



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

**Przegląd doniesień naukowych dla koktajlu przeciwciał  
REGN-COV2 (kasiruwimab i imdewimab) w leczeniu COVID-19**

Opracowanie analityczne AOTMiT

Wersja 1.1

data ukończenia 8.06.2021 r.

HISTORIA ZMIAN DOKUMENTU	
<b>WERSJA 1.0</b> (7.04.2021)	-
<b>WERSJA 1.1</b> (8.06.2021)	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Dokument został uzupełniony o analizę badania odnalezionego w ramach przeglądu aktualizacyjnego (data wyszukiwania: 1.06.2021) tj.: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 badanie RCT – <b>Weinreich 2021 (COV-2067)</b>.</li> </ul> </li> <li>❖ Zaktualizowano zapis EUA dotyczący redukcji zalecanej dawki REGN-COV2 zgodnie z komunikatem FDA z 3.06.2021 r..</li> <li>❖ Dodano Tabela 6, podsumowującą wyniki badań pierwotnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania REGN-COV2.</li> </ul>

## KLUCZOWE INFORMACJE

### Wersja 1.1

- W ramach aktualizacji Przeglądu (wersja 1.1, 08.06.2021) zidentyfikowano 1 badanie kliniczne z randomizacją – Weinreich 2021 – podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, obejmujące część 3 fazy badania COV-2067, oceniające skuteczność oraz bezpieczeństwo terapii REGN-COV2 w dawce 1,2 g, 2,4 g oraz 8 g w porównaniu do równoczesnych grup placebo (odrębnych dla każdej dawki REGN-COV2) wśród dorosłych, niehospitalizowanych pacjentów z co najmniej 1 czynnikiem ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19.
- W badaniu Weinreich 2021 nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy dla żadnej z dawek REGN-COV2 w zakresie zgonu jakiegokolwiek przyczyny.
- Wyniki badania Weinreich 2021 wskazują na istotną redukcję hospitalizacji związanych z COVID-19 lub zgonów z jakiegokolwiek przyczyny (złożony, pierwszorzędowy punkt końcowy) w przypadku stosowania każdej z badanych dawek REGN-COV2 w porównaniu z PLB. Znamienne korzyści obserwowano również w subpopulacji pacjentów z wyjściowym poziomem wirusii >10<sup>6</sup> kopii/ml oraz pacjentów wyjściowo seronegatywnych.
- W przypadku drugorzędowych punktów końcowych, zaobserwowano znamienne statystycznie korzyści na rzecz REGN-COV2 względem placebo w zakresie: hospitalizacji z powodu COVID-19 lub zgonu od 4. do 29. dnia obserwacji (złożony punkt końcowy); wizyty medycznej związanej z COVID-19 lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (złożony punkt końcowy); hospitalizacji lub wizyty na izbie przyjęć związanej z COVID-19 lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (złożony punkt końcowy); hospitalizacji; mediany czasu do ustąpienia objawów; przeniesienia na OIT (w grupie REGN-COV2 2,4 g); konieczności pilnej wizyty na izbie przyjęć (ang. *emergency room visit*) z powodu COVID-19 (w grupie REGN-COV2 1,2 g).
- W badaniu nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy w zakresie: konieczności zastosowania wentylacji mechanicznej (dla żadnej z dawek REGN-COV2), przeniesienia na OIT (w grupie REGN-COV2 1,2 g) oraz pilnej wizyty na izbie przyjęć (w grupie REGN-COV2 2,4 g i 8 g).
- W ramach analizy profilu bezpieczeństwa wykazano znamienne statystycznie mniej ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE) w grupach REGN-COV2 niż w grupie PLB. Wykazano również istotnie statystycznie mniej zdarzeń niepożądanych (AE) u pacjentów przyjmujących REGN-COV2 w dawce 1,2 g oraz w dawce 2,4 g, względem grupy PLB.

