



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Świadczeń Opieki Zdrowotnej**

**Przegląd doniesień naukowych dla bamlanivimabu (LY-CoV555)  
w leczeniu COVID-19**

Opracowanie analityczne AOTMiT

*Wersja 1.1*

data ukończenia 23.03.2021 r.

<b>HISTORIA ZMIAN DOKUMENTU</b>	
<b>WERSJA 1.0</b> (26.11.2020)	–
<b>WERSJA 1.1</b> (23.03.2021)	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Dokument został uzupełniony o analizę badań odnalezionych w wyniku przeglądu systematycznego (data wyszukiwania 10.03.2021): <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 badania pierwotne: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Gottlieb 2021 (BLAZE-1),</li> <li>○ Lundgren 2020.</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>❖ Dokument został uzupełniony o komunikat EMA z 5.03.2021 r. oraz dane nieopublikowane zamieszczone na stronie Producenta.</li> <li>❖ Dokument został uzupełniony o diagram opisujący proces selekcji doniesień, zgodnie z zaleceniami PRISMA oraz o tabelaryczne zestawienie badań włączonych i wykluczonych wraz z przyczyną wykluczenia.</li> </ul>

## KLUCZOWE INFORMACJE

### Przegląd – wersja 1.0 (26.11.2020 r.)

- Do przeglądu włączono jedno podwójnie zaślepienie badanie z randomizacją – BLAZE-1 (Chen 2020) – przedstawiające wyniki dla skuteczności i bezpieczeństwa bamlanivimabu (LY-CoV555) w populacji pacjentów z łagodną lub umiarkowaną postacią COVID-19, leczonych w warunkach ambulatoryjnych – porównanie 3 dawek (700 mg / 2800 mg / 7000 mg) względem placebo.
- W badaniu BLAZE-1, w którym jako pierwszorzędowy punkt końcowy oceniano zmianę poziomu wirerii w 11. dniu w stosunku do wyniku wyjściowego, znamiennej statystycznie różnicę na korzyść badanej interwencji zaobserwowano wyłącznie w podgrupie pacjentów otrzymujących bamlanivimab w dawce pośredniej (2800 mg). Dawki 700 i 7000 mg nie miały istotnego działania.
- Największy efekt w zakresie spadku wirerii dla dawki 2800 mg w porównaniu do grupy placebo odnotowano w dniu 3., natomiast w dniu 7. nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.
- W badaniu wykazano, że stosowanie bamlanivimabu jest związane z istotną redukcją ryzyka hospitalizacji jedynie w analizie łącznej dla wszystkich dawek oraz w analizie *post hoc* dla subpopulacji pacjentów  $\geq 65$  r.ż. z BMI  $\geq 35$ .
- W grupie pacjentów otrzymujących bamlanivimab występowała tendencja do szybszego ustępowania objawów.
- Z uwagi na ograniczoną liczbę dowodów naukowych oraz ich ograniczenia, wnioskowanie o skuteczności bamlanivimabu w leczeniu pacjentów ambulatoryjnych z COVID-19 obarczone jest wysoką niepewnością.
- Należy wskazać, że efektywność kliniczną bamlanivimabu oceniano również w populacji pacjentów hospitalizowanych z COVID-19 – badanie ACTIV-3 – jednak na podstawie analizy wstępnych wyników podjęto decyzję o wstrzymaniu badania z powodu braku skuteczności bamlanivimabu w tej populacji pacjentów (brak publikacji raportu z badania).

### Aktualizacja Przeglądu – wersja 1.1 (23.03.2021)

- W wyniku przeprowadzonego przeglądu aktualizacyjnego (10.03.2021 r.), oprócz badania Chen 2021, odnaleziono 2 badania kliniczne z randomizacją – Lundgren 2020 oraz Gottlieb 2021.;
- Publikacja Gottlieb 2021, podobnie jak Chen 2020, obejmuje badanie BLAZE-1, w ramach którego dokonano analizy skuteczności i bezpieczeństwa bamlanivimabu (BAM), stosowanego w monoterapii (w dawce 700 mg / 2800 mg / 7000 mg) lub w skojarzeniu z etesewimabem (ETE), w porównaniu z placebo.
- W porównaniu z placebo, zmiana poziomu wirerii do 11. dnia (pierwszorzędowy punkt końcowy), była znamienne różna w ramieniu pacjentów przyjmujących BAM+ETE ( $-0,57$  (95%CI:  $-1,0; -0,14$ ),  $p=0,01$ ), natomiast nie różniła się istotnie dla żadnej z grup monoterapii.
- W przypadku drugorzędowych punktów końcowych, istotność statystyczną w porównaniu z placebo osiągnięto, na korzyść interwencji, dla: liczby przyjęć do szpitala lub na OIT (BAM+ETE), zmiany w średniej całkowitej punktacji w ramach *total symptom score* w 11. dniu (BAM 700 mg, BAM+ETE), złagodzenia objawów w 11. dniu (BAM 200 mg, BAM 7000 mg, BAM+ETE), złagodzenia objawów w 15. dniu (BAM 7000 mg), ustąpienia objawów w 11. dniu (BAM 700 mg), ustąpienia objawów w 15 dni (BAM 7000 mg), zmiany pola powierzchni pod krzywą (AUC) dla wirerii w 29. dniu (BAM 2800 mg / BAM+ETE).

- Lundgren 2020 stanowi próbę kliniczną przeprowadzoną w ramach badania platformowego TICO. Obejmuje dorosłych, hospitalizowanych pacjentów z potwierdzonym, objawowym COVID-19. Nie wykazano istotności statystycznej w żadnym z analizowanych punktów końcowych u pacjentów przyjmujących bamlanivimab w dawce 7000 mg w porównaniu do placebo.
- Wyniki włączonych do analizy badań wskazują, że wśród pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym COVID-19, niepoddanym hospitalizacji, leczenie bamlanivimabem w skojarzeniu z etesevimabem może wiązać się z korzyścią kliniczną w postaci redukcji poziomu wirerii. W przypadku leczenia pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym COVID-19 za pomocą bamlanivimabu w monoterapii, wyniki są niejednoznaczne. Terapia bamlanivimabem nie przynosi natomiast korzyści w leczeniu pacjentów hospitalizowanych z COVID-19.
- 5.03.2021 r. EMA zatwierdziła bamlanivimab i etesevimab do stosowania w skojarzeniu u pacjentów zakażonych SARS-CoV-2 niewymagających podania dodatkowego tlenu, u których występuje ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19. Agencja rozpatrzyła także stosownie bamlanivimabu w monoterapii i stwierdziła, że mimo niepewności co do korzyści płynących z jego stosowania, można uznać go za opcję terapeutyczną.
- Na stronie producenta bamlanivimabu udostępniono dodatkowe wyniki dla skuteczności i bezpieczeństwa bamlanivimabu – dane z 26.01.2021 roku wskazują, że terapia skojarzona bamlanivimabem w dawce 2800 mg w skojarzeniu z ETE w dawce 2800 mg wiązała się z 70-procentową redukcją ryzyka w zakresie hospitalizacji lub zgonów związanych z COVID-19 u osób obarczonych wysokim ryzykiem progresji w badaniu 3 fazy BLAZE-1. Dane opublikowane 10.03.2021 r. sugerują, że bamlanivimab w dawce 700 mg w skojarzeniu z etesevimabem w dawce 1400 mg o 87% zmniejszyły ryzyko hospitalizacji lub zgonów związanych z COVID-19 u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym COVID-19 i wysokim ryzykiem progresji.

## PODSUMOWANIE

Celem opracowania była ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa bamłaniwimabu u pacjentów z COVID-19. W dokumencie zestawiono wyniki badań pierwotnych, odnalezionych w ramach systematycznego przeglądu baz informacji medycznej na rzecz wersji 1.0 Przeglądu (data wyszukiwania: 24.11.2020 r.), jak również jego aktualizacji (wersja 1.1, data wyszukiwania 10.03.2021 r.).

Predefiniowane kryteria włączenia do przeglądu spełniły ogółem 3 badania z randomizacją – Chen 2020, Lundgren 2020 oraz Gottlieb 2021, przy czym publikacje Chen 2020 i Gottlieb 2021 dotyczą tego samego badania klinicznego – BLAZE-1 (NCT04427501).

W publikacji Chen 2020, opisującej podwójnie zaślepioną, wieloośrodkową próbę kliniczną z randomizacją 2 fazy (BLAZE-1), oceniano skuteczność i bezpieczeństwo bamłaniwimabu w populacji pacjentów z łagodną lub umiarkowaną postacią COVID-19, leczonych w warunkach ambulatoryjnych – porównanie 3 dawek (700 mg / 2800 mg / 7000 mg) względem placebo.

U wszystkich uczestników badania odnotowano spadek poziomu wirerii w 11. dniu w skali logarytmicznej (pierwszorzędowy punkt końcowy) z 6,36 do 2,56 (różnica -3,81). W grupie otrzymującej placebo spadek wyniósł -3,47. U pacjentów otrzymujących bamłaniwimab w dawce 2800 mg spadek wirerii był równy -4,00, a różnica w stosunku do grupy placebo wyniosła -0,53 i okazała się znamienne statystycznie (95% CI: -0,98; -0,08; p=0,02). U chorych otrzymujących dawki 700 mg i 7 000 mg różnice w wirerii w stosunku do grupy placebo były mniejsze (-0,20 i 0,09) i nieznamienne statystycznie.

Autorzy badania analizowali ponadto poziom wirerii w 3. i 7. dniu, konieczność hospitalizacji, występowanie objawów (w 24-punktowej skali) oraz bezpieczeństwo terapii. Zaobserwowano istotną statystycznie redukcję ryzyka hospitalizacji jedynie w analizie łącznej dla wszystkich dawek (*pooled analysis*) (1,62% vs. 6,29%; RR=0,26 (95%CI: 0,09; 0,75) – redukcja ryzyka o 74%) oraz w analizie post hoc dla subpopulacji pacjentów  $\geq 65$  r.ż. z BMI  $\geq 35$  (4,2% vs. 14,6%; RR=0,29 (95%CI: 0,09; 0,75) – redukcja ryzyka o 71%). Ocena występowania objawów wg 24-punktowej skali względem wartości początkowych wskazuje, że od 2 do 6 dnia wyniki u pacjentów przyjmujących bamłaniwimab były znamienne statystycznie lepsze niż w grupie kontrolnej. Wyniki od 7 do 11 dnia również były korzystniejsze w ramieniu interwencji, jednak różnice nie były znamienne statystycznie – autorzy wskazują, że w tym czasie większość pacjentów z obu grup wyzdrowiała lub miała jedynie łagodne objawy.

Publikacja Gottlieb 2021, podobnie jak Chen 2020, obejmuje badanie BLAZE-1 – randomizowaną, wieloośrodkową próbę kliniczną prowadzoną z udziałem niehospitalizowanych pacjentów z COVID-19 o łagodnym lub umiarkowanym przebiegu. Większość populacji w badaniu stanowili pacjenci zdefiniowani jako osoby z czynnikami ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19. W badaniu dokonano analizy skuteczności i bezpieczeństwa bamłaniwimabu stosowanego w monoterapii (w dawce 700 mg / 2800 mg / 7000 mg) lub w skojarzeniu z etesewimabem w porównaniu z placebo.

