) pacjentów w grupie FAV oraz u 25 (55,56%) pacjentów (p<0,001) w grupie LPV/RTV (Cai 2020).

Natomiast w badaniu Ivashchenko 2020 nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w profilu bezpieczeństwa względem ramienia kontrolnego.

ANEKS

Tabela 7. Opis metodyki i wyników badania Cai 2020

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

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

Tabela 8. Opis metodyki i wyników badania Chen 2020

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

Tabela 9. Opis metodyki i wyników badania Calik 2020

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

Tabela 10. Opis metodyki i wyników badania Ivashchenko 2020

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

Zgon n/N	-	2/20	-	-	-	-
----------	---	------	---	---	---	---

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

Tabela 11. Opis metodyki i wyników badania Lou 2020

Lou 2020 ⁶						
Clinical Outcomes and Plasma Concentrations of Baloxavir Marboxil and Fawipirawir in COVID-19 Patients: An Exploratory Randomized, Controlled Trial						
Metodologia	Populacja	Interwencja 1	Interwencja 2	Kontrola	Ograniczenia	
<p>Randomizowane badanie kliniczne</p> <p>Okres badania: 03.02.2020 - b.d.</p> <p>Kraj: Chiny</p> <p>Cel: ocena wyników klinicznych dla baloxawiru marboxilu oraz fawipirawiru.</p>	<p>N=29</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> wiek 18–85 lat, dobrowolna i świadoma zgoda na badanie; dodatni wynik badania RT-PCR z wymazu z gardła lub z próbki krwi; możliwość przyjmowania leków doustnych; umiejętność przestrzegania protokołu zgodnie z oceną badaczy</p> <p><u>Kryteria wyłączenia:</u> nadwrażliwość na baloksawir marboxil lub fawipirawir lub farmaceutyczne substancje pomocnicze; waga <40 kg; stan krytyczny: niewydolność oddechowa i wentylacja mechaniczna; wstrząs septyczny; niewydolność narządów wymagająca monitorowania i leczenia na OIT; niewydolność nerek (szacowany klirens kreatyniny <60 ml/min) nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych w ciągu 24 h przed badaniem przesiewowym: ALT lub AST >5-krotność górnej granicy normy (GGN), lub ALT lub AST >3-krotna GGN i całkowita bilirubina >2-krotna GGN; na podstawie oceny lekarza uznającej, że stan zdrowia pacjenta stwarza ryzyko przerwania badania</p>	<p>N=10</p> <p>Baloxavir marboxil</p> <p>stosowany w połączeniu z istniejącym leczeniem przeciwwirusowym.</p> <p>Dawka: 80 mg raz na dobę doustnie w dniu 1 i dniu 14; pacjenci z pozytywnym wynikiem COVID-19 mogą otrzymać dawkę również w dniu 7.</p> <p>Średni wiek (SD): 53,5 (12,5) Mężczyźni 7 (70%)</p>	<p>N=9</p> <p>Fawipirawir</p> <p>stosowany w połączeniu z istniejącym leczeniem przeciwwirusowym.</p> <p>Pierwsza dawka: 1600 mg lub 2200 mg doustnie, a następnie 600 mg za każdym razem, trzy razy dziennie, a czas podawania nie przekraczał 14 dni</p> <p>Średni wiek (SD): 58,0 (8,1) Mężczyźni - 7 (77%)</p>	<p>N=10</p> <p>Kontynuacja dotychczasowego leczenia przeciwwirusowe.</p> <p>Istniejące leczenie przeciwwirusowe obejmowało lopinawir / rytonawir (400 mg / 100 mg, 2x dziennie, po.) lub darunawir / kobicystat (800 mg / 150 mg, qd, po.) i arbidol (200 mg, tid, po.). Wszystkie z nich stosowano w połączeniu z inhalacją interferonu-α (100 000 IU, tid lub qid).</p> <p>Średni wiek: 46,6 (14,1) Płeć męska - nie. (%): 7 (70%)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • brak szczegółowych informacji na temat stosowanego leczenia przeciwwirusowego przed włączeniem do badania; • w grupie pacjentów otrzymujących fawipirawir odnotowano najkrótszy czas od wystąpienia objawów do randomizacji; • niska liczebność grup; • brak zaślepienia. 	
Wyniki						
Punkt końcowy	Czas obserwacji (dni)	Interwencja 1	Interwencja 2	Kontrola	Parametr względny (95% CI)	Parametr bezwzględny
Brak obecności wirusa w organizmie - no. (%)	7	6 (60)	4 (44)	5 (50)	-	-
	14	7 (70)	7 (77)	10 (100)	-	-
Czas do poprawy klinicznej; Me (IQR)	-	14 (6-49)	14 (6-38)	15 (6-24)	-	-
Potrzeba wentylacji mechanicznej (%)	-	1 (10)	0	0	-	-
Przeniesienie na OIT	14	1 (10)	2 (22)	0	-	-
Czas do uzyskania negatywnego wyniku testy na obecność COVID-19 Me (IQR)	-	6 (1-46)	9 (2-34)	9 (1-13)	-	-
Poprawa kliniczna	7	1 (10)	2 (22)	1 (10)	-	-
	14	6 (60)	5 (55)	5 (50)	-	-
Czas trwania tlenoterapii Me (IQR)	-	13 (3-41)	13 (3-37)	12 (5-23)	-	-