### Wersja 1.0

- Predefiniowane kryteria włączenia do przeglądu spełniły 2 badania:
  - badanie Weinreich 2020 (COV-2067; dodatkowo uzupełnione o dane z raportu EMA z 25.02.2021 r.) – fazy 1-3, podwójnie zaślepienie, z randomizacją, w ramach którego oceniano skuteczność i bezpieczeństwo koktajlu przeciwciał REGN-COV2 w niskiej (2,4 g, po 1,2 g każdego z przeciwciał) oraz wysokiej dawce (8 g, po 4 g każdego z przeciwciał) względem placebo w populacji niehospitalizowanych pacjentów z potwierdzonym COVID-19 z wysokim ryzykiem progresji;
  - badanie Webb 2021 – quasi-eksperymentalne, obserwacyjne badanie kohortowe, w ramach którego oceniano skuteczności stosowania przeciwciał (mAb) – bamlanivimabu w monoterapii w dawce 700 mg lub kasirivimab/imdewimab (REGN-COV2) w dawce 1,2 g/1,2 g w populacji pacjentów ambulatoryjnych; w porównywaniu z kohortą kontrolną.
- Wyniki badania Weinreich 2020 dla 275 pacjentów wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie wizyt medycznych związanych z COVID-19 pomiędzy ramionami badania. Wykazano znamienne statystycznie korzyści jedynie w zakresie zmiany miana wirusa w 7. dniu w stosunku do wyniku wyjściowego zarówno w populacji ogólnej jak i w subpopulacji pacjentów z wyjściowo ujemnym wynikiem w kierunku przeciwciał w surowicy. Natomiast wyniki przedstawione w ramach raportu EMA z 25.02.2021 r. (obejmujące łącznie 799 pacjentów badania COV-2067) wskazują na

znamienną statystycznie różnicę na korzyść REGN-COV2 w zakresie redukcji ryzyka wizyt lekarskich (obejmujących: hospitalizacje, wizyty w izbie przyjęć, pilne wizyty lekarskie lub teleporady/wizyty w gabinecie lekarskim) w populacji ogólnej, w populacji o zwiększonym ryzyku hospitalizacji oraz u osób wyjściowo seronegatywnych.

- Badanie obserwacyjne Webb 2021, obejmujące 115 pacjentów stosujących kasirwimab/imdewimab (REGN-COV2) nie wykazało znamiennej statystycznie różnicy w zakresie śmiertelności w porównaniu do kohorty kontrolnej. Natomiast wykazano istotną statystycznie korzyść stosowania REGN-COV2 względem kohorty kontrolnej w zakresie: wizyty na oddziale ratunkowym lub hospitalizacji w ciągu 14 dni od pozytywnego wyniku testu (złożony punkt końcowy), wizyty na oddziale ratunkowym oraz przyjęcia do szpitala.
- Dodatkowe porównanie REGN-COV2 vs BAM nie wykazało znamiennej korzyści w zakresie żadnego z ocenianych punktów końcowych.

## 1. CEL

Celem opracowania jest ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa koktajlu przeciwciał REGN-COV2 (REGEN-COV – kasirivimab + imdewimab) 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 29.03.2021 r.). W celu odnalezienia doniesień jeszcze nieopublikowanych w ww. bazach, przeprowadzono również przegląd baz publikacji typu *pre-print* – [www.medrxiv.org](http://www.medrxiv.org) oraz [www.researchsquare.com](http://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.

Wyszukiwanie aktualizacyjne na rzecz wersji 1.1 przeglądu, z uwzględnieniem baz informacji medycznej – PubMed przez Medline oraz EMBASE, przeprowadzono w dniu 1.06.2021 r. Wykorzystano również zasoby bazy COVID-19. W celu identyfikacji doniesień jeszcze nieopublikowanych w ww. bazach, przeprowadzono również przegląd baz publikacji typu *pre-print* – [www.medrxiv.org](http://www.medrxiv.org) oraz [www.researchsquare.com](http://www.researchsquare.com).

Proces selekcji doniesień z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych etapach selekcji, przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA<sup>1</sup> (Rysunek 2, Rysunek 3).

W aneksie dokumentu zamieszczono strategię wyszukiwania wykorzystywaną na rzecz przeglądu (Tabela 10).