W porównaniu z placebo, zmiana poziomu wirerii do 11. dnia, stanowiąca pierwszorzędowy punkt końcowy, była znamienne różna w ramieniu pacjentów przyjmujących BAM+ETE (-0,57 (95%CI: -1,0; -0,14), p=0,01), natomiast nie różniła się istotnie dla żadnej z grup monoterapii. W przypadku drugorzędowych punktów końcowych, istotność statystyczną w porównaniu z placebo osiągnięto:

- w grupie przyjmującej bamłaniwimab w dawce 700 mg dla:
  - zmiany w średniej całkowitej punktacji w ramach *total symptom score* w 11. dniu (średnia różnica: -0,78 (95%CI: -1,37; -0,20); p=0,009);
  - złagodzenia objawów w 11. dniu (różnica: 16,0% (95%CI: 3,6; 28,4); p=0,02; RR=1,37 (95%CI: 1,07; 1,74), NNT=7);
  - ustąpienia objawów w 11. dniu (różnica: 13,7% (95%CI: 1,2; 26,1); RR=1,37 (95%CI: 1,03; 1,82), NNT=7);
- w grupie przyjmującej bamłaniwimab w dawce 2800 mg dla:

- zmiany pola powierzchni pod krzywą (AUC) dla wirerii w 29. dniu (różnica: -9,50 (95% CI: -16,32; - 2,68); p=0,006);
- w grupie przyjmującej bamłaniwimab w dawce 7000 mg dla:
  - złagodzenia objawów w 11. dniu (różnica: 15,0% (95%CI: 2,6; 27,4); p=0,02);
  - złagodzenia objawów w 15. dniu (różnica: 13,7% (95%CI: 1,7; 25,8); RR=1,25 (95%CI: 1,03; 1,52), NNT=7);
  - ustąpienia objawów w 15. dniu (różnica: 13,4% (95%CI: 0,9; 25,8); RR=1,29 (95%CI: 1,02; 1,63), NNT=7);
- w grupie przyjmującej bamłaniwimab w skojarzeniu z etesewimabem dla:
  - zmiany pola powierzchni pod krzywą (AUC) dla wirerii w 29. dniu (różnica: -17,91 (95%CI: -25,25; -10,58); p<0,001);
  - zmiany w średniej całkowitej punktacji w ramach *total symptom score* w 11. dniu (średnia różnica: -0,60 (95% CI: -1,18; -0,03); p=0,04);
  - przyjęć do szpitala lub na OIT (różnica: -4,9% (95%CI: -8,9; -0,8); p=0,049);
  - złagodzenia objawów w 11. dniu: RR=1,37 (95%CI: 1,07; 1,74), NNT=7).

W przypadku stopnia usuwania wirusa (ang. *viral clearance*) oraz śmiertelności, nie wykazano korzyści ze stosowania którejkolwiek z interwencji w porównaniu z placebo.

Lundgren 2020 stanowi próbę kliniczną przeprowadzoną w ramach wieloośrodkowego, podwójnie zaślepionego badania platformowego TICO. Do badania włączono dorosłych, hospitalizowanych pacjentów z potwierdzonym COVID-19 oraz objawami trwającymi ≤12 dni, których przydzielono losowo do ramienia przyjmującego BAM w dawce 7000 mg lub placebo. Nie wykazano istotności statystycznej w żadnym z analizowanych punktów końcowych, w tym w trwałej poprawie stanu zdrowia, jak również poprawie wyniku w zakresie czynności płuc (ang. *pulmonary ordinal outcome*) i wyniku w zakresie czynności płuc poszerzony o dysfunkcję narządową (ang. *pulmonary-plus ordinal outcome*).

Włączone badania wskazują na zbliżony bezpieczeństwa bamłaniwimabu oraz placebo.

Analiza włączonych do przeglądu badań powinna przebiegać z uwzględnieniem ich ograniczeń:

- dostępne jedynie wyniki analizy śródterminowej (*interim analysis*) (Chen 2020) oraz wyniki wstępne (*preliminary results*) (Lundgren 2020);
- analiza mITT (Lundgren 2020);
- niewielka wielkość próby (Chen 2020, Gottlieb 2021);
- równoczesne przyjmowanie przez większość pacjentów remdesiwiru oraz glikokortykosteroidów (Lundgren 2020);
- krótki okres obserwacji (Chen 2020, Gottlieb 2021, Lundgren 2020);
- brak informacji o chorobach współistniejących oraz stosowanych innych terapiach (Chen 2020);
- pierwotne zaprojektowanie badania jako analiza bezpieczeństwa i biomarkerów (Gottlieb 2021);
- uwzględnienie tylko jednej kombinacji dawek w grupie pacjentów leczonych terapią skojarzoną bamłaniwimabem i etesewimabem, nieuwzględnienie w badaniu etesewimabu w monoterapii (Gottlieb 2021);
- surogatowy pierwszorzędowy punkt końcowy (Chen 2020, Gottlieb 2021).

Wyniki włączonych do analizy badań wskazują, że wśród pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym COVID-19, niepoddanym hospitalizacji, leczenie bamłaniwimabem w skojarzeniu z etesewimabem może wiązać się z korzyścią kliniczną w postaci redukcji poziomu wirerii. W przypadku leczenia pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym COVID-19 za pomocą bamłaniwimabu w monoterapii, wyniki

są niejednoznaczne. Terapia bamlanivimabem nie przynosi natomiast korzyści w leczeniu pacjentów hospitalizowanych z COVID-19.

5.03.2021 r. EMA zatwierdziła bamlanivimab i etesevimab do stosowania w skojarzeniu u pacjentów zakażonych SARS-CoV-2 niewymagających podania dodatkowego tlenu, u których występuje ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19. Agencja rozpatrzyła także stosownie bamlanivimabu w monoterapii i stwierdziła, że mimo niepewności co do korzyści płynących z jego stosowania, można uznać go za opcję terapeutyczną.

Na stronie producenta bamlanivimabu udostępniono dodatkowe wyniki dla skuteczności i bezpieczeństwa bamlanivimabu – dane z 26.01.2021 roku wskazują, że terapia skojarzona bamlanivimabem w dawce 2800 mg w skojarzeniu z ETE w dawce 2800 mg wiązała się z 70-procentową redukcją ryzyka w zakresie hospitalizacji lub zgonów związanych z COVID-19 u osób obciążonych wysokim ryzykiem progresji w badaniu BLAZE-1 3 fazy (11/518 zdarzeń w ramieniu badanym oraz 36/517 w ramieniu kontrolnym,  $p=0,0004$ ). Odnotowano 10 zgonów, wszystkie w ramieniu placebo. Dane opublikowane na stronie producenta 10.03.2021 r. wskazują, że bamlanivimab podawany w dawce 700 mg w skojarzeniu z etesevimabem w dawce 1400 mg o 87% zmniejszył ryzyko hospitalizacji i zgonów związanych z COVID-19 u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym COVID-19 i wysokim ryzykiem progresji (4/511 zdarzeń w ramieniu badanym, 15/258 w ramieniu kontrolnym,  $p < 0,0001$ ).

## 1. CEL

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

## 2. METODYKA

Przeprowadzono przegląd systematyczny baz informacji medycznej – PubMed, EMBASE (data wyszukiwania 24.11.2020 r.). W celu odnalezienia doniesień jeszcze nieopublikowanych w ww. bazach, przeprowadzono również przegląd bazy publikacji typu *pre-print* – [www.medrxiv.org](http://www.medrxiv.org). W analizie wykorzystano również zasoby bazy COVID-19 ([www.covid19.aotm.gov.pl](http://www.covid19.aotm.gov.pl)). W aneksie dokumentu zamieszczono strategię wyszukiwania wykorzystywaną na rzecz przeglądu.

W ramach aktualizacji Przeglądu (wersja 1.1) przeprowadzono ponowne wyszukiwanie w Pubmed, bazie COVID-19<sup>1</sup> oraz na stronie [www.medrxiv.org](http://www.medrxiv.org) (data wyszukiwania 10.03.2021).

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

**Tabela 1. Kryteria włączenia badań pierwotnych i wtórnych do przeglądu dla bamlanivimabu.**

	<b>Kryteria włączenia i wykluczenia</b>
<b>Populacja</b>	Pacjenci z COVID-19 (populacja główna lub subpopulacja pacjentów)
<b>Interwencja</b>	Bamlanivimab (LY-CoV555)
<b>Komparator</b>	Inne postępowanie terapeutyczne / zachowawcze / opieka standardowa
<b>Punkt końcowy</b>	Nie zdefiniowano – wszystkie zdefiniowane w protokołach punkty końcowe dla oceny skuteczności i profilu bezpieczeństwa
<b>Rodzaj badań</b>	wersja 1.0 (26.11.2020 r.) <ul style="list-style-type: none"><li>• Badania eksperymentalne z grupą kontrolną lub badania eksperymentalne jednoramienne;</li><li>• Badania obserwacyjne z grupą kontrolną: prospektywne lub retrospektywne;</li><li>• Badania obserwacyjne opisowe (<i>case studies, case series</i>) w przypadku braku dowodów naukowych o wyższym poziomie wiarygodności;</li><li>• 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.</li></ul> wersja 1.1 (23.03.2021 r.) <ul style="list-style-type: none"><li>• Badania eksperymentalne z grupą kontrolną</li></ul>

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.

<sup>1</sup> Baza COVID-19 ([www.covid19.aotm.gov.pl](http://www.covid19.aotm.gov.pl)) zasilana jest publikacjami identyfikowanymi w ramach bieżącego przeglądu czasopism (Lancet, BMJ, JAMA, Nature, NEJM) oraz bazy PubMed.



**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 naukowych<sup>2</sup>**

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

<sup>2</sup> Prezentacja przyjętych poziomów wiarygodności na podstawie podejścia ACC/AHA (2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines, dostęp online: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIR.0000000000000678>

### 3. WYNIKI PRZEGLĄDU

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

- 1 badanie pierwotne (RCT): Chen 2020<sup>1</sup>.

**W wyniku aktualizacji Przeglądu (wersja 1.1) zidentyfikowano następujące doniesienia naukowe dla efektywności klinicznej bamłaniwimabu w COVID-19:**

- **2 RCTs: Lundgren 2020<sup>2</sup>, Gottlieb 2021<sup>3</sup>.**

5.03.2021 r. CHMP zakończyło pracę nad przeglądem dotyczącym stosowania bamłaniwimabu i etesevimabu w leczeniu pacjentów z COVID-19. EMA uznała, że powyższe przeciwciała mogą być stosowane w skojarzeniu w pacjentów zakażonych SARS-CoV-2 niewymagających podania dodatkowego tlenu, i u których występuje ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19.

Do czynników ryzyka progresji zaliczono:

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

EMA rozpatrzyła także stosownie bamłaniwimabu w monoterapii i stwierdziła, że mimo niepewności co do korzyści płynących z jego stosowania, można uznać go za opcję terapeutyczną. [4]

Na stronie producenta bamłaniwimabu udostępniono dodatkowe wyniki dla skuteczności i bezpieczeństwa bamłaniwimabu (na dzień wykonania przeglądu baz nie ukazały się dla nich publikacje):

- **26.01.2021 [5]** – terapia skojarzona BAM w dawce 2800 mg w skojarzeniu z ETE w dawce 2800 mg wiązała się z 70-procentową redukcją ryzyka w zakresie hospitalizacji lub zgonów związanych z COVID-19 u osób obarczonych wysokim ryzykiem progresji w badaniu BLAZE-1 3 fazy. Wśród 1 035 wszystkich pacjentów (BAM+ETE: n=518; placebo: n=517) wystąpiło 11 zdarzeń (2,1%) u pacjentów przyjmujących terapię i 36 zdarzeń (7,0%) u pacjentów przyjmujących placebo (p=0,0004). Odnotowano łącznie 10 zgonów, wszystkie w ramieniu placebo. Ponadto terapia skojarzona BAM+ETE wiązała się ze statystycznie istotną poprawą we wszystkich kluczowych drugorzędowych punktach końcowych, dostarczając dowodów na to, że terapia zmniejsza poziom wirerii i przyspiesza ustępowanie objawów. Dodatkowo, wstępne wyniki trwającego badania BLAZE-4 wykazały, że niższe dawki, w tym bamłaniwimab 700 mg i etesevimab 1400 mg łącznie, dają podobne wyniki dla skuteczności w porównaniu do bamłaniwimabu 2800 mg i etesevimabu 2800 mg;
- **10.03.2021 [6]** – BAM w dawce 700 mg i ETE w dawce 1400 mg stosowane łącznie istotnie zmniejszyły ryzyko hospitalizacji i zgonów związanych z COVID-19 u pacjentów wysokiego ryzyka ze zdiagnozowanym COVID-19 (badanie BLAZE-1, 3 faza). Kohorta obejmowała 769 pacjentów wysokiego ryzyka w wieku  $\geq 12$  lat z łagodnym / umiarkowanym COVID-19 (BAM+ETE: n=511; placebo=258). Odnotowano cztery zdarzenia u pacjentów przyjmujących BAM+ETE i 15 zdarzeń u pacjentów przyjmujących placebo, co stanowi 87% redukcję ryzyka hospitalizacji lub zgonu z powodu COVID-19 (p <0,0001). BAM i ETE wykazały ponadto statystycznie istotną poprawę w kluczowych drugorzędowych punktach końcowych.