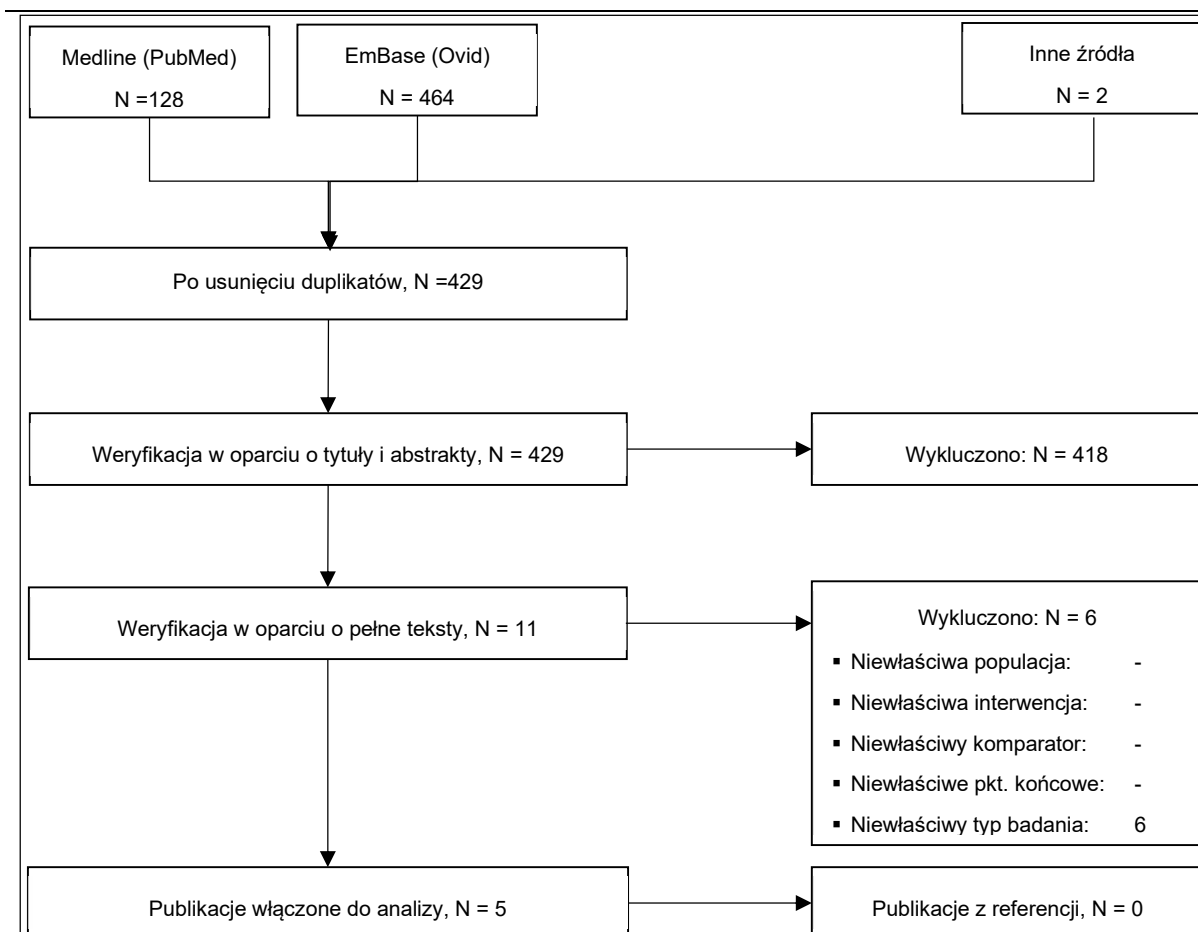
Strategia wyszukiwania

Tabela 12. Medline via pubmed

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

Tabela 13. Embase via ovid

1. (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 or 2019-nCoV-2 or Wuhan coronavirus or SARS-CoV-2 or 2019 novel coronavirus or COVID-19 virus or coronavirus disease 2019 or COVID19 or Wuhan seafood market pneumonia virus or COVID-19 or COVID 19).ab,kw,ti	50434
2. exp fawipirawir/	1121
3. (fawipirawir or T-705 or T 705 or 6-fluoro-3-hydroxy-2-pyrazinecarboxamide or 6 fluoro 3 hydroxy 2 pyrazinecarboxamide or avigan).ab,kw,ti,tn	631
4. 2 or 3	1204
5. 1 and 4	464



Rycina 1. Diagram selekcji badań

Tabela 14. Badania wykluczone z opracowania na podstawie pełnego tekstu.

Lp.	Publikacja	Powód wykluczenia
1.	Dirican 2020	Badanie jednoramienne
2.	Hug 2020	Badanie jednoramienne
3.	Rattanaumpawan 2020	Badanie jednoramienne
4.	Alshammari_2020	Przegląd bez metaanalizy
5.	Jomah_2020	Przegląd bez metaanalizy
6.	Pilkington_2020	Przegląd bez metaanalizy

Piśmiennictwo

¹ EUnetHTA, FAWIPIRAWIR FOR THE TREATMENT OF COVID-19, Project ID: RCR 11 https://eunetha.eu/wp-content/uploads/2020/08/EUnetHTa-Covid-19_RCR11_Fawipirawir_August2020_FINAL.pdf

² Cai Q, Yang M, Liu D, et al. Experimental Treatment with Fawipirawir for COVID-19: An Open-Label Control Study [published online ahead of print, 2020 Mar 18]. Engineering (Beijing). 2020;10.1016/j.eng.2020.03.007. doi:10.1016/j.eng.2020.03.007

³ Chen C, Zhang Y, Huang J, et al. Fawipirawir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.17.20037432v4>

⁴ Calik N, Abdullah O, Telli G, et al. Outcome of Non-Critical COVID-19 Patients with Early Hospitalization and Early Antiviral Treatment Outside the ICU. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32718127/>

⁵ Ivashchenko A, Dmitriev K, Vostokova N, et al. AVIFAVIR for Treatment of Patients with Moderate COVID-19: Interim Results of a Phase II/III Multicenter Randomized Clinical Trial. <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa1176/5890024>

⁶ Lou Y, Liu L, Qiu Y, Clinical Outcomes and Plasma Concentrations of Baloxavir Marboxil and Fawipirawir in COVID-19 Patients: an Exploratory Randomized, Controlled Trial. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.29.20085761v1>