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

**Tabela 1. Kryteria włączenia badań pierwotnych i wtórnych do przeglądu dla REGN-COV2.**

	<b>Kryteria włączenia i wykluczenia</b>
<b>Populacja</b>	Pacjenci z COVID-19 (populacja główna lub subpopulacja pacjentów)
<b>Interwencja</b>	REGN-COV2 (REGEN-COV, kasirivimab i imdewimab)
<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>	<i>Wersja 1.0</i> <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> <i>Wersja 1.1</i> <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.

**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>1</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>1</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 koktajlu przeciwciał REGN-COV2 (REGEN-COV, kasirivimab + imdevimab) w COVID-19:

- 2 badanie pierwotne:
  - Weinreich 2020<sup>2</sup> - badanie RCT;
  - Webb 2021<sup>3</sup> - badanie obserwacyjne.

W ramach przeprowadzonego przeglądu aktualizacyjnego (wersja 1.1) odnaleziono:

- 1 badanie pierwotne:
  - Weinreich 2021<sup>4</sup> - badanie RCT.

21.11.2020 r. koktajl przeciwciał REGN-COV2 (REGEN-COV, kasirivimab + imdevimab) uzyskał dopuszczenie do obrotu w procedurze *Emergency Use Authorization* (EUA) na terenie Stanów Zjednoczonych, wydane przez Agencję ds. Żywności i Leków (FDA). Kasirivimab i imdevimab został dopuszczony do leczenia łagodnej i umiarkowanej postaci COVID-19 u pacjentów dorosłych oraz pediatrycznych ( $\geq 12$  r.ż., o masie ciała  $\geq 40$  kg) z dodatnim wynikiem bezpośredniego testu na obecność wirusa SARS-CoV-2, u których istnieje wysokie ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19 i/lub hospitalizacji (w dawce łącznej 2,4 g – po 1,2 g kasirivimabu i imdevimabu, dożylnie). Dotyczy to również osób w wieku  $\geq 65$  lat lub z ustalonymi przewlekłymi schorzeniami.<sup>2</sup>

3.06.2021 r. FDA dokonała ponownej analizy i w konsekwencji zmiany w EUA w zakresie dawki – obniżono zalecaną dawkę do 1,2 g (po 0,6 g kasirivimabu i imdevimabu) do stosowania w ramach infuzji dożylniej (*i.v.*) lub wstrzyknięcia podskórnego (*s.c.*).

26.02.2021 r. CHMP (ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*) zakończył przegląd danych w zakresie stosowania przeciwciał monoklonalnych – kasirivimab i imdevimab<sup>3</sup>. EMA uznała, że koktajl REGN-COV2 może być stosowany w leczeniu potwierdzonego COVID-19 u pacjentów  $\geq 12$  r.ż., którzy nie wymagają podania dodatkowego tlenu i u których istnieje wysokie ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19. Jako czynniki ryzyka progresji wymieniono:

- 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.

Równolegle, od 1.02.2021 r. toczy się przegląd etapowy dla koktajlu przeciwciał kasirivimab i imdevimab, który będzie stanowił podstawę do wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie UE.

W ramach raportu EMA z 25.02.2021 r.<sup>4</sup> głównym badaniem oceniającym stosowanie REGN-COV2 w proponowanym wskazaniu (pacjenci niehospitalizowani) jest badanie COV-2067. Wyniki wcześniejszego etapu badania COV-2067 opublikowano również w publikacji Weinreich 2020.

Ponadto w raporcie jako badania wspierające wymieniono:

- COV-2066 – badanie fazy 1–3, oceniające skuteczności i bezpieczeństwo REGN-COV2 w populacji pacjentów hospitalizowanych,

<sup>2</sup> <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-monoclonal-antibodies-treatment-covid-19>

<sup>3</sup> <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-issues-advice-use-regn-cov2-antibody-combination-casirivimab-imdevimab>

<sup>4</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/regn-cov2-antibody-combination-casirivimab/imdevimab-covid19-article-53-procedure-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/regn-cov2-antibody-combination-casirivimab/imdevimab-covid19-article-53-procedure-assessment-report_en.pdf)

- COV-2069 – badanie fazy 3, oceniające zdolności profilaktyczne w zakresie zapobiegania konwersji wyniku PCR przy wysokim ryzyku zakażenia w ramach kontaktu domowego od osoby zakażonej SARS-CoV-2.

### 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 koktajlu przeciwciał REGN-COV2 w COVID-19**

Lp.	Badanie	Ramię badane		Ramię kontrolne	Rodzaje analizowanych punktów końcowych	Poziom wiarygodności
		Dawka	Czas leczenia			
<b>wersja 1.0 Przeglądu</b>						
1.	<b>Weinreich 2020</b>	REGN-COV2 (kasirwimab + imdewimab) w dawkach łącznie: 2,4g oraz 8g*	Pojedyncze wstrzyknięcie	Placebo	średnia ważona czasem zmiana miana wirusa (wyrażona w log10 kopii/ml) do 7. dnia (od wyniku wyjściowego – <i>baseline</i> w dniu 1.) mierzona w ilościowym RT-PCR; odsetek pacjentów, wymagający co najmniej jednej wizyty medycznej związanej z COVID-19 do dnia 29. w populacji ogólnej oraz subpopulacjach ze względu na wyjściowy wynik pod kątem przeciwciał w surowicy; zdarzenia niepożądane	<b>C</b>
2.	<b>Webb 2021</b>	REGN-COV2 (kasirwimab + imdewimab) w dawce łącznej 2,4 g*	Pojedyncze wstrzyknięcie	Brak leczenia	złożony punkt końcowy – przyjęcie na oddział ratunkowy lub hospitalizacja; wizyta na oddziale ratunkowym; śmiertelność; przyjęcie do szpitala; zdarzenia niepożądane związane z infuzją; zdarzenia niepożądane związane z infuzją	<b>E</b>
<b>wersja 1.1 Przeglądu</b>						
3.	<b>Weinreich 2021</b>	REGN-COV2 (kasirwimab + imdewimab) w dawkach łącznie: 1,2 g, 2,4 g oraz 8 g*	Pojedyncze wstrzyknięcie	Placebo**	Złożone punkty końcowe: hospitalizacja z powodu COVID-19 lub zgon z jakiegokolwiek przyczyny do 29. dnia, hospitalizacji z powodu COVID-19 lub zgon od 4 do 29 dnia, wizyta medyczna związana z COVID-19 lub zgon z jakiegokolwiek przyczyny, hospitalizacja lub wizyta na izbie przyjęć związanej z COVID-19 lub zgon z jakiegokolwiek przyczyny; mediany czasu do ustąpienia objawów; hospitalizacja, przeniesienie na OIT; pilna wizyta na izbie przyjęć (ang. <i>emergency room visit</i> ); zgon z jakiegokolwiek przyczyny; konieczności zastosowania wentylacji mechanicznej; zdarzenia niepożądane	<b>C</b>

\* Każde z przeciwciał wchodzących w skład REGN-COV2 - kasirwimab i imdewimab, było podawane w równych dawkach.

\*\*Dla każdej z grup dawki REGN-COV2 w ramach kontroli stosowano osobne równoczesne grupy placebo.

OIT – oddział intensywnej terapii; RT-PCR – reakcja łańcuchowa polimerazy z odwrotną transkrypcją (ang. *reverse-transcriptase-polymerase-chain-reaction*)

#### 3.1.1. Badania z randomizacją

##### 3.1.1.1. COV-2067

*Weinreich 2020*

Badanie Weinreich 2020 (COV-2067) stanowi podwójnie zaślepioną, randomizowaną, wielośrodkową próbę kliniczną fazy 1-3 porównującą skuteczność i bezpieczeństwo koktajlu przeciwciał REGN-COV2



(kasirivimab + imdewimab) z placebo. Każde z dwóch przeciwciał wchodzących w skład REGN-COV2 było podawane w równych dawkach. Populację badania stanowili niehospitalizowani pacjenci z potwierdzonym COVID-19.