### 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 bamłaniwimabu w COVID-19**

Lp.	Badanie	Ramię badane		Ramię kontrolne	Rodzaje analizowanych punktów końcowych	Poziom wiarygodności
		Dawka	Czas leczenia			
<b>Wersja 1.0 Przeglądu (26.11.2020)</b>						
1.	<b>Chen 2020 (BLAZE-1)</b>	Bamłaniwimab 700 mg / 2800 mg / 7000 mg / analiza łączna dla wszystkich dawek	Pojedyncze wstrzyknięcie	Placebo	Poziom wirerii, konieczność hospitalizacji, przeniesienie na OIT, zgon, ocena objawów w 24-punktowej skali, zdarzenia niepożądane.	<b>C</b>
<b>Wersja 1.1 Przeglądu (23.03.2021)</b>						
1.	<b>Lundgren 2020</b>	Bamłaniwimab 7000 mg	Pojedyncze wstrzyknięcie	Placebo	Wynik w zakresie czynności płuc (ang. <i>Pulmonary ordinal outcome</i> ) oraz wynik w zakresie czynności płuc poszerzony o dysfunkcję narządową (ang. <i>Pulmonary-plus ordinal outcome</i> ), zgon, trwała poprawa stanu zdrowia, wypis ze szpitala, reakcje związane z infuzją, złożony punkt końcowy w dla bezpieczeństwa (tj. zgon, poważna zdarzenia niepożądane lub zdarzenia niepożądane stopnia 3. lub 4.), złożony punkt końcowy dla bezpieczeństwa, dysfunkcja narządowa lub poważna koinfekcja.	<b>C</b>
2.	<b>Gottlieb 2021 (BLAZE-1)</b>	- Bamłaniwimab 700 mg / 2800 mg / 7000 mg - Bamłaniwimab 2800 mg + etesewimab 2800 mg	Pojedyncze wstrzyknięcie	Placebo	Poziom wirerii, stopień usuwania wirusa z organizmu (ang. <i>viral clearance</i> ), przyjęcie do szpitala lub na OIT, ocena objawów 2 24-punktowej skali, złagodzenie objawów, ustąpienia objawów, zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia, ciężkie zdarzenia niepożądane	<b>C</b>

OIT – Oddział Intensywnej Terapii

#### 3.1.1. Badania z randomizacją

##### Wersja 1.0 Przeglądu (26.11.2020 r.)

##### *Chen 2020*

BLAZE-1 (Chen 2020) to trwające podwójnie zaślepienie, wielośrodkowe badanie z randomizacją, 2 fazy, w którym oceniana jest skuteczność i bezpieczeństwo bamłaniwimabu (N=309) podawanego w trzech różnych dawkach (700 mg, 2800 mg, 7000 mg) w porównaniu do placebo (N=143). Do badania włączono 452 pacjentów, w większości z łagodną (80%) lub umiarkowaną postacią COVID-19, którzy byli leczeni ambulatoryjnie.

Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiła średnia zmiana poziomu wirerii w 11. dniu w stosunku do poziomu wyjściowego. U uczestników badania poziom wirerii spadł w skali logarytmicznej z 6,36 do 2,56 (różnica -3,81), co odpowiada spadkowi o około 4300 liczby kopii RNA wirusa. W grupie otrzymującej placebo spadek wyniósł -3,47. U pacjentów otrzymujących dawkę 2800 mg spadek wirerii wyniósł -4,00, a różnica w stosunku do ramienia placebo wyniosła -0,53 i okazała się znamienne statystycznie (95% CI: -0,98; -0,08; p=0,02). U chorych otrzymujących dawki 700 mg i 7 000 mg różnice w wirerii w stosunku do grupy placebo były mniejsze (-0,20 i 0,09) i nieznamienne statystycznie.

W badaniu BLAZE-1 oceniano również, jako drugorzędowy punkt końcowy, różnicę w wirerii w 3. i 7. dniu. Dla bamłaniwimabu w dawkach 700 mg i 7 000 mg różnice były nieznamiennie statystycznie. Dla dawki 2800 mg w dniu 3. spadek wirerii w grupie placebo wyniósł -0,85, a w grupie 2800 mg -1,50 – różnica wyniosła -0,64 i okazała się znamienne statystycznie (95% CI: -1,11; -0,17). W dniu 7. spadek w grupie placebo był równy -2,56, a w grupie 2800 mg -3,01 – różnica wyniosła -0,45 i była statystycznie nieznamienna (95%CI: -0,92; 0,03).

Ponadto, w badaniu oceniano konieczność hospitalizacji – autorzy nie odnieśli się do istotności statystycznej różnic w tym zakresie, jednak obliczenia własne Agencji na podstawie danych surowych z publikacji wskazują, że stosowanie bamłaniwimabu przyczynia się do istotnej redukcji ryzyka hospitalizacji jedynie w analizie łącznej dla wszystkich dawek (*pooled analysis*) (1,62% vs. 6,29%; RR=0,26 (95% CI: 0,09; 0,75) – redukcja ryzyka o 74%) oraz w analizie *post hoc* dla subpopulacji pacjentów  $\geq 65$  r.ż. z BMI  $\geq 35$  (4,2% vs. 14,6%; RR=0,29 (95%CI: 0,09; 0,75) – redukcja ryzyka o 71%). Ocena występowania objawów wg 24-punktowej skali względem wartości początkowych wskazuje, że od 2 do 6 dnia wyniki u pacjentów przyjmujących bamłaniwimab były znamienne statystycznie lepsze niż w grupie kontrolnej. Wyniki od 7 do 11 dnia również były korzystniejsze w ramieniu interwencji, jednak różnice nie były znamienne statystycznie – autorzy wskazują, że w tym czasie większość pacjentów z obu grup wyzdrowiała lub miała jedynie łagodne objawy.

Analiza profilu bezpieczeństwa wskazuje, że w grupie pacjentów przyjmujących lek w dawce 2800 mg oraz w analizie łącznej dla wszystkich dawek bamłaniwimabu raportowano istotnie mniej zdarzeń niepożądanych o umiarkowanym stopniu ciężkości niż w grupie placebo (odpowiednio 2,8% vs. 11,2% oraz 7,9% vs. 11,2%). Dla pozostałych zdarzeń niepożądanych nie zaobserwowano istotnych różnic między pacjentami w ramieniu badanym i kontrolnym.

Analiza wyników badania BLAZE-1 powinna przebiegać z uwzględnieniem jego ograniczeń, które wynikają przede wszystkim z dostępności jedynie wyników analizy śródterminowej (*interim results*), jak również z braku informacji o chorobach współistniejących oraz stosowanych innych terapiach. Należy również wskazać na surogatowy pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu.

Opis metodyki i wyników badania BLAZE-1 zawiera Tabela 7.

#### Wersja 1.1. Przeglądu (23.03.2021)

##### Gottlieb 2021

Publikacja Gottlieb 2021, podobnie jak Chen 2020, obejmuje badanie BLAZE-1 – randomizowane, wieloośrodkowe badanie 2/3 fazy prowadzone z udziałem niehospitalizowanych pacjentów objawowych z COVID-19 o łagodnym lub umiarkowanym przebiegu. Większość populacji w badaniu stanowili pacjenci zdefiniowani jako osoby z czynnikami ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19 (wiek  $\geq 55$  lat, BMI  $\geq 30$ , cukrzyca, przewlekła choroba nerek, choroba sercowo-naczyniowa, przewlekła choroba płuc lub choroba immunosupresyjna lub leczenie immunosupresyjne). W badaniu porównywano skuteczność i bezpieczeństwo bamłaniwimabu stosowanego w monoterapii (w dawce 700 mg (N=101), 2800 mg (N=107) lub 7000 mg (N=101)) lub w skojarzeniu z etesewimabem (2800 mg + 2800 mg (N=112)) w porównaniu z placebo (N=156). Pierwszorzędnym punktem końcowym badania była zmiana w poziomie wirerii (ang. *viral load*) w ciągu 11 dni ( $\pm 4$ ) od poziomu wyjściowego.

Zmiana logarytmu poziomu wirerii do 11. dnia wyniosła -3,72 dla grupy BAM 700 mg, -4,08 dla BAM 2800 mg, -3,49 dla BAM 7000 mg, -4,37 dla BAM+ETE i -3,80 dla grupy PLB. W porównaniu z placebo, zmiana logarytmu wirerii do dnia 11 była znamienne różna w ramieniu pacjentów przyjmujących BAM+ETE (-0,57 (95%CI: -1,0; -0,14],  $p=0,01$ ), natomiast nie różniła się istotnie dla żadnej z grup monoterapii.

W przypadku drugorzędowych punktów końcowych, istotne statystycznie różnice w porównaniu z placebo osiągnięto na korzyść interwencji:

- w grupie przyjmującej bamłaniwimab w dawce 700 mg dla:
  - zmiany w średniej całkowitej punktacji w ramach *total symptom score* w 11. dniu (średnia różnica: -0,78 (95%CI: -1,37; -0,20);  $p=0,009$ );

- złagodzenia objawów w 11. dniu (różnica: 16,0% (95%CI: 3,6; 28,4); p=0,02; RR=1,37 (95%CI: 1,07; 1,74), NNT=7);
- ustąpienia objawów w 11. dniu (różnica: 13,7% (95%CI: 1,2; 26,1); RR=1,37 (95%CI: 1,03; 1,82), NNT=7);
- w grupie przyjmującej bamłaniwimab w dawce 2800 mg dla:
  - zmiany pola powierzchni (AUC) pod krzywą dla wirerii w 29. dniu (różnica: -9,50 (95% CI: -16,32; - 2,68); p=0,006);
- w grupie przyjmującej bamłaniwimab w dawce 7000 mg dla:
  - złagodzenia objawów w 11. dniu (różnica: 15,0% (95%CI: 2,6; 27,4); p=0,02);
  - złagodzenia objawów w 15. dniu (różnica: 13,7% (95%CI: 1,7; 25,8%); RR=1,25 (95%CI: 1,03; 1,52), NNT=7);
  - ustąpienia objawów w 15. dniu (różnica: 13,4% (95%CI: 0,9; 25,8); RR=1,29 (95%CI: 1,02; 1,63), NNT=7);
- w grupie przyjmującej bamłaniwimab w skojarzeniu z etesevimabem dla:
  - zmiany pola powierzchni (AUC) pod krzywą dla wirerii w 29. dniu (różnica: -17,91 (95%CI: -25,25; -10,58); p<0,001);
  - zmiany w średniej całkowitej punktacji w ramach *total symptom score* w 11. dniu (średnia różnica: -0,60 (95% CI: -1,18; -0,03); p=0,04);
  - przyjść do szpitala lub na OIT (różnica: -4,9% (95%CI: -8,9; -0,8); p=0,049);
  - złagodzenia objawów w 11. dniu: RR=1,37 (95%CI: 1,07; 1,74), NNT=7).

W przypadku stopnia usuwania wirusa (ang. *viral clearance*) oraz śmiertelności, nie wykazano korzyści ze stosowania którejkolwiek z interwencji w porównaniu z placebo.

W przypadku analizy *post-hoc* przeprowadzonej wśród pacjentów z wyższym ryzykiem ciężkiego przebiegu COVID-19 (wiek  $\geq 65$  lat lub BMI  $\geq 35$ ), chorzy, którzy otrzymywali BAM w monoterapii, mieli niższy wskaźnik hospitalizacji, odpowiednio:

- 2,7% (1/37) w grupie BAM 700 mg (różnica: -10,8% (95%CI: -21,4%; -0,1%);
- 3,3% (1/30) w grupie BAM 2800 mg (różnica: -10,1% (95%CI: -21,4%; 1,2%);
- 5,9% (2/34) w grupie BAM 7000 mg (różnica: -7,6% (95%CI: -19,8%; 4,6%).

Podobne wyniki obserwowano u pacjentów przyjmujących terapię skojarzoną BAM+ETE – odsetek hospitalizacji wynosił 0% (0/31) (różnica: -13,5% (95%CI: -22,7%; -4,2%), p=0,04) w porównaniu z osobami, które otrzymały placebo – 13,5% (7/52).

Do ograniczeń publikacji Gottlieb 2021 należą: pierwotne zaprojektowanie badania jako analiza bezpieczeństwa i biomarkerów, niewielka wielkość próby, uwzględnienie tylko jednej kombinacji dawek w grupie pacjentów leczonych BAM+ETE, nieuwzględnienie w badaniu ETE w monoterapii, krótki okres obserwacji oraz wysoki odsetek pacjentów pochodzenia latynoamerykańskiego (42,5%).

Opis metodyki i wyników badania Gottlieb 2021 znajduje się w Tabeli 7.

#### *Lundgren 2020*

Publikacja Lundgren 2020 stanowi próbę kliniczną przeprowadzoną w ramach wieloośrodkowego, podwójnie zaślepionego badania platformowego TICO. Etap 1 badania obejmuje ocenę skuteczności i bezpieczeństwa terapii na wczesnym etapie, tj. po włączeniu 300 pacjentów, z czego najskuteczniejsze terapie przechodzą do fazy 2 badania. Wyniki badania Lundgren 2020 obejmują etap 1.

Do badania Lundgren 2020 włączono dorosłych, hospitalizowanych pacjentów z potwierdzonym COVID-19 oraz objawami trwającymi  $\leq 12$  dni, których przydzielono losowo do ramienia przyjmującego BAM w dawce 7000 mg (N=163) lub placebo (N=151). Pierwszorzędownym punktem końcowym dla

skuteczności była trwała poprawa stanu zdrowia, definiowana jako wypis ze szpitala i pobyt w domu przez min. 14 dni. Dodatkowo, z uwagi na charakterystykę badania TICO, do najważniejszych punktów końcowych zalicza się wynik w zakresie czynności płuc (ang. *Pulmonary ordinal outcome*) oraz wynik w zakresie czynności płuc poszerzony o dysfunkcję narządową (ang. *Pulmonary-plus ordinal outcome*), każdy z nich mierzony w dniu 5, w ramach 7-stopniowej skali porządkowej.

Rozmieszczenie pacjentów w poszczególnych kategoriach skali porządkowej było podobne w grupie przyjmującej BAM i PLB dla wyniku w zakresie czynności płuc oraz wyniku w zakresie czynności płuc poszerzonego o dysfunkcję narządową. Iloraz szans dla znalezienia się w niższej (korzystniejszej) kategorii w ramieniu BAM w stosunku do PLB wyniósł odpowiednio 0,85 (95%CI: 0,56; 1,29, p=0,45) dla wyniku w zakresie czynności płuc oraz 0,87 (95%CI: 0,57; 1,31, p=0,50) dla wyniku w zakresie czynności płuc poszerzonego o dysfunkcję narządową. Na wynik nie wpłynęło także dopasowanie w oparciu o potencjalne czynniki ryzyka.

Spośród 167 pacjentów, którzy byli obserwowani lub zmarli w ciągu 28-dniowego *follow-up*, 71/87 (82%) pacjentów w ramieniu BAM oraz 64/81 (79%) pacjentów w ramieniu PLB osiągnęło trwałą poprawę stanu zdrowia (*rate ratio*=1,06; 95%CI: 0,77; 1,47). Ogółem, wśród 314 pacjentów ze szpitala wypisano 143 z 163 pacjentów (88%) w grupie BAM i 136 z 151 pacjentów (90%) w grupie PLB (*rate ratio*: 0,97; 95%CI: 0,78; 1,20). Z podobną częstotliwością w obydwu ramionach obserwowano także dysfunkcję narządową lub ciężkie infekcje (16% vs. 14%). Ogółem, zmarło 14 pacjentów, z czego 9 w ramieniu BAM i 5 w ramieniu PLB.

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że do 5. dnia zgon, ciężkie zdarzenia niepożądane lub zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia odnotowano u 31/163 (19%) pacjentów w ramieniu BAM oraz 21/151 (14%) pacjentów w ramieniu PLB (OR=1,56; 95%CI: 0,78; 3,10). W dniu 28. odsetki te wynosiły odpowiednio 23% i 20% (HR=1,22; 95%CI: 0,75; 1,98).

Do ograniczeń badania Lundgren 2020 należy przede wszystkim wstępny charakter wyników (*preliminary results*). Dodatkowo, niemal wszyscy pacjenci (95%) w ramach opieki standardowej otrzymywali remdesiwir, część otrzymywała ponadto glikokortykosteroidy (45%). W badaniu dokonano analizy mITT, która obejmowała jedynie pacjentów, którzy przyjęli całość lub część infuzji bamłaniwimabu lub placebo. Należy wskazać także na krótki okres obserwacji dla niektórych punktów końcowych.

Opis metodyki i wyników badania Lundgren znajduje się w Tabeli 8.

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

Tabela 5. Badania eksperymentalne z grupą kontrolną – podsumowanie wyników

Autor badania	Poziom wiarygodności	Ramię badane N	Ramię kontrolne, N	Poziom wiremii	Poziom wiremii (pod AUC)	Eliminacja wirusa (viral clearance)	Zgon	Hospitalizacja/przyjęcie na OIT	Ocena objawów (24 pkt skala)	Pulmonary/Pulmonary plus ord. scale	Złagodzenie objawów	Ustąpienie objawów	Trwała poprawa zdrowia / zwolnienie ze szpitala	AE / SAE	
<b>wersja 1.0 Przeglądu</b>															
Chen 2020	BAM 700 mg	C	101	143	Dzień 3 / 7 / 11			Hospitalizacja	Dzień 2: różnica=-0,79 (-1,35; -0,24)						
	BAM 2800 mg		107		Dzień 3: różnica= -0,64 (95%CI: -1,11; -0,17)			Hospitalizacja	Dzień 3: różnica=-0,57 (-1,12; -0,01)					AE umiarkowane ^RR=0,25 (95%CI: 0,07; 0,84) / NNT=12	AE ogółem/lagodne/powazne
					Dzień 7					Dzień 4: -1,04 (-1,60; -0,49)					
	BAM 7000 mg		101		Dzień 11: różnica= -0,53 (95%CI: -0,98; -0,08)			Hospitalizacja	Dzień 5: -0,73 (-1,28; -0,17)						
	Dawki łącznie		309		Dzień 3 / 7 / 11			Hospitalizacja	Dzień 6: różnica=-0,79 (-1,35; -0,23)						AE umiarkowane ^RR=0,52 (95%CI: 0,27;0,99) / NNT=12
					Dzień 3: różnica= -0,49 (95%CI: -0,87; -0,11)			Hospitalizacja: ^RR=0,26 (0,09; 0,75) / NNT=22	Dzień 8: różnica=-0,65 (-1,28; -0,02)						
					Dzień 7 / 11			Przeniesienie na OIT	Dzień 7 / 9 / 10 / 11						
<b>wersja 1.1 Przeglądu</b>															
Gottlieb 2021	BAM 700 mg	C	101	156					Dzień 7: różnica=-0.78(-1.37; -0.20)		Dzień 11: ^RR: 1.37 (95%CI: 1.07; 1.74) / NNT=7	Dzień 11: ^RR: 1.37 (95%CI:1.03; 1.82) / NNT=7		SAE	
	BAM 2800 mg		107			różnica= -9,50 (95%CI:-16.32 ; -2.68)			Dzień 7 / 22		Dzień 7 / 11 / 15 / 22	Dzień 7 / 11 / 15 / 22		SAE	
	BAM 7000 mg		101						Dzień 7 / 22		Dzień 15: ^RR: 1.25 (95%CI: 1.03; 1.52) / NNT=7	Dzień 15: : ^RR: 1.29 (95%CI: 1.02; 1.63) / NNT=7		SAE	
	BAM + ETE		112		różnica: -0.57 (95%CI: -1,00; -0,14)	różnica=-17.91 (-25.25;-10.58)			różnica= -4.9 (95%CI: -8.9; -0.8)	Dzień 7: różnica= -0.60 (-1.18; -0.03)		Dzień 11: ^RR: 1.37 (95%CI: 1.07; 1.74) / NNT=7	Dzień 7 / 11 / 15 / 22		SAE
								Dzień 22		Dzień 7/15 /22					
Lundgren 2020		C	163	151										Reakcje po infuzji	

^ obliczenia własne Agencji

### **3.2. Badania wtórne**

*Przegląd wersja 1.0 (26.11.2020)*

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



# ANEKS

Tabela 6. Opis metodyki i wyników badania Chen 2020

BLAZE-1 (Chen 2020)						
SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody LY-CoV555 in Outpatients with Covid-19 (NEJM, 28.10.2020)						
Metodyka	Populacja	Interwencja	Kontrola	Ograniczenia		
RCT, 2 fazy, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe (Stany Zjednoczone)  Okres randomizacji pacjentów do badania: 17.06-21.08.2020  Sponsor: Eli Lilly	N=452 Pacjenci z łagodnym lub umiarkowanym COVID-19  <u>Kryteria włączenia:</u> wiek ≥18 r.ż., brak hospitalizacji, potwierdzone zakażenie SARS-CoV-2, wystąpienie ≥1 objawu wskazującego na COVID-19 w stopniu łagodnym lub umiarkowanym (gorączka, kaszel, ból gardła, złe samopoczucie, ból głowy, ból mięśni, objawy żołądkowo-jelitowe, duszność), pobranie próbek do pierwszego RT-PCR z wynikiem dodatnim w ciągu ≤3 dni przed rozpoczęciem leczenia  <u>Kryteria wykluczenia:</u> SpO <sub>2</sub> ≤93% przy oddychaniu powietrzem atmosferycznym lub PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> <300, częstość oddechów ≥30/min, tętno ≥125/min, konieczność wentylacji mechanicznej, alergię na składniki leków, niestabilność hemodynamiczna wymagająca użycia wazopresorów w ciągu 24h od randomizacji, potwierdzenie lub podejrzenie czynnych infekcji wirusowych, grzybiczych, bakteryjnych lub innych, choroby współistniejące wymagające zabiegu w ciągu <7 dni lub zagrażające życiu w ciągu 29 dni.	Ni=309  Bamłaniwimab (LY-CoV555) – pojedyncze wstrzyknięcie i.v. w dawce:  - 700 mg (n=101); - 2800 mg (n=107); - 7000 mg (n=101).	Nk=143  Placebo	– badanie w toku – w publikacji przedstawiono jedynie wyniki śródterminowe ( <i>interim results</i> ); – brak informacji o chorobach współistniejących pacjentów; – brak informacji o innych przyjmowanych przez pacjentów terapiach.		
	Kobiety (%)	55,3	54,5			
	Wiek (lata), mediana (IQR)	45 (18; 86)	46 (18; 77)			
	Wskaźnik masy ciała (BMI), mediana	29,4	29,1			
	≥1 czynnik ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19 (%)*	69,6	66,4			
	Grupa etniczna (%)	Europejska	88,2	87,0		
		Latynoamerykańska	43,7	44,1		
		Afroamerykańska	7,2	5,1		
	Status COVID-19 (%)	Łagodny	75,1	79,0		
		Umiarkowany	24,9	21,0		
Wiremia – średni poziom (wartość Ct)	23,9	23,8				
Wyniki						
Punkt końcowy		Interwencja	Kontrola	Statystyczna znamienność różnic		
zdarzenie	okres obserwacji (dni)			parametr względny RR (95% CI)	parametr bezwzględny (95% CI) / Różnica	
Poziom wiremii ( <i>viral load</i> ) w stosunku do wyniku wyjściowego <sup>1</sup>	11 (±4 dni)	700 mg: -3,67	-3,47	-	700 mg: -0,20 (-0,66; 0,25) / p=0,38	
		2800 mg: -4,00		-	2800 mg: -0,53 (-0,98; -0,08) / p=0,02	
		7000 mg: -3,38		-	7000 mg: 0,09 (-0,37; 0,55) / p=0,7	
		Łącznie: -3,70		-	Łącznie: -0,22 (-0,60; 0,15)	
	3	700 mg: -1,27	-0,85	-	700 mg: -0,42 (-0,89; 0,06)	

BLAZE-1 (Chen 2020)

			<u>2800 mg:</u> -1,50		-	<b>2800 mg: -0,64 (-1,11; -0,17)</b>
			<u>7000 mg:</u> -1,27		-	<u>7000 mg:</u> -0,42 (-0,90; 0,06)
			<u>Łącznie:</u> -1,35		-	<b>Łącznie: -0,49 (-0,87; -0,11)</b>
		7	<u>700 mg:</u> -2,82		-	<u>700 mg:</u> -0,25 (-0,73; 0,23)
			<u>2800 mg:</u> -3,01	-2,56	-	<u>2800mg:</u> -0,45 (-0,92; 0,03)
			<u>7000 mg:</u> -2,85		-	<u>7000 mg:</u> -0,28 (-0,77; 0,20)
			<u>Łącznie:</u> -2,90		-	<u>Łącznie:</u> -0,33 (-0,72; 0,06)
Konieczność hospitalizacji, n/N (%)	Ogółem	29	<u>700 mg:</u> 1/101 (0,99)	9/143 (6,29)	0,16 (0,02; 1,22)^	-
			<u>2800 mg:</u> 2/107 (1,87)		0,30 (0,07; 1,35)^	-
	<u>7000 mg:</u> 2/101 (1,98)		0,32 (0,07; 1,43)^		-	
	<u>Łącznie:</u> 5/309 (1,62)		<b>0,26 (0,09; 0,75)^</b>		<b>NNT=22 (13; 79)</b>	
	Wśród pacjentów ≥65 r.ż. i BMI ≥35 (analiza <i>post hoc</i> )		4/95 (4,2)	7/48 (14,6)	<b>0,29 (0,09; 0,94)^</b>	<b>NNT=10 (6; 78)</b>
Przeniesienie na OIT, n/N (%)			0	1/143	0,16 (0,01; 3,78)^	-
Zgony, n/N (%)			0	0	-	-
Ocena objawów w 24-punktowej skali <sup>2</sup>		dzień 2.	-	-	-	<b>-0,79 (-1,35; -0,24)</b>
		dzień 3.	-	-	-	<b>-0,57 (-1,12; -0,01)</b>
		dzień 4.	-	-	-	<b>-1,04 (-1,60; -0,49)</b>
		dzień 5.	-	-	-	<b>-0,73 (-1,28; -0,17)</b>
		dzień 6.	-	-	-	<b>-0,79 (-1,35; -0,23)</b>
		dzień 7.	-	-	-	-0,50 (-1,06; 0,07)
		dzień 8.	-	-	-	<b>-0,65 (-1,28; -0,02)</b>
		dzień 9.	-	-	-	-0,15 (-0,75; 0,45)
		dzień 10.	-	-	-	-0,32 (-0,94; 0,29)
	dzień 11.	-	-	-	-0,44 (-1,02; 0,15)	
Zdarzenia niepożądane, n/N (%)	Ogółem	bd	<u>700 mg:</u> 24/101 (23,8)	35/143 (24,5)	0,97 (0,63; 1,53)^	-
			<u>2800mg:</u> 23/107 (21,5)		0,88 (0,55; 1,40)^	-
			<u>7000 mg:</u> 22/101 (21,8)		0,89 (0,56; 1,42)^	-
			<u>Łącznie:</u> 69/309 (22,3)		0,91 (0,64; 1,30)^	-
	Łagodne		<u>700 mg:</u> 16/101 (15,8)	18/143 (12,6)	1,26 (0,67; 2,45)^	-
			<u>2800mg:</u> 18/107 (16,8)		1,34 (0,73; 2,44)^	-
			<u>7000 mg:</u> 10/101 (9,9)		0,79 (0,38; 1,62)^	-
			<u>Łącznie:</u> 44/309 (14,2)		1,13 (0,68; 1,89)^	-
	Umiarkowane		<u>700 mg:</u> 7/101 (6,9)	16/143 (11,2)	0,62 (0,27; 1,45)^	-
			<u>2800mg:</u> 3/107 (2,8)		<b>0,25 (0,07; 0,84)^</b>	<b>NNT=12 (7; 55)</b>
			<u>7000 mg:</u> 8/101 (7,9)		0,71 (0,32; 1,59)^	-
			<u>Łącznie:</u> 18/309 (5,8)		<b>0,52 (0,27; 0,99)^</b>	<b>NNT=19 (10; 631)</b>
	Poważne		<u>700 mg:</u> 0	1/143 (0,7)	0,47 (0,02; 11,44)^	-
<u>2800mg:</u> 2/107 (1,9)		2,67 (0,25; 29,1)^	-			

**BLAZE-1 (Chen 2020)**

			7000 mg: 3/101 (3,0)		4,25 (0,45; 40,25) <sup>^</sup>	-
			Łącznie: 5/309 (1,6)		2,31 (0,27; 19,63) <sup>^</sup>	-
Ciężkie zdarzenia niepożądane, n/N (%)			0	1/143 (0,7)	0,47 (0,02; 11,44) <sup>^</sup>	-

**Wnioski Autorów: W ramach przeprowadzonej analizy śródterminowej (*interim analysis*) wykazano, że jedna spośród trzech badanych dawek LY-CoV555 (2800 mg) wydaje się przyspieszać spadek wirerii w ciągu 11 dni. Pozostałe dawki nie wykazywały takiego efektu.**

\* Czynniki ryzyka obejmowały  $\geq 65$  lat, BMI  $\geq 35$  lub co najmniej jedną współistniejącą chorobę w pewnych określonych z góry kategoriach. <sup>^</sup> obliczenia własne Agencji

<sup>1</sup> Poziom wirerii oznaczano w próbce pobranej z nosogardzieli (RT-PCR); <sup>2</sup> skala uwzględniała 8 domen, każda z nich z zakresem wyniku od 0 (brak objawów) do 3 (poważne objawy)

bd – brak danych; Ct (ang. *cycle threshold*) - wartość progowa,

Tabela 7. Opis metodyki i wyników badania Gottlieb 2020

Gottlieb 2021 (BLAZE-1)									
Effect of Bamlanivimab as Monotherapy or in Combination With Etesevimab on Viral Load in Patients With Mild to Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial (JAMA, 21.01.2021) <sup>3</sup>									
Methodology	Population	Intervention				Control	Limitations		
Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2/3 (ongoing)  Randomization: 1:1:1:1:1  Duration of the study: 17/11/2019 <sup>4</sup> – ongoing  The database was locked on 6/10/2020.	N=577 (received intervention as randomized) 570 (included in the analysis) Adults outpatients with mild or moderate* COVID-19. <u>Inclusion criteria:</u> ≥18 years of age, currently not hospitalized, with ≥1 mild or moderate COVID-19 symptoms; having sample collection for first positive SARS-CoV-2 infection determination ≤3 days prior to start of the infusion; <u>Exclusion criteria:</u> SpO2 ≤93% on room air at sea level or PaO2/FiO2 <300, respiratory rate ≥30/min, heart rate ≥125/min; mechanical ventilation or anticipated impending need for mechanical ventilation; hemodynamic instability requiring use of pressors within 24h of randomization; suspected or proven serious, active bacterial, fungal, viral, or other infection; any co-morbidity requiring surgery within <7 days, or that is considered life-threatening within 29 days; any serious concomitant systemic disease, condition or disorder that, in the opinion of the investigator, should preclude participation in this study	NiA=104 (101 received intervention as randomized and included in the analysis)  700 mg of bamlanivimab (BAM700)	NiB=109 (107 received intervention as randomized and included in the analysis)  2800 mg of bamlanivimab (BAM2800)	NiC=104 (101 received intervention as randomized and included in the analysis)  7000 mg of bamlanivimab (BAM7000)	NiD=114 (112 received intervention as randomized, 109 included in the analysis)  2800 mg of bamlanivimab and 2800 mg of etesevimab (BAM+ETE)	Nc: 161 (156 received intervention as randomized, 152 included in the analysis)  Arm E: placebo (PLB)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– the trial was originally designed as a safety and biomarker study,</li> <li>– small sample size;</li> <li>– only 1 combination dose was chosen for study,</li> <li>– antiviral activity of ETE monotherapy or other combination doses was not investigated, so it is difficult to determine whether the greater reduction in viral load observed in the combination group was due to additive or synergistic effects vs differential efficacy of ETE,</li> <li>– the primary end point at day 11 may have been too late in the immune response to optimally detect treatment effects,</li> <li>– full genotypic and phenotypic analysis of the trial is still ongoing, and the resistance data presented here are limited to the sample sequences that were available at the time of this analysis,</li> <li>– 42,5% of patients were Hispanic</li> </ul>		
	Each patient in the trial received a single, 1-hour, intravenous infusion of placebo, bamlanivimab, or bamlanivimab and etesevimab.		39 (31–58)		45 (31–56)	46 (34–55)		44 (30–60)	46 (35–57)
	Age – median (IQR), years		63/101 (62.4)		51/107 (47.7)	58/101 (57.4)		58/112 (51.8)	85/156 (54.5)
	Female sex – n/N (%)		73,3		72,9	62,4		59,8	67,3
	Risk factors for severe COVID-19 (%)***		83/101 (82.2)		79/107 (73.8)	70/101 (69.3)		92/112 (82.1)	125/156 (80.1)
	COVID-19 severity** – n/N (%)	Mild	18/101 (17.8)		28/107 (26.2)	31/101 (30.7)		20/112 (17.9)	31/156 (19.9)
		Moderate							

<sup>3</sup> [https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2775647?alert=article#\\_](https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2775647?alert=article#_) [access: 28/01/2021]

<sup>4</sup> the date from ClinicalTrials.gov (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04427501?id=NCT04427501&draw=2&rank=1>) [access: 28/01/2021]

Gottlieb 2021 (BLAZE-1)

Results

Outcome		Follow-up period	Intervention				Control	Statistical significance of differences	
Event			BAM700	BAM2800	BAM7000	BAM+ETE	PLB	Relative parameter	Absolute parameter
Viral load	Viral load – mean (SD) <sup>a</sup>	Day 11	2.64 (1.80) (n=100)	2.21 (1.73) (n=103)	2.85 (1.76) (n=95)	2.16 (1.82) (n=102)	2.43 (1.78) (n=143)	-	-
	Change from baseline to day 11 vs placebo – mean (95% CI) <sup>b</sup>		0.09 (-0.35; 0.52)	-0.27 (-0.71; 0.16)	0.31 (-0.13; 0.76)	-0.57 (-1.00; -0.14)	-		
Viral load under area the curve (AUC)	Viral load AUC – mean (SD)	Day 29	70.17 (29.68) (n=85)	63.74 (28.97) (n=91)	71.53 (30.15) (n=84)	61.69 (28.39) (n=72)	74.45 (35.30) (n=118)	-	-
	Change from baseline to day 29 vs placebo – mean (95% CI) <sup>c</sup>		-6.25 (-13.21; 0.71)	-9.50 (-16.32; -2.68)	-5.38 (-12.36; 1.61)	-17.91 (-25.25; -10.58)	-		
Viral clearance	N of patients for SARS-CoV-2 viral clearance <sup>d</sup>	Day 7	99	101	99	100	145	-	-
	Viral clearance – n/N (%)		10/101 (9.9)	12/107 (11.2)	8/101 (7.9)	14/109 (12.8)	16/152 (10.5)		
	Change from baseline to day 7 vs placebo – % (95% CI)		-0.6 (-8.2; 7.0)	0.7 (-7.0; 8.4)	-2.6 (-9.8; 4.6)	2.3 (-5.6; 10.3)	-		
	N of patients for SARS-CoV-2 viral clearance <sup>d</sup>	Day 11	92	100	94	104	137	-	-
	Viral clearance – n/N (%)		13/101 (12.9)	21/107 (19.6)	14/101 (13.9)	30/109 (27.5)	27/152 (17.8)		
	Change from baseline to day 11 vs placebo – % (95% CI)		-4.9 (-13.8; 4.0)	1.9 (-7.8; 11.5)	-3.9 (-13.0; 5.2)	9.8 (-0.6; 20.1)	-		
	N of patients for SARS-CoV-2 viral clearance <sup>d</sup>	Day 15	91	97	94	98	132	-	-
	Viral clearance – n/N (%)		25/101 (24.8)	30/107 (28.0)	25/101 (24.8)	36/109 (33.0)	34/152 (22.4)		
	Change from baseline to day 15 vs placebo – % (95% CI)		2.4 (-8.3; 13.1)	5.7 (-5.1; 16.5)	2.4 (-8.3; 13.1)	10.7 (-0.4; 21.7)	-		
	N of patients for SARS-CoV-2 viral clearance <sup>d</sup>	Day 22	85	93	86	82	122	-	-
	Viral clearance – n/N (%)		41/101 (40.6)	43/107 (40.2)	37/101 (36.6)	40/109 (36.7)	56/152 (36.8)		
	Change from baseline to day 22 vs placebo – % (95% CI)		3.8 (-8.5; 16.0)	3.3 (-8.7; 15.4)	-0.2 (-12.3; 11.9)	-0.1 (-12.0; 11.7)	-		
Hospitalization or emergency department visit	Had hospitalization or emergency department visit – n/N (%)	Day 29	1/101 (1.0)	2/107 (1.9)	2/101 (2.0)	1/112 (0.9)	9/156 (5.8)	-	-
	Change from baseline to day 29 vs placebo – % (95% CI)		-4.8 (-8.9; -0.6)	-3.9 (-8.4; 0.6)	-3.8 (-8.3; 0.8)	-4.9 (-8.9; -0.8)	-		
Total symptom score <sup>f</sup>	No. of patients for total symptom score	Day 7	98	98	97	103	143	-	-
	Total symptom score – mean (SD)		1.90 (2.49)	2.07 (2.93)	2.22 (2.97)	2.14 (2.98)	2.43 (2.67)		
	Change from baseline to day 7 vs placebo – mean (95% CI) <sup>g</sup>		-0.48 (-1.17; 0.21)	-0.33 (-1.01; 0.35)	-0.39 (-1.08; 0.30)	-0.31 (-0.98; 0.37)	-		

Gottlieb 2021 (BLAZE-1)

	Total symptom score – mean (SD)		1.06 (1.58) (n=94)	1.59 (2.24) (n=92)	1.56 (2.61) (n=93)	1.28 (2.48) (n=95)	1.88 (2.50) (n=134)			
	Change from baseline to day 11 vs placebo – mean (95% CI) <sup>g</sup>		-0.78 (-1.37; -0.20)	-0.32 (-0.91; 0.26)	-0.45 (-1.04; 0.13)	-0.60 (-1.18; -0.03)	-			
	Total symptom score – mean (SD)		1.00 (2.25) (n=86)	1.20 (2.03) (n=96)	1.00 (2.07) (n=93)	1.04 (2.43) (n=94)	1.24 (2.05) (n=133)			
	Change from baseline to day 15 vs placebo – mean (95% CI) <sup>g</sup>		-0.16 (-0.71; 0.38)	-0.07 (-0.60; 0.46)	-0.39 (-0.93; 0.15)	-0.25 (-0.78; 0.28)	-			
	No. of patients for total symptom score	Day 22		86	90	84	96	129		
	Total symptom score – mean (SD)			0.46 (1.16) (n=86)	0.74 (1.67) (n=90)	0.71 (1.54) ()	0.76 (2.00)	0.77 (1.67)	-	-
	Change from baseline to day 22 vs placebo – mean (95% CI) <sup>g</sup>			-0.17 (-0.60; 0.25)	-0.03 (-0.45; 0.38)	-0.22 (-0.64; 0.21)	0.03 (-0.38; 0.44)	-		
Symptom improvement	N of patients for COVID-19 symptom improvement <sup>h</sup>	Day 7		99	98	98	103	143		
	Had symptom improvement – n/N (%)			47/101 (46.5)	37/107 (34.6)	46/101 (45.5)	50/109 (45.9)	62/152 (40.8)	-	-
	Change from baseline to day 7 vs placebo – % (95% CI)			5.7 (-6.7; 18.2)	-6.2 (-18.1; 5.7)	4.8 (-7.7; 17.2)	5.1 (-7.1; 17.3)	-		
	N of patients for COVID-19 symptom improvement <sup>h</sup>	Day 11		95	92	94	95	134	BAM700 vs PLB: ^ARR: 1.37 (1.07; 1.74) BAM+ETE vs PLB: ^ARR: 1.37 (1.07; 1.74)	BAM700 vs PLB: ^NNT: 7 (4; 28) BAM+ETE vs PLB: ^NNT: 7 (4; 39)
	Had symptom improvement – n/N (%)			60/101 (59.4)	48/107 (44.9)	59/101 (58.4)	58/109 (53.2)	66/152 (43.4)		
	Change from baseline to day 11 vs placebo – % (95% CI)			16.0 (3.6; 28.4)	1.4 (-10.8; 13.7)	15.0 (2.6; 27.4)	9.8 (-2.5; 22.0)	-		
	N of patients for COVID-19 symptom improvement <sup>h</sup>	Day 15		87	95	94	94	133	BAM7000 vs PLB: ^ARR: 1.25 (1.03; 1.52)	BAM7000 vs PLB: NNT: 7 (4; 66)
	Had symptom improvement – n/N (%)			63/101 (62.4)	63/107 (58.9)	69/101 (68.3)	69/109 (63.3)	83/152 (54.6)		
	Change from baseline to day 15 vs placebo – % (95% CI)			7.8 (-4.6; 20.1)	4.3 (-8.0; 16.5)	13.7 (1.7; 25.8)	8.7 (-3.3; 20.7)	-		
	N of patients for COVID-19 symptom improvement <sup>h</sup>	Day 22		87	90	85	96	129		
	Had symptom improvement – n/N (%)			70/101 (69.3)	69/107 (64.5)	71/101 (70.3)	78/109 (71.6)	96/152 (63.2)	-	-
	Change from baseline to day 22 vs placebo – % (95% CI)			6.1 (-5.7; 18.0)	1.3 (-10.5; 13.2)	7.1 (-4.6; 18.9)	8.4 (-3.0; 19.8)	-		
Symptoms resolution	No. of patients for COVID-19 symptom resolution <sup>i</sup>	Day 7		99	98	98	103	143		
	Had symptom resolution – n/N (%)			37/101 (36.6)	33/107 (30.8)	34/101 (33.7)	38/109 (34.9)	48/152 (31.6)	-	-
	Change from baseline to day 7 vs placebo – % (95% CI)			5.1 (-6.9; 17.0)	-0.7 (-12.2; 10.7)	2.1 (-9.7; 13.9)	3.3 (-8.3; 14.9)	-		
	No. of patients for COVID-19 symptom resolution <sup>i</sup>	Day 11		95	92	94	95	134	BAM700 vs PLB: ^ARR: 1.37 (1.03; 1.82)	BAM700 vs PLB:
	Had symptom resolution – n/N (%)			51/101 (50.5)	43/107 (40.2)	44/101 (43.6)	50/109 (45.9)	56/152 (36.8)		

Gottlieb 2021 (BLAZE-1)									
	Change from baseline to day 11 vs placebo – % (95% CI)		13.7 (1.2; 26.1)	3.3 (-8.7; 15.4)	6.7 (-5.6; 19.1)	9.0 (-3.1; 21.1)	-		<sup>^</sup> NNT: 7 (4; 75)
	No. of patients for COVID-19 symptom resolution <sup>l</sup>	Day 15	87	96	94	94	133	BAM7000 vs PLB: <sup>^</sup> RR: 1.29 (1.02; 1.63)	BAM7000 vs PLB: <sup>^</sup> NNT: 7 (4; 113)
	Had symptom resolution – n/N (%)		56/101 (55.4)	59/107 (55.1)	60/101 (59.4)	63/109 (57.8)	70/152 (46.1)		
	Change from baseline to day 15 vs placebo – % (95% CI)		9.4 (-3.1; 21.9)	9.1 (-3.2; 21.4)	13.4 (0.9; 25.8)	11.7 (-0.5; 23.9)	-		
	No. of patients for COVID-19 symptom resolution <sup>l</sup>	Day 22	87	90	85	96	129	-	-
	Had symptom resolution – n/N (%)		68/101 (67.3)	63/107 (58.9)	62/101 (61.4)	75/109 (68.8)	88/152 (57.9)		
	Change from baseline to day 22 vs placebo – % (95% CI)		9.4 (-2.6; 21.5)	1.0 (-11.2; 13.2)	3.5 (-8.8; 15.8)	10.9 (-0.8; 22.6)	-		
Patients with ≥1 treatment-emergent adverse event (TEAE) <sup>j</sup> – n/N (%)			27/101 (26.7)	26/107 (24.3)	22/101 (21.8)	19/112 (17.0)	42/156 (26.9)	-	-
Severity of TEAE <sup>k</sup>	Mild		17/101 (16.8)	18/107 (16.8)	10/101 (9.9)	15/112 (13.4)	21/156 (13.5)	-	-
	Moderate		7/101 (6.9)	5/107 (4.7)	7/101 (6.9)	3/112 (2.7)	18/156 (11.5)	-	-
	Severe		2/101 (2.0)	3/107 (2.8)	5/101 (5.0)	1/112 (0.9)	3/156 (1.9)	-	-
Most common TEAEs (occurring in ≥4 patients) <sup>j</sup>	Chest discomfort		0	2/107 (1.9)	1/101 (1.0)	0	1/156 (0.6)	-	-
	Chills		0	1/107 (0.9)	3/101 (3.0)	0	0	-	-
	Diarrhea		1/101 (1.0)	2/107 (1.9)	6/101 (5.9)	1/112 (0.9)	7/156 (4.5)	-	-
	Dizziness		3/101 (3.0)	3/107 (2.8)	3/101 (3.0)	1/112 (0.9)	3/156 (1.9)	-	-
	Headache		3/101 (3.0)	2/107 (1.9)	0	0	3/156 (1.9)	-	-
	Nasal congestion		2/101 (2.0)	1/107 (0.9)	0	0	1/156 (0.6)	-	-
	Nausea		3/101 (3.0)	4/107 (3.7)	5/101 (5.0)	4/112 (3.6)	6/156 (3.8)	-	-
	Pruritus		2/101 (2.0)	3/107 (2.8)	0	2/112 (1.8)	1/156 (0.6)	-	-
	Pyrexia		1/101 (1.0)	2/107 (1.9)	1/101 (1.0)	1/112 (0.9)	0	-	-
	Rash		1/101 (1.0)	0	1/101 (1.0)	1/112 (0.9)	1/156 (0.6)	-	-
	Syncope		0	1/107 (0.9)	1/101 (1.0)	0	2/156 (1.3)	-	-
	Vomiting		1/101 (1.0)	3/107 (2.8)	1/101 (1.0)	1/112 (0.9)	4/156 (2.6)	-	-
Serious adverse event (SAE) <sup>l</sup>			0	0	0	1/112 (0.9)	1/156 (0.6)	-	-
<b>Author's conclusion: among nonhospitalized patients with mild to moderate COVID-19 illness, treatment with bamlanivimab and etesevimab, compared with placebo, was associated with a statistically significant reduction in SARS-CoV-2 viral load at day 11; no significant difference in viral load reduction was observed for bamlanivimab monotherapy. Further ongoing clinical trials will focus on assessing the clinical benefit of antispikes neutralizing antibodies in patients with COVID-19 as a primary end point.</b>									

\* Mild to moderate COVID-19 was defined per US Food and Drug Administration guidance and included symptoms such as fever, cough, sore throat, malaise, headache, muscle pain, gastrointestinal symptoms, and shortness of breath with exertion; \*\* Based on 8 symptom domains (cough, shortness of breath, feeling feverish, fatigue, body aches and pain, sore throat, chills, headache) that were rated from none or absent (score of 0) to severe (score of 3), which were combined to provide an overall score (range, 0-24; symptom score excluded loss of appetite, taste, and smell); \*\*\* Aged 55 years or older; BMI of 30 or greater; medical history of diabetes, chronic kidney disease, cardiovascular disease, chronic respiratory disease, or immunosuppressive disease; or receiving immunosuppressive treatment

<sup>a</sup> The (log base 10) viral load was calculated from the cycle threshold value (45 – cycle threshold)/log210, or (45 – cycle threshold)/3.321928. The cycle threshold is the number of polymerase chain reaction cycles required for a viral sample to be detected. If the SARS-CoV-2 viral load for day 11 was missing, the earliest measurement closest to the day 11 visit within 4 days (ie, days 7-15) was used for the day 11 value.

<sup>b</sup> Baseline was defined as the last nonmissing assessment recorded on or prior to the date of first study drug injection. The mixed-model repeated-measure analysis included log base 10–transformed baseline as a covariate and treatment, day, and treatment × day interaction as fixed effects. The stratification factor of duration since symptom onset to randomization was not used in the model to avoid collinearity with baseline viral load.

<sup>c</sup> This analysis was conducted using a linear model with treatment as a fixed effect and log base 10–transformed baseline viral load as a covariate. No imputations of missing data were conducted. No AUC values from baseline to day 29 were calculated when the day 1 predose or the day 29 value was missing or if there were more than 3 values missing in the profile.

**Gottlieb 2021 (BLAZE-1)**

<sup>d</sup> Earliest date of the 2 consecutive negative polymerase chain reaction test results for SARS-CoV-2. Treatment and symptom onset strata were used as factors in the logistic regression analysis (with a Firth penalized likelihood).

<sup>e</sup> All randomized patients were included in this analysis. Treatment and symptom onset strata were used as factors in the logistic regression analysis (with a Firth penalized likelihood). Of the 15 hospitalizations or emergency department visits, 12 were hospitalizations.

<sup>f</sup> The total symptom score has a range from 0 to 24 points based on 8 symptom domains (cough, shortness of breath, feeling feverish, fatigue, body aches and pain, sore throat, chills, headache) that were rated from none or absent (score of 0) to severe (score of 3) and were combined to provide an overall score (excluding loss of appetite, taste, and smell).

<sup>g</sup> Baseline was defined as the last nonmissing assessment recorded on or prior to the date of first study drug injection. The mixed-model repeated-measure analysis included log base 10–transformed baseline as a covariate and treatment, day, and treatment × day interaction as fixed effects.

<sup>h</sup> Defined by (1) all symptoms on the symptom questionnaire scored as moderate or severe at baseline were subsequently scored as mild or absent and (2) all symptoms on the symptom questionnaire scored as mild or absent at baseline were subsequently scored as absent. Treatment and symptom onset strata were used as factors in the logistic regression analysis (with a Firth penalized likelihood).

<sup>i</sup> All symptoms (excluding the loss of appetite and changes in taste and smell symptoms) on the symptom questionnaire were scored as absent. Treatment and symptom onset strata were used as factors in the logistic regression analysis (with a Firth penalized likelihood).

<sup>j</sup> A treatment-emergent adverse event was defined as an event that first occurred or worsened in severity after baseline. Adverse events were reported by the participant, or, when appropriate, by a caregiver, surrogate, or the participant's legally authorized representative.

<sup>k</sup> Patients with multiple occurrences of these categories were counted once for each category. Patients with multiple occurrences of the same event were included in the count for the severe category. The investigator assessed the intensity for each adverse event reported during the study and assigned it to one of the following categories, which together with serious criteria (life-threatening or death) were aligned with the Division of AIDS table for grading the severity of adult and pediatric adverse events (trial protocol in Supplement 2; §10.3.3, version 2.1, July 2017).

<sup>l</sup> Defined as any untoward medical occurrence that at any dose resulted in death, was life-threatening, required inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization, resulted in persistent disability or incapacity, or caused a congenital anomaly (trial protocol in Supplement 2; §10.3.2 with exceptions listed in §10.3.1). No deaths occurred during study treatment.

<sup>^</sup>Risk Ratio, Agency's own calculations; <sup>^^</sup>Number Needed-to-treat, Agency's own calculations.



Tabela 8. Opis metodyki i wyników badania Lundgren 2020

Lundgren (TICO LY-CoV555 Study Group) 2020					
A Neutralizing Monoclonal Antibody for Hospitalized Patients with Covid-19 (The New England Journal of Medicine, 22.12.2020)					
Methodology	Population	Intervention	Control	Limitations	
<p>Randomized, multistage, double-blind trial</p> <p>Randomization 1:1, stratified according to the trial pharmacy, since each pharmacy could serve more than one trial site</p> <p>Duration of the study: 5/08/2020 – 13/10/2020</p>	<p>N=314</p> <p><u>Inclusion criteria:</u> adult hospitalized patients who had documented SARS-CoV-2 infection and a duration of symptoms attributable to Covid-19 of 12 days or less;</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> patients who had received SARS-CoV-2 intravenous immune globulin, convalescent plasma from a patient who had recovered from Covid-19, or another neutralizing monoclonal antibody against SARS-CoV-2. During stage 1, patients were excluded from the trial if they had end-organ failure (including vasopressor therapy, new renalreplacement therapy, or the receipt of invasive mechanical ventilation, extracorporeal membrane oxygenation, or mechanical circulatory support) or certain extrapulmonary complications.</p>	<p>Ni=163</p> <p>Bamlanivamib (LY-CoV555) 7000 mg (single intravenous infusion over a 1-hour period)</p>	<p>Nc=151</p> <p>Placebo</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Most of the patients (95%) had begun to receive remdesivir before or on the day of randomization; 40% had already started receiving it at the time of randomization. In addition, 49% were receiving glucocorticoids, and 51% were receiving heparinoids at baseline;</li> <li>– Short follow-up - On the basis of these preliminary results with a median of only 31 days of follow-up, the safety of LY-CoV555 as compared with placebo remains uncertain;</li> <li>– Higher percentage of patients with coexisting illness (diabetes requiring medication, renal impairment, heart failure) in intervention group.</li> <li>– Population analyzed: modified intention-to-treat population, which includes all the patients who received all or part of the LY-CoV555 or placebo infusion</li> </ul>	
	<p>In addition, all the patients received high-quality supportive care as background therapy, including remdesivir and, when indicated, supplemental oxygen and glucocorticoids.</p>				
	<p>Median age (IQR) — yr</p>		<p>63 (50–72)</p>		<p>59 (48–71)</p>
	<p>Female sex — no. (%)</p>		<p>66 (40)</p>		<p>71 (47)</p>
	<p>Current pregnancy — no. (%)</p>		<p>1 (1)</p>		<p>2 (1)</p>
	<p>Race or ethnic group — no. (%)</p>	<p>White</p>	<p>76 (47)</p>		<p>71 (47)</p>
		<p>Hispanic</p>	<p>41 (25)</p>		<p>33 (22)</p>
		<p>Black</p>	<p>33 (20)</p>		<p>34 (23)</p>
		<p>Other</p>	<p>13 (8)</p>		<p>13 (9)</p>
	<p>Coexisting illness — no. (%)</p>	<p>Any</p>	<p>117 (72)</p>		<p>98 (65)</p>
		<p>Hypertension requiring medication</p>	<p>82 (50)</p>		<p>72 (48)</p>
		<p>Diabetes requiring medication</p>	<p>54 (33)</p>		<p>36 (24)</p>
		<p>Renal impairment</p>	<p>24 (15)</p>		<p>9 (6)</p>
		<p>Asthma</p>	<p>14 (9)</p>		<p>14 (9)</p>
	<p>Medication — no. (%)</p>	<p>Heart failure</p>	<p>12 (7)</p>		<p>1 (1)</p>
<p>Remdesivir</p>		<p>60 (37)</p>	<p>66 (44)</p>		
<p>Antibacterial agents</p>		<p>54 (33)</p>	<p>36 (24)</p>		
<p>Glucocorticoid</p>		<p>80 (49)</p>	<p>74 (49)</p>		
<p>Antiplatelet or anticoagulant agent</p>		<p>106 (65)</p>	<p>95 (63)</p>		
<p>ACE inhibitor or ARB</p>		<p>41 (25)</p>	<p>31 (21)</p>		
<p>NSAID</p>		<p>17 (10)</p>	<p>16 (11)</p>		
<p>Median no. of days since symptom onset (IQR)</p>		<p>7 (5–9)</p>	<p>8 (5–9)</p>		

Lundgren (TICO LY-CoV555 Study Group) 2020

A Neutralizing Monoclonal Antibody for Hospitalized Patients with Covid-19 (The New England Journal of Medicine, 22.12.2020)

Results

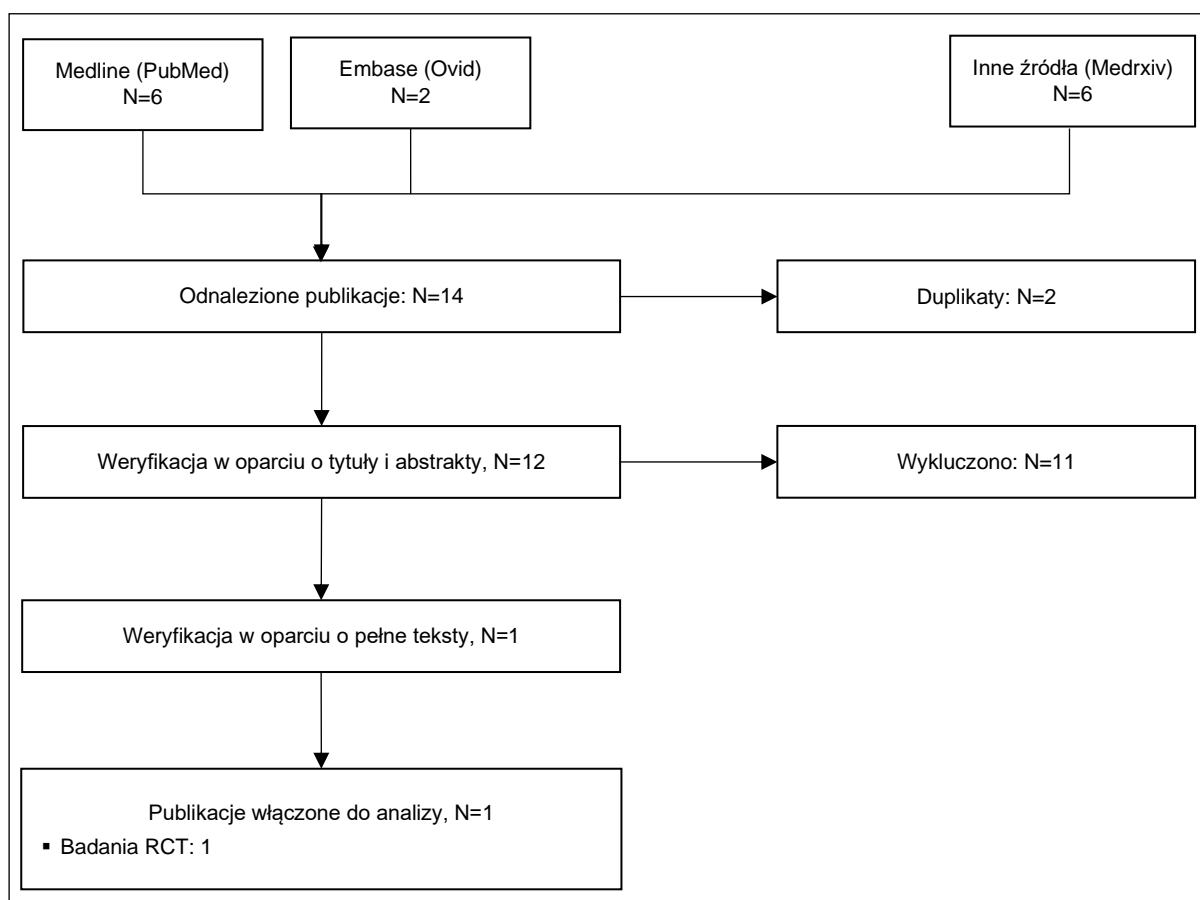
Outcome		follow-up period	Intervention	Control	Statistical significance of differences	
event					relative parameter (95% CI)	absolute parameter (95% CI)
Pulmonary ordinal outcome, n/N (%)*	Category 1 (best)	5 days	31/161 (19)	33/150 (22)	OR <sup>1</sup> = 0,85 (0,56; 1,29)	-
	Category 2		50/161 (31)	48/150 (32)		
	Category 3		29/161 (18)	31/150 (21)		
	Category 4		17/161 (11)	11/150 (7)		
	Category 5		25/161 (16)	22/150 (15)		
	Category 6		8/161 (5)	5/150 (3)		
	Category 7 (worst)		1/161 (1)	0		
Pulmonary-plus ordinal outcome, n/N (%)**	Category 1 (best)	5 days	31/161 (19)	33/150 (22)	OR <sup>1</sup> = 0,87 (0,57; 1,31)	-
	Category 2		50/161 (31)	47/150 (31)		
	Category 3		29/161 (18)	31/150 (21)		
	Category 4		17/161 (11)	12/150 (8)		
	Category 5		25/161 (16)	21/150 (14)		
	Category 6		8/161 (5)	6/150 (4)		
	Category 7 (worst)		1/161 (1)	0		
Sustained recovery n/N (%)	through Oct. 26	71/87 (82)	64/81 (79)	RR <sup>2</sup> = 1,06 (0,77; 1,47)	-	
Discharge from hospital, n (%)		143 (88)	136 (90)	RR <sup>2</sup> = 0,97 (0,78; 1,20)	-	
Infusion reaction, n (%)		23 (14)	14 (9)	OR=1,64 (0,79; 3,44)	-	
Composite safety outcome - death, a serious adverse event, or an adverse event of grade 3 or 4, n (%)	5 days	31 (19)	21 (14)	OR=1,56 (0,78; 3,10)	-	
	28 days	38 (23)	30 (20)	HR <sup>3</sup> =1,22 (0,75; 1,98)	-	
Composite safety outcome, organ dysfunction, or serious coinfection, n (%)	28 days	49 (30)	37 (25)	HR <sup>3</sup> =1,25 (0,81; 1,93)	-	
Death, n (%)	through Oct. 26	9 (6)	5 (3)	HR <sup>3</sup> =2,00 (0,67; 5,99)	-	

**Authors' conclusions: Monoclonal antibody LY-CoV555, when coadministered with remdesivir, did not demonstrate efficacy among hospitalized patients who had Covid-19 without end-organ failure.**

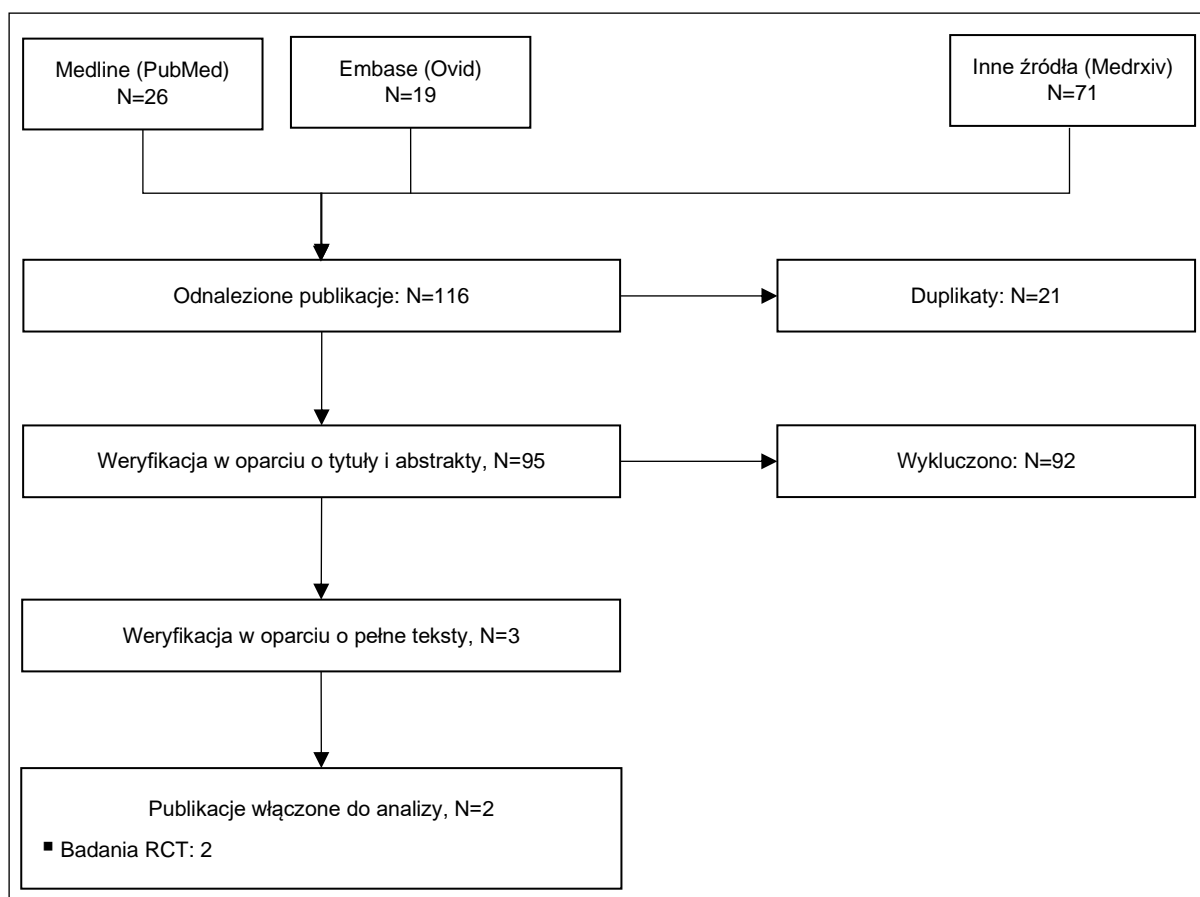
\* The pulmonary outcome is based largely on oxygen requirements, ranging from an ability to perform all normal daily activities to death: 1. Can independently undertake usual activities with minimal or no symptoms, 2. Symptomatic and currently unable to independently undertake usual activities but no need of supplemental, oxygen (or not above pre-morbid requirements), 3. Supplemental oxygen (<4 liters/min, or <4 liters/min above pre-morbid requirements), 4. Supplemental oxygen (≥4 liters/min, or ≥4 liters/min above pre-morbid requirements, but not high-flow oxygen), 5. Non-invasive ventilation or high-flow oxygen, 6. Invasive ventilation, extracorporeal membrane oxygenation (ECMO), mechanical circulatory support, or new receipt of renal replacement therapy, 7. Death \*\* The pulmonary-plus outcome captures the range of organ dysfunction that may be associated with progression of Covid-19, such as respiratory dysfunction and coagulation-related complications: 1. Can independently undertake usual activities with minimal or no symptoms 2. Symptomatic and currently unable to independently undertake usual activities but no need of supplemental oxygen (or not above pre-morbid requirements) 3. Supplemental oxygen (14) 6. Invasive ventilation, ECMO, mechanical circulatory support, vasopressor therapy, or new receipt of renal replacement therapy 7. Death <sup>1</sup> Odds ratio was estimated from a proportional-odds model that was adjusted for baseline ordinal category and trial pharmacy; <sup>2</sup> Rate ratio was estimated from a Fine; Gray model to account for the competing risk of death, stratified according to trial pharmacy; <sup>3</sup> Hazard ratio was estimated from a proportional-hazards regression model stratified according to trial pharmacy.

**Tabela 9. Strategie wyszukiwania w PubMed i Embase**

Bazy informacji medycznej	Wyniki	
	24.11.2020	10.03.2021
<b>Pubmed (data wyszukiwania 24.11.2020)</b>		
bamlanivimab OR ("LY-CoV555") OR LY3819253, Filters: English, Polish	6	26
<b>Embase (data wyszukiwania: 24.11.2020)</b>		
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.	71771	103598
2. (bamlanivimab or LY3819253 or "LY-CoV555").ab,kw,ti.	2	20
3. 1 and 2	2	19



**Rysunek 1. Proces selekcji doniesień, zgodnie z zaleceniami PRISMA (data wyszukiwania: 24.11.2020)**



Rysunek 2. Proces selekcji doniesień, zgodnie z zaleceniami PRISMA (data wyszukiwania: 10.03.2020)

Tabela 10. Badania pierwotne włączone do przeglądu Agencji

L.p.	Badanie	Tytuł
<b>Włączone badania pierwotne</b>		
1.	<b>Chen 2020</b>	SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody LY-CoV555 in Outpatients with Covid-19
<b>Wersja 1.1. Przeglądu</b>		
2.	<b>Lundgren 2020</b>	A Neutralizing Monoclonal Antibody for Hospitalized Patients with Covid-19
3.	<b>Gottlieb 2021</b>	Effect of Bamlanivimab as Monotherapy or in Combination With Etesevimab on Viral Load in Patients With Mild to Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial

Tabela 11. Badania pierwotne wykluczone z przeglądu Agencji

L.p.	Badanie	Tytuł	Przyczyna wykluczenia
<b>Wersja 1.1. Przeglądu</b>			
1.	<b>Dhand 2021</b>	Bamlanivimab for treatment of COVID-19 in solid organ transplant recipients: Early single-center experience	Seria przypadków; dostępne dowody wyższej jakości

## Piśmiennictwo

---

1. Chen P, Nirula A, Heller B, Gottlieb RL, Boscia J, Morris J, Huhn G, Cardona J, Mocherla B, Stosor V, Shawa I, Adams AC, Van Naarden J, Custer KL, Shen L, Durante M, Oakley G, Schade AE, Sabo J, Patel DR, Klekotka P, Skovronsky DM; BLAZE-1 Investigators. SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody LY-CoV555 in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Oct 28;NEJMoa2029849. doi: 10.1056/NEJMoa2029849. Epub ahead of print. PMID: 33113295; PMCID: PMC7646625
2. ACTIV-3/TICO LY-CoV555 Study Group. A Neutralizing Monoclonal Antibody for Hospitalized Patients with Covid-19. *The New England Journal of Medicine*, December 22, 2020, DOI: 10.1056/NEJMoa2033130
3. Gottlieb RL, Nirula A, Chen P, et al. Effect of Bamlanivimab as Monotherapy or in Combination With Etesevimab on Viral Load in Patients With Mild to Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;325(7):632–644. doi:10.1001/jama.2021.0202
4. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-issues-advice-use-antibody-combination-bamlanivimab-etesevimab>
5. <https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/new-data-show-treatment-lillys-neutralizing-antibodies>
6. <https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/lillys-bamlanivimab-and-etesevimab-together-reduced>