



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Świadczeń Opieki Zdrowotnej

**Przegląd doniesień naukowych dla lenzilumabu
w leczeniu COVID-19**

Opracowanie analityczne AOTMiT

Wersja 1.0

data ukończenia 11.06.2021 r.

KLUCZOWE INFORMACJE

- Celem opracowania jest ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa lenzilumabu (LEN) u pacjentów z COVID-19. Predefiniowane kryteria włączenia do przeglądu (data wyszukiwania: 31.05.2021 r.) spełniło 1 badanie:
 - Temesgen 2021 (LIVE-AIR) – wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione, 3 fazy z randomizacją, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo lenzilumabu (3x600 mg, w 8-godzinnych odstępach czasowych w infuzjach dożylnych) ze standardową terapią w porównaniu z placebo ze standardową terapią; w populacji hospitalizowanych pacjentów z ciężką postacią COVID-19;
- Wyniki RCT Temesgen 2021 nie wykazały znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy ramionami badania w zakresie śmiertelności w populacji ogólnej. Wykazano istotną statystycznie korzyść w czasie (HR) w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego – przeżycia wolnego od wentylacji mechanicznej. Ponadto, w ramach przeżycia wolnego od wentylacji wykazano, iż większe korzyści odnieśli pacjenci hospitalizowani maksymalnie 2 dni przed rozpoczęciem badania.
- W badaniu Temesgen 2021 wykazano natomiast znamienne statystycznie korzyści w subpopulacji pacjentów z CRP<150 mg/L oraz <85 r.ż. w zakresie wszystkich ocenianych punktów końcowych: śmiertelności (54% redukcja ryzyka), przeżycia wolnego od wentylacji (55% redukcja ryzyka) złożonego punktu końcowego: konieczności wentylacji mechanicznej, ECMO lub zgonu (64% redukcja ryzyka) oraz skrócenia czasu do wyzdrowienia (o 4 dni).
- Liczba zareportowanych zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia była podobna w obu ramionach badania.
- Biorąc pod uwagę dostępność jedynie 1 badania RCT oraz jego ograniczenia – status publikacji (*pre-print*), zmodyfikowana analiza ITT dla drugorzędowych punktów końcowych, wyniki należy rozpatrywać z ostrożnością.
- Zgodnie z informacją prasową ze strony producenta (28.05.2021 r.) złożono wniosek do FDA o wydanie pozwolenia na zastosowanie w nagłych przypadkach (ang. *Emergency Use Authorization*, EUA) dla lenzilumabu w leczeniu hospitalizowanych pacjentów z COVID-19.

1. CEL

Celem opracowania jest ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa lenzilumabu 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 31.05.2021 r.). W celu odnalezienia doniesień jeszcze nieopublikowanych w ww. bazach, przeprowadzono również przegląd baz publikacji typu *pre-print* – www.medrxiv.org oraz www.researchsquare.com. W analizie wykorzystano również zasoby bazy COVID-19 (<https://covid19.aotm.gov.pl/>). W aneksie dokumentu zamieszczono strategię wyszukiwania wykorzystywaną na rzecz przeglądu.

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

Tabela 1. Kryteria włączenia oraz wykluczenia badań pierwotnych i wtórnych do przeglądu dla lenzilumabu

	Kryteria włączenia i wykluczenia
Populacja	Pacjenci z COVID-19 (populacja główna lub subpopulacja pacjentów)
Interwencja	Lenzilumab
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• Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (prospektywne, retrospektywne) w przypadku braku dowodów o wyższym poziomie wiarygodności

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

Tabela 2. Istotność wyniku badania pierwotnego

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

Tabela 3. Poziomy dowodów naukowych¹

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

¹ Prezentacja przyjętych poziomów wiarygodności na podstawie podejścia ACC/AHA (2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines, 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 lenzilumabu:

- 1 badanie pierwotne:
 - Temesgen 2021¹ (LIVE-AIR) - badanie RCT.

W kwietniu 2020 roku lenzilumab otrzymał od amerykańskiej Agencji Leków i Żywności (ang. *Food and Drug Administration*, FDA) zezwolenie w procedurze *Investigational New Drug Application* ("IND") (określane często jako "*compassionate use*") w leczeniu pacjentów z COVID-19².

Zgodnie z informacją prasową z 28.05.2021 r.³ producent złożył wniosek do FDA o wydanie pozwolenia na zastosowanie w nagłych przypadkach (ang. *Emergency Use Authorization*, EUA) dla lenzilumabu w leczeniu hospitalizowanych pacjentów z COVID-19. Wniosek EUA został złożony po uzyskaniu pozytywnych wyników badania klinicznego 3 fazy LIVE-AIR, oceniającego zdolność lenzilumabu do zwiększenia prawdopodobieństwa przeżycia bez wentylacji u nowo hospitalizowanych pacjentów z COVID-19.

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 lenzilumabu w COVID-19

Lp.	Badanie	Ramię badane		Ramię kontrolne	Rodzaje analizowanych punktów końcowych	Poziom wiarygodności
		Dawka	Czas leczenia			
1.	Temesgen 2021 (LIVE-AIR)	3x600 mg (co 8 godzin) i.v.		placebo	Zgon, przeżycie wolne od wentylacji (SWOV); konieczność IMV, ECMO lub zgon (złożony punkt końcowy); czas do wyzdrowienia; bezpieczeństwo (AE ≥ 3 st.)	C

ECMO - pozaustrojowa oksygenacja membranowa; IMV – wentylacja mechaniczna; TEAE – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment emergent adverse event*); SWOV (ang. *survival without ventilation*) - przeżycie wolne od wentylacji;

*definiowana jako poprawa o co najmniej 2 punkty w 8-punktowej skali porządkowej.

3.1.1. Badania z randomizacją

Temesgen 2021 (LIVE-AIR)

Badanie Temesgen 2021 stanowi wieloosrodkową, podwójnie zaślepioną próbę kliniczną 3 fazy z randomizacją, której celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa lenzilumabu (3x600 mg, w 8 godzinnych odstępach czasowych w infuzjach dożylnych) w porównaniu do placebo, przy czym w obu ramionach badania stosowano również standardową terapię (ang. *standard of care*, SOC). Badanie obejmowało łącznie 520 (261 w grupie LEN i 259 w grupie kontroli) hospitalizowanych pacjentów z ciężką postacią COVID-19 – z infekcją SARS-CoV-2 potwierdzoną w badaniu radiologicznym klatki piersiowej lub TK, saturacją ≤94% przy oddychaniu powietrzem atmosferycznym i/lub którzy wymagali dodatkowej tlenoterapii (wysoko- lub nisko-przełykowej) lub nieinwazyjnej wentylacji dodatnim ciśnieniem (NPPV, ang. *non-invasive positive-pressure ventilation*). Z badania wykluczono pacjentów, którzy wymagali wentylacji mechanicznej lub ECMO.

W ramach standardowego leczenia dopuszczano stosowanie wszystkich aktualnych terapii w COVID-19 tj. glikokortykosteroidy, osocze ozdrowieńców, remdesiwir oraz inne leki przeciwwirusowe i/lub hydroksychlorochinę z lub bez azytromycyny. Najczęściej stosowanymi terapiami w ramach SOC były:

²<https://www.humanigen.com/lenzilumab>

³<https://ir.humanigen.com/English/news/news-details/2021/-Humanigen-Submits-Application-to-FDA-for-Emergency-Use-Authorization-for-Lenzilumab-in-COVID-19/default.aspx>

remdesiwir (LEN: 71,2% vs PLB: 72,8%), glikokortykosteroidy (LEN: 93,7% vs PLB: 93,8%) oraz kombinacja tych terapii – remdesiwir + glikokortykosteroidy (LEN: 69,1% vs PLB: 69,1%).

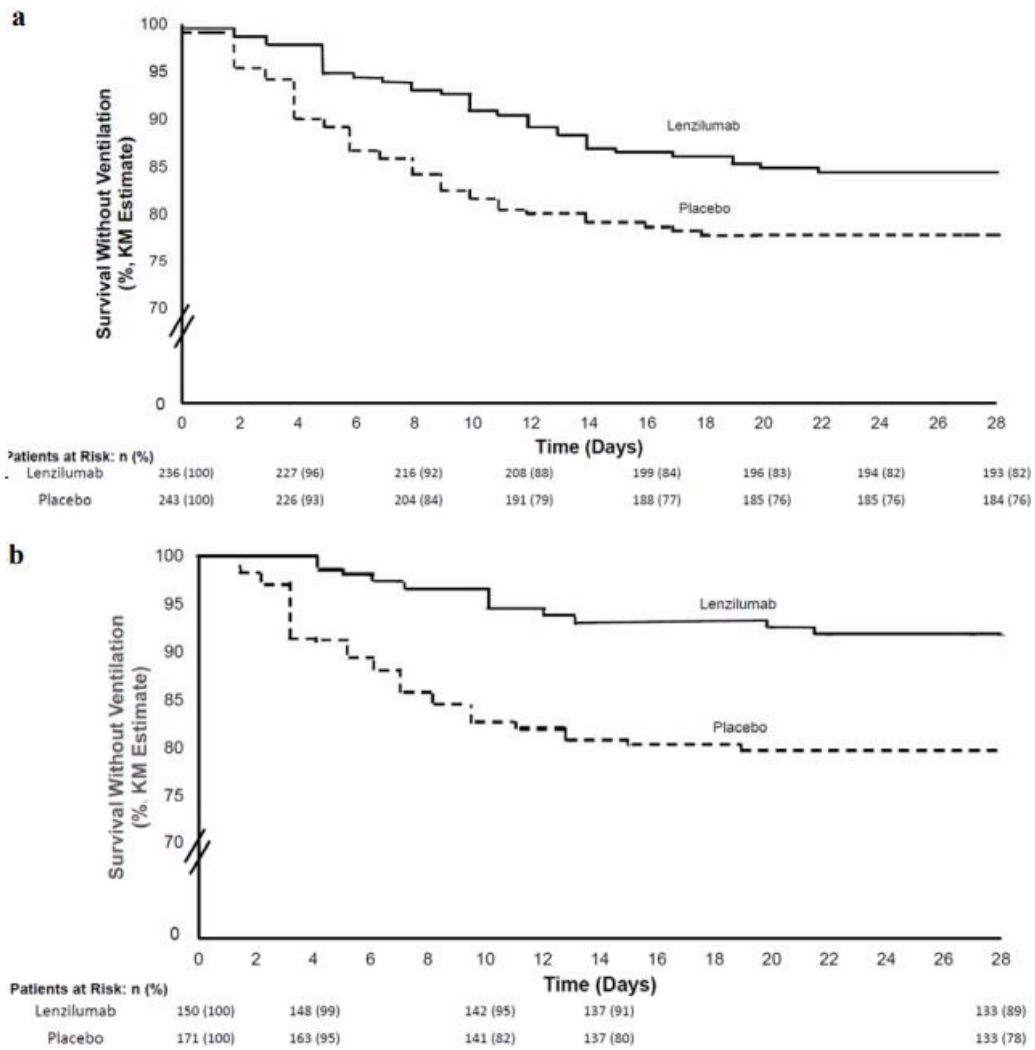
Wykazano utratę pacjentów z okresu obserwacji – 10 pacjentów w grupie lenzilumabu oraz 10 pacjentów w grupie kontrolnej.

W badaniu nie wykazano znamiennych statystycznie różnic pomiędzy ramionami badania w zakresie śmiertelności w populacji ogólnej, jednak wykazano 54% redukcję ryzyka zgonu w grupie lenzilumabu dla subpopulacji pacjentów z CRP<150 mg/L oraz <85 r.ż. po 28 dniach obserwacji (RR=0,46; 95%CI: 0,23; 0,92; NNT=8).

Wyniki badania wykazały istotną statystycznie korzyść w czasie (HR) w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego – przeżycia wolnego od wentylacji mechanicznej (ang. *survival without ventilation*, SWOV) zarówno w populacji ogólnej badania jak i wyodrębnionych subpopulacjach pacjentów:

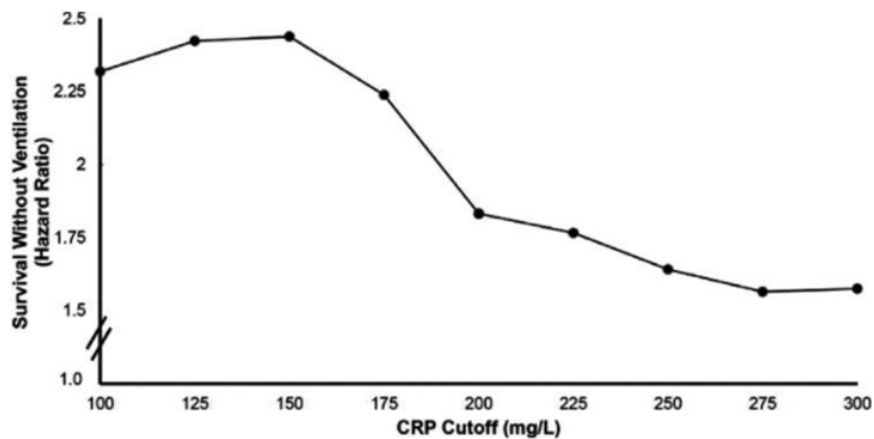
- Populacja ogólna: HR=1,90 (95%CI: 1,02; 3,52); p=0,043 (brak istotności statystycznej w punkcie czasowym – 28. dzień: 18,9% vs 23,6%, RR=0,80 (95%CI: 0,57; 1,11));
- Pacjenci z CRP<150 mg/L oraz <85 r.ż.: HR=2,23 (95%CI: 1,32; 3,75); p=0,003 (istotność statystyczna w punkcie czasowym – 28. dzień: 11,5% vs 22,6%; RR=0,45 (95%CI: 0,27; 0,74); NNT=8);
- Pacjenci hospitalizowani maksymalnie 2 dni przed randomizacją: HR=1,88 (95%CI: 1,13; 3,12); p=0,015 (istotność statystyczna w punkcie czasowym – 28. dzień: 16,5% vs 27,6%; RR=0,61 (95%CI: 0,39; 0,94); NNT=9);

Wykazano również istotne statystycznie różnice w czasie (HR) na korzyść lenzilumabu w subpopulacjach pacjentów stosujących remdesiwir oraz remdesiwir + glikokortykosteroidy.



Wykres 1. Krzywe Kaplana-Meiera przeżycia wolnego od wentylacji (SWOV). a. mITT; b. mITT u pacjentów z wyjściowym CRP < 150 mg/L.

W badaniu przedstawiono również analizę przewidywanego przeżycia wolne od wentylacji (SWOV) w zależności od poziomu odcięcia CRP. (Wykres 2)



Wykres 2. Przewidywane przeżycie wolne od wentylacji (SWOV) w zależności od poziomu odcięcia CRP. HR obliczono dla wszystkich pacjentów niezależnie od wieku z poziomem CRP poniżej wartości odcięcia.

W subpopulacji pacjentów z CRP<150 mg/L oraz <85 r.ż. wykazano również znamienne statystycznie korzyści w zakresie złożonego punktu końcowego obejmującego konieczność wentylacji mechanicznej, ECMO lub zgon (RR=0,36; 95%CI: 0,19; 0,68; NNT=8) oraz w zakresie redukcji czasu do wyzdrowienia (HR=1,36; 95%CI: 1,07-1,73; p=0,012). W populacji ogólnej nie wykazano istotnego statystycznie efektu lenzilumabu w tym zakresie.

W ramach profilu bezpieczeństwa nie wykazano znamienych statystycznie różnic – zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia występowały z podobną częstotliwością w obu grupach badania: 26,7% w grupie lenzilumabu oraz 32,7% w grupie placebo.

Interpretacja wyników badania Temesgen 2021 powinna przebiegać z uwzględnieniem zidentyfikowanych ograniczeń: status publikacji (*pre-print*), zmodyfikowana analiza ITT dla drugorzędowych punktów końcowych, ograniczenia dostępu do opieki standardowej w 2 ośrodkach brazylijskich (skutkujące wykluczeniem 22 pacjentów z badania).

3.2. Badania wtórne

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

4. Wnioski

Wyniki badania Temesgen 2021 (LIVE-AIR) nie wykazały znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy ramionami badania w zakresie śmiertelności w populacji ogólnej, jednak wykazano istotną statystycznie korzyść w czasie w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego – przeżycia wolnego od wentylacji mechanicznej. **Wyniki mogą sugerować, że subpopulacją pacjentów odnoszącą szczególne korzyści może być grupa pacjentów z CRP<150 mg/L oraz poniżej 85 r.ż., dla której wykazano istotne zmniejszenie śmiertelności, jak również korzyści w zakresie przeżycia wolnego od wentylacji oraz skrócenie czasu do wyzdrowienia (o 4 dni). Ponadto, w ramach przeżycia wolnego od wentylacji wykazano, iż większe korzyści odnieśli pacjenci hospitalizowani maksymalnie 2 dni przed rozpoczęciem badania.**

Należy mieć na uwadze, że na dzień przeszukania baz medycznych (31.05.2021 r.) wyniki badania Temesgen 2021 (LIVE-AIR) dostępne są wyłącznie w ramach publikacji o statusie *pre-print*, która nie została jeszcze poddana recenzji. Dodatkowo, wyniki dotychczasowych badań obarczone są innymi ograniczeniami – zmodyfikowana analiza ITT dla drugorzędowych punktów końcowych, ograniczenia dostępu do opieki standardowej w 2 ośrodkach brazylijskich (wykluczenie 22 pacjentów z badania). **W związku z powyższym, wnioskowanie o efektywności lenzilumabu w leczeniu pacjentów z COVID-19 obarczone jest niepewnością.**

ANEKS

Tabela 5. Opis metodyki i wyników badania Temesgen 2021 (LIVE-AIR)

Temesgen 2021 (LIVE-AIR; NCT04351152)									
Lenzilumab efficacy and safety in newly hospitalized COVID-19 subjects: Results from the LIVE-AIR phase 3 randomized double-blind placebo-controlled trial (medRxiv, 05.05.2021)									
Methodology	Population		Intervention	Control	Limitations				
Randomized, double-blind, phase 3 Randomization 1:1, stratified by age (≤ 65 vs >65 years) and disease severity* Study: 5/05/2020-03/2021** USA (85% of patients), Brasil	N=520 (ITT) N=479 (mITT) Hospitalized patients with severe COVID-19 <u>Inclusion criteria:</u> – ≥ 18 years, – SARS-CoV-2 infection confirmed and pneumonia diagnosed by chest x-ray or CT, – hospitalized with SpO ₂ $\leq 94\%$ on room air and/or in need of supplemental oxygen (low-flow or high-flow oxygen) or NPPV <u>Exclusion criteria:</u> – required IMV or ECMO; – not expected to survive the following 48 hours – confirmed diagnosis of bacterial pneumonia or other active/uncontrolled fungal or viral infection other than SARS-CoV-2		Ni=261 (ITT) Ni=236 (mITT) Lenzilumab + SoC Lenzilumab: 3x600 mg (8 hours apart) via 1 hour i.v. infusion	Nc=259 (ITT) Nc=243 (mITT) Placebo + SoC Placebo: 0.9% saline x3 (8 hours apart) via 1 hour i.v. infusion	– mITT analysis of secondary endpoints (mITT: received at least one dose of investigational treatment under the documented supervision of the principal investigator or sub-investigator); – documented limitations to access of basic supportive care for COVID-19 in 22 patients in 2 Brasil sites, resulted in the exclusion; – loss to follow-up – 10 patients in each arm – pre-print status of publication.				
	Mean age (SD) — yr		60.5 (13.5)	60.5 (14.3)					
	Males, %		64.8	64.6					
	Supplemental oxygen	Room Air or Low-Flow Oxygen, %		61.9			57.2		
		High Flow Oxygen or NPPV, %		38.1			42.8		
	Treatments	Remdesivir, %		72.1			72.8		
		Corticosteroids, %		93.7			93.8		
		Remdesivir & Corticosteroids, %		69.1			69.1		
	Results								
	Outcome			Lenzilumab			Placebo	Statistical significance of differences	
event	follow-up (days)		Relative parameter (95% CI)		Absolute parameter (95% CI)				
Primary endpoint									
Survival without ventilation (SWOV)	Overall	ITT – n/N (%)	28	[^] 49/261 (18.9)	[^] 61/259 (23.6)	#HR=1.90 (1.02; 3.52); p=0.043	-		
					[^] RR=0.80 (0.57; 1.11)				
		mITT – n/N (%)		[^] 37/236 (15.6)	[^] 54/243 (22.1)	#HR= 1.54 (1.02; 2.31) ; p=0.041	-		

Temesgen 2021 (LIVE-AIR; NCT04351152)

Lenzilumab efficacy and safety in newly hospitalized COVID-19 subjects: Results from the LIVE-AIR phase 3 randomized double-blind placebo-controlled trial (medRxiv, 05.05.2021)

						[^] RR=0.71 (0.48; 1.03)	
CRP<150 mg/L and Age<85	ITT – n/N (%)			[^] 19/169 (11.5)	[^] 43/190 (22.6)	#HR=2.23 (1.32; 3.75); p=0.003	-
						[^] RR=0.45 (0.27; 0.74)	[^] NNT=8 (5; 19)
mITT – n/N (%)				[^] 13/157 (8.5)	[^] 38/179 (21.1)	#HR=2.96 (1.63; 5.37); p=0.0003	-
						[^] RR=0.39 (0.22; 0.71)	[^] NNT=8 (5; 19)
Remdesivir	ITT – n/N (%)			[^] 30/175 (17.0)	[^] 47/179 (26.5)	#HR=1.81 (1.15; 2.84); p=0.0099	-
						[^] RR=0.65 (0.43; 0.98)	[^] NNT=11 (6; 175)
mITT – n/N (%)				[^] 27/170 (15.6)	[^] 45/177 (25.7)	#HR=1.91 (1.19; 3.05); p=0.0073	-
						[^] RR=0.60 (0.39; 0.93)	[^] NNT=10 (5; 59)
Remdesivir + steroids	ITT – n/N (%)			[^] 30/168 (17.8)	[^] 47/170 (27.8)	#HR=1.82 (1.16; 2.86); p=0.0092	-
						[^] RR=0.65 (0.43; 0.97)	[^] NNT=10 (5; 110)
mITT – n/N (%)				[^] 27/163 (16.3)	[^] 45/168 (26.9)	#HR=1.92 (1.20; 3.07); p=0.0067	-
						[^] RR=0.62 (0.40; 0.95)	[^] NNT=10 (5; 71)
Hospitalization prior to randomization	mITT, ≤2 days prior – n/N (%)			[^] 25/149 (16.5)	[^] 41/148 (27.6)	#HR=1.88 (1.13; 3.12); p=0.015	-
						[^] RR=0.61 (0.39; 0.94)	[^] NNT=9 (5; 65)
mITT, >2 days prior – n/N (%)				[^] 10/74 (13.7)	[^] 13/91 (14.4)	#HR: 0.88 (0.38-2.02); p=0.762	-
						[^] RR: 0.95 (0.44; 2.03)	
Secondary endpoints (mITT analysis for all endpoints)							
Mortality	Overall – n/N (%)			[^] 23/236 (9.6)	[^] 34/243 (13.9)	#HR=1.38 (0.81; 2.37); p=0.239	-
						[^] RR=0.70 (0.42; 1.15)	
CRP<150 mg/L and Age<85 – n/N (%)				[^] 10/157 (6.6)	[^] 25/179 (13.8)	#HR=2.17 (1.04; 4.54); p=0.04	-
						[^] RR=0.46 (0.23; 0.92)	[^] NNT=8 (5; 19)
Incidence IMV, ECMO or death	Overall – n/N (%)			[^] 36/236 (15.4)	[^] 52/243 (21.4)	#OR=0.67 (0.41; 1.10); p=0.111	-
						[^] RR=0.71 (0.48; 1.05)	
CRP<150 mg/L and Age<85 – n/N (%)				[^] 11/157 (7.2)	[^] 35/179 (19.5)	#OR=0.32 (0.15; 0.65); p=0.002	-
						[^] RR=0.36 (0.19; 0.68)	[^] NNT=8 (5; 19)

Temesgen 2021 (LIVE-AIR; NCT04351152)

Lenzilumab efficacy and safety in newly hospitalized COVID-19 subjects: Results from the LIVE-AIR phase 3 randomized double-blind placebo-controlled trial (medRxiv, 05.05.2021)

Time to Recovery	Overall – median (95% CI); days		8 (7-9)	8 (7-9)	#HR=1.09 (0.88; 1.35); p=0.43	-
	CRP<150 mg/L and Age<85 – median (95% CI); days		7 (6-7)	8 (7-8)	#HR=1.36 (1.07-1.73); p=0.012	-
Any AE ≥ Grade 3 – n/N (%)	Overall		68/255 (26.7)	84/257 (32.7)	^RR=0.82 (0.62; 1.07)	-
	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		64/255 (25.1)	71/257 (27.6)	^RR=0.91 (0.68; 1.21)	-
	Cardiac disorders		15/255 (5.9)	14/257 (5.4)	^RR=1.08 (0.53; 2.19)	-
	Infections and infestations		10/255 (3.9)	16/257 (6.2)	^RR=0.63 (0.29; 1.36)	-
	Vascular disorders		10/255 (3.9)	15/257 (5.8)	^RR=0.67 (0.21; 1.47)	-
	Renal and urinary disorders		5/255 (2.0)	11/257 (4.3)	^RR=0.46 (0.16; 1.30)	-
	General disorders and administration site conditions		4/255 (1.6)	11/257 (4.3)	^RR=0.37 (0.12; 1.14)	-

Authors' conclusions: Lenzilumab significantly improved SWOV in hospitalized, hypoxic subjects with COVID-19 pneumonia over and above treatment with remdesivir and/or corticosteroids. Subjects with CRP<150 mg/L and age <85 years demonstrated an improvement in survival and had the greatest benefit from lenzilumab.

*SpO2<94% on room air or requiring low-flow supplemental oxygen vs requirement for high-flow oxygen or non-invasive positive pressure ventilation [NPPV] or multi-organ dysfunction/failure or shock;

**no information in the publication; date of study start and completion from *clinicaltrials.gov*;

***disallowed medications: FDA-approved monoclonal antibodies targeting IL-6 or IL-1, kinase inhibitors, and COVID-19 neutralizing monoclonal antibodies if used within 8 weeks prior to randomization.

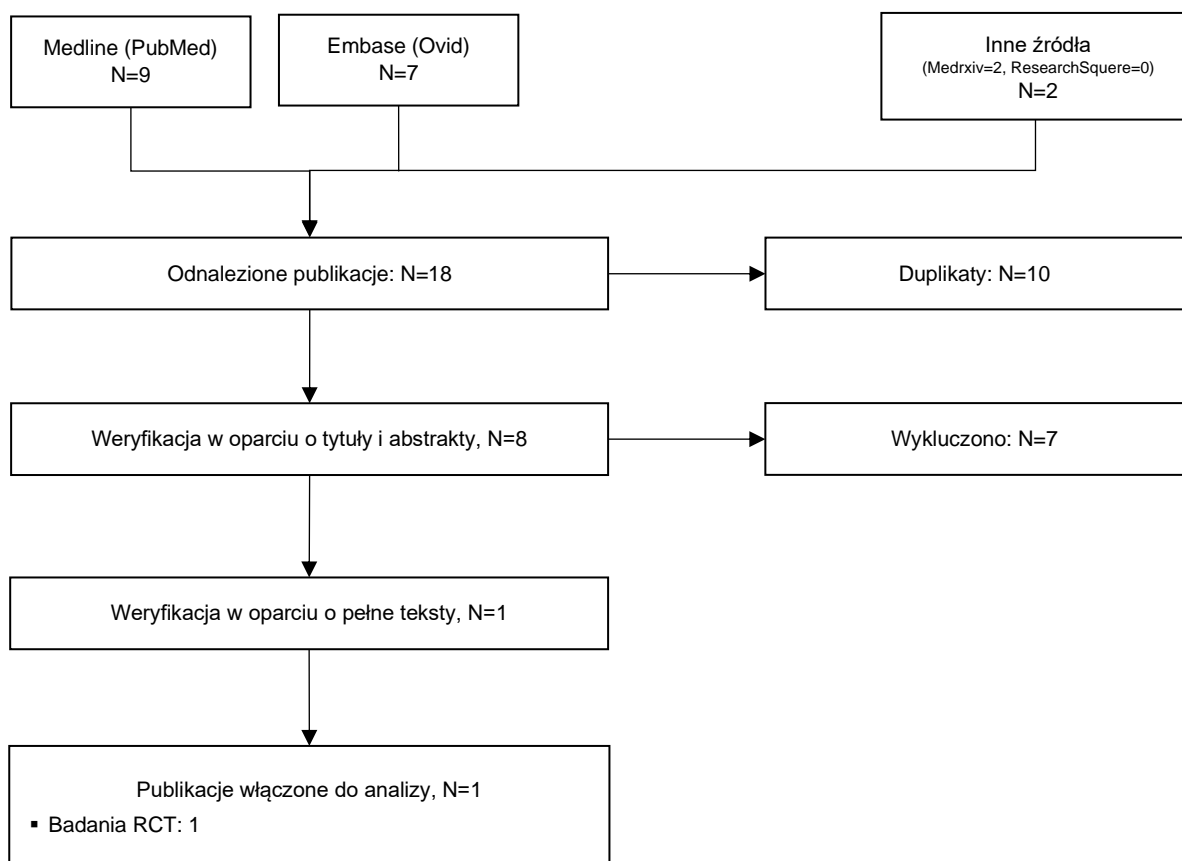
Sargramostim and other investigational therapies were not permitted.

#Authors estimation; ^Agency's own calculations

AE – adverse events, HR – hazard ratio; NPPV - non-invasive positive pressure ventilation; OR – odds ratio; RR – relative risk; NA – not applicable; SWOV - survival without ventilation

Tabela 6. Strategie wyszukiwania w PubMed i Embase

Bazy informacji medycznej	Wyniki
Pubmed	31.05.2021
1. "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept] OR "COVID-19"[Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2" OR COVID-19 OR "COVID 19" OR COVID19 OR SARS-CoV-2 OR "SARS CoV 2" OR "SARS-CoV 2" OR "SARSCoV 2" OR "SARS CoV-2" OR "SARS CoV2" OR SARS-CoV2 OR SARSCoV-2 OR SARSCoV-2 OR SARS2 OR "SARS 2" OR SARS-2 OR 2019-nCoV OR "2019 nCoV" OR 2019nCoV OR "2019 novel coronavirus" OR "coronavirus disease 2019" OR "coronavirus disease-19" OR "novel coronavirus pneumonia" OR "novel coronavirus disease" OR "novel coronavirus infected disease" OR "novel coronavirus infection pneumonia" OR "novel coronavirus infected pneumonia" OR "new coronavirus disease" OR "new coronavirus infected disease" OR "new coronavirus infection pneumonia" OR "Wuhan coronavirus" OR "Wuhan seafood market pneumonia virus" OR "2019-novel coronavirus" OR "2019 new coronavirus" OR "2019-new coronavirus" OR "coronavirus disease-2019" OR SARSCoV2	139 537
2. lenzilumab OR "KB003" OR Humaneered	16
3. 1 AND 2, Filters: English, Polish	9
Embase	31.05.2021
1. ("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2" OR COVID-19 OR "COVID 19" OR COVID19 OR SARS-CoV-2 OR "SARS CoV 2" OR "SARS-CoV 2" OR "SARSCoV 2" OR "SARS CoV-2" OR "SARS CoV2" OR SARS-CoV2 OR SARSCoV-2 OR SARSCoV-2 OR SARS2 OR "SARS 2" OR SARS-2 OR 2019-nCoV OR "2019 nCoV" OR 2019nCoV OR "2019 novel coronavirus" OR "coronavirus disease 2019" OR "coronavirus disease-19" OR "novel coronavirus pneumonia" OR "novel coronavirus disease" OR "novel coronavirus infected disease" OR "novel coronavirus infection pneumonia" OR "novel coronavirus infected pneumonia" OR "new coronavirus disease" OR "new coronavirus infected disease" OR "new coronavirus infection pneumonia" OR "Wuhan coronavirus" OR "Wuhan seafood market pneumonia virus" OR "2019-novel coronavirus" OR "2019 new coronavirus" OR "2019-new coronavirus" OR "coronavirus disease-2019" OR SARSCoV2).ab,kw,ti.	130 552
2. (lenzilumab or "KB003" or "Humaneered").ab,kw,ti.	27
3. 1 AND 2	7



Rysunek 1. Proces selekcji doniesień, zgodnie z zaleceniami PRISMA (data wyszukiwania: 31.05.2021)

Tabela 7. Badania pierwotne włączone do przeglądu Agencji

L.p.	Badanie	Tytuł
1.	Temesgen 2021	LENZILUMAB EFFICACY AND SAFETY IN NEWLY HOSPITALIZED COVID-19 SUBJECTS: RESULTS FROM THE LIVE-AIR PHASE 3 RANDOMIZED DOUBLE-BLIND PLACEBO-CONTROLLED TRIAL

Piśmiennictwo

1. Temesgen Z, Burger CD, Baker J, et al. LENZILUMAB EFFICACY AND SAFETY IN NEWLY HOSPITALIZED COVID-19 SUBJECTS: RESULTS FROM THE LIVE-AIR PHASE 3 RANDOMIZED DOUBLE-BLIND PLACEBO-CONTROLLED TRIAL. medRxiv [Preprint]. 2021 May 5:2021.05.01.21256470. doi: 10.1101/2021.05.01.21256470.