Analiza obejmuje pacjentów którzy zostali losowo przydzieleni (1:1:1) do grupy REGN-COV2 w dawce 2,4g (niska dawka, po 1,2g, n=92), 8g (wysoka dawka, po 4g, n=90) lub placebo (n=93) oraz prospektywnie scharakteryzowani na początku badania pod kątem endogennej odpowiedzi immunologicznej przeciwko SARS-CoV-2 (*serum antibody-positive lub serum antibody-negative*). Wyjściowo 123 pacjentów (45%) wykazywało wynik dodatni, 113 pacjentów (41%) – ujemny, a u 39 pacjentów (14%) wynik pod kątem przeciwciał w surowicy był nieznany. W momencie randomizacji, 30 pacjentów (11%) uzyskało negatywny wynik testu jakościowego RT-PCR przeciwko SARS-CoV-2, a 17 pacjentów (6%) uzyskało wynik pozytywny, jednak nie mieli dostępnych wyników wyjściowych miana wirusa. W związku z powyższym, 228 z 275 pacjentów (83%), którzy zostali poddani randomizacji, stanowiło zmodyfikowany pełny zestaw do analizy (mFAS, ang. *modified full analysis set*) (tj. tych pacjentów, u których potwierdzono obecność SARS-CoV-2-dodatnich metodą RT-PCR na początku badania).

Średnia<sup>5</sup> ważona czasem zmiana miana wirusa w 7. dniu w stosunku do wyniku wyjściowego w przypadku populacji ogólnej (*modified full analysis set*) w porównaniu z placebo wyniosła:

- dla REGN-COV2 2,4g:  $-0,25 \pm 0,18 \log_{10}$  (95%CI:  $-0,60$ ;  $0,10$ );
- dla REGN-COV2 8g:  $-0,56 \pm 0,18 \log_{10}$  (95%CI:  $-0,91$ ;  $-0,21$ );
- dla kombinacji dawek:  $-0,41 \pm 0,15 \log_{10}$  (95%CI:  $-0,71$ ;  $-0,10$ ).

W przypadku subpopulacji pacjentów z wyjściowo ujemnym wynikiem pod kątem przeciwciał w surowicy, średnia ważona czasem zmiana miana wirusa w 7 dniu w stosunku do placebo wyniosła:

- dla REGN-COV2 2,4g:  $-0,52 \pm 0,26 \log_{10}$  (95%CI:  $-1,04$ ;  $0,00$ );
- dla REGN-COV2 8g:  $-0,60 \pm 0,26 \log_{10}$  (95%CI:  $-1,12$ ;  $-0,08$ );
- dla kombinacji dawek:  $-0,56 \pm 0,23 \log_{10}$  (95%CI  $-1,02$ ;  $-0,11$ );

W przypadku subpopulacji pacjentów z wyjściowo dodatnim wynikiem pod kątem przeciwciał w surowicy, średnia ważona czasem zmiana miana wirusa w 7 dniu w stosunku do placebo wyniosła:

- dla REGN-COV2 2,4g:  $0,00 \pm 0,24 \log_{10}$  (95%CI:  $-0,48$ ;  $0,49$ );
- dla REGN-COV2 8g:  $-0,39 \pm 0,25 \log_{10}$  (95%CI:  $-0,89$ ;  $0,11$ );
- dla kombinacji dawek:  $-0,21 \pm 0,20 \log_{10}$  (95%CI  $-0,62$ ;  $0,20$ );

W przypadku subpopulacji pacjentów z nieznanym wyjściowo wynikiem pod kątem przeciwciał w surowicy, średnia ważona czasem zmiana miana wirusa w 7 dniu w stosunku do placebo wyniosła:

- dla REGN-COV2 2,4g:  $0,54 \pm 0,84 \log_{10}$  (95%CI:  $-1,20$ ;  $2,28$ );
- dla REGN-COV2 8g:  $-0,49 \pm 0,86 \log_{10}$  (95%CI:  $-2,27$ ;  $1,30$ );
- dla kombinacji dawek:  $0,06 \pm 0,76 \log_{10}$  (95%CI  $-1,51$ ;  $1,63$ );

Odsetek pacjentów, który wymagali co najmniej jednej wizyty medycznej związanej z COVID-19 był zbliżony w poszczególnych ramionach badania i wyniósł w całej populacji (*full analysis set*) odpowiednio po 3% dla dawki REGN-COV2 2,4 g (3/92), 8g (3/90) i dawek połączonych (6/182) oraz 6% dla placebo (6/93), nie wykazując tym samym znamienności w którymkolwiek z ramion. W żadnej z subpopulacji pacjentów (z ujemnym, dodatnim lub nieznanym wynikiem pod kątem przeciwciał w surowicy), nie

---

<sup>5</sup>Średnia liczona metodą najmniejszych kwadratów (ang. least-squares mean)

wykazano istotności statystycznej w przypadku którejkolwiek dawki REGN-COV2 w porównaniu z placebo.

W zakresie bezpieczeństwa, obydwie dawki REGN-COV2 – 2,4g i 8g, wiązały się z występowaniem nielicznych zdarzeń niepożądanych, głównie łagodnego stopnia. Wśród 269 pacjentów włączonych do analizy bezpieczeństwa, częstość występowania ciężkie zdarzeń niepożądanych i zdarzeń niepożądanych o szczególnym znaczeniu (ang. *adverse events of special interest*), które zaobserwowano podczas okresu obserwacji, były zbliżone między ramionami i najczęściej obejmowały reakcje związane z infuzją  $\geq 2$ . stopnia oraz reakcje nadwrażliwości.

Szczegółowy opis metodyki i wyników badania zawiera Tabela 8.

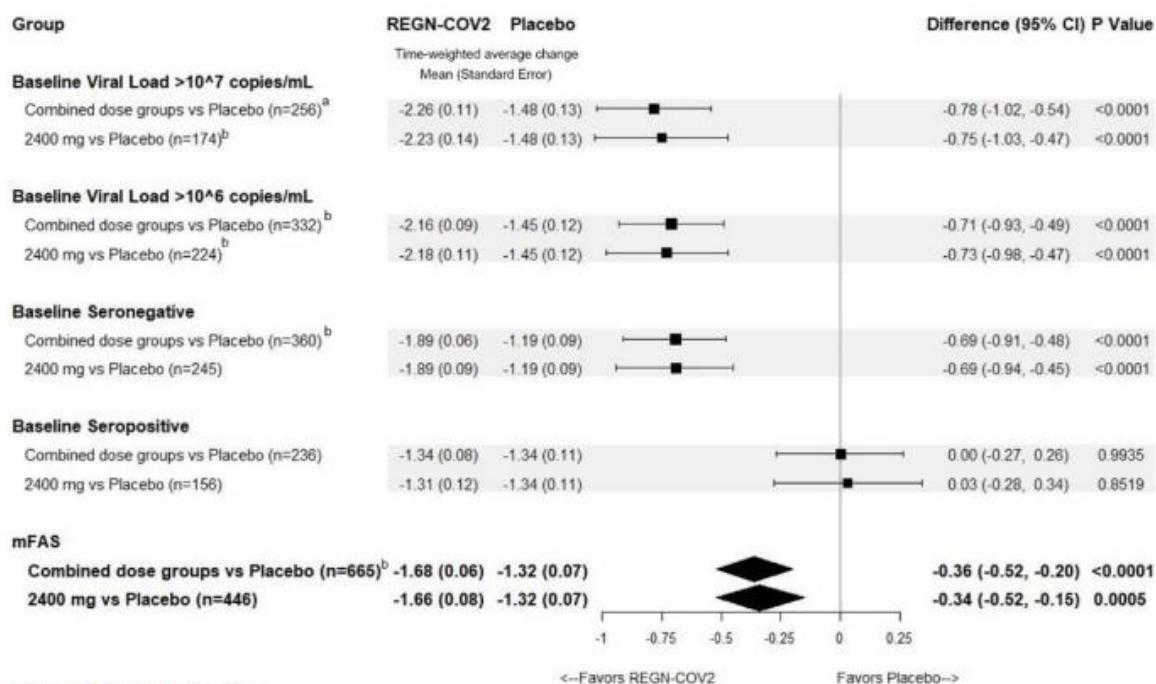
#### EMA 2021

W ramach raportu EMA z 25.02.2021 r.<sup>5,6</sup> również przedstawiono wyniki badania COV-2067 dla populacji pacjentów niehospitalizowanych.

Przeanalizowano populację z fazy 1 i 2 badania, obejmującą łącznie 799 pacjentów – 266 pacjentów w grupie REGN-COV2 2,4g, 267 pacjentów w grupie REGN-COV2 8g oraz 266 pacjentów w grupie placebo. Czas trwania badania określono na 28 dni dla każdego pacjenta.

Wstępna analiza opisowa dotycząca wirusologicznych punktów końcowych została przeprowadzona na pierwszych 275 pacjentach (publikacja Weinreich 2020). W celu niezależnej replikacji analiz opisowych przeprowadzonych u pierwszych 275 pacjentów, pierwotne analizy wirusologiczne przeprowadzono u kolejnych 524 pacjentów. Pierwszorzędowe analizy kliniczne przeprowadzono w całej populacji 799 pacjentów.

Stwierdzono znaczącą redukcję miana wirusa do 7. dnia wśród wszystkich pacjentów stosujących REGN-COV2. Największą redukcję wirerii zaobserwowano wśród pacjentów z wysoką wirëmią wyjściową ( $> 10^6$  lub  $> 10^7$  kopii/mL) i wśród pacjentów seronegatywnych. (Rysunek 1)



<sup>a</sup> Primary Virologic Endpoint

<sup>b</sup> Hierarchically Tested Pre-specified Endpoint

Seronegative was defined as no measurable anti-spike IgG, anti-spike IgA, and anti-nucleocapsid IgG and seropositive was defined as measurable anti-spike IgG, anti-spike IgA, and/or anti-nucleocapsid IgG.

**Rysunek 1. Redukcja w zakresie ważonej czasem zmiany miana wirusa (log10 kopii/ml) w 7 dniu (analiza mFAS).**

W zakresie predefiniowanego drugorzędowego złożonego punktu końcowego - wizyty medycznej, (obejmujące: hospitalizacje, wizyty w izbie przyjęć, pilne wizyty lekarskie lub teleporady/wizyty

w gabinecie lekarskim) wykazano znamiennej statystycznie różnicę w zakresie wizyt lekarskich na korzyść REGN-COV2 w porównaniu do placebo (2,8% vs 6,5%; <sup>6</sup>RR=0,43; 95%CI: 0,20; 0,89; ARD=-3,7%; 95% CI: -7,9; -0,3). Wykazano również znamiennej statystycznie zmniejszenie ryzyka w grupie REGN-COV2 w porównaniu z placebo:

- u osób o zwiększonym ryzyku hospitalizacji zgodnie z kryteriami wysokiego ryzyka: 2,6% vs 9,2% (<sup>6</sup>RR=0,29; 95% CI: 0,12; 0,70; ARD=-6,5%; 95% CI: -12,7; -1,6);
- u osób, które były wyjściowo seronegatywne: 3,4% vs 9,7% (<sup>6</sup>RR=0,35; 95% CI: 0,15; 0,83; ARD=-6,3%; 95% CI: -13,2; -0,8).

Profil bezpieczeństwa REGN-COV2 jest zbliżony do placebo – nie wykazano znamiennej statystycznie różnic w zakresie ocenianych punktów końcowych. Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) wystąpiły u 4 (1,6%) pacjentów w grupie REGN-COV2 2,4 mg, u 2 (0,8%) pacjentów w grupie REGN-COV2 8 mg i u 6 (2,3%) pacjentów w grupie placebo. Żadne z tych zdarzeń nie zostało uznane za związane z leczeniem. Zgłoszone SAEs uznano za wynikające z zaawansowanej i postępującej choroby COVID-19 i (lub) towarzyszących chorób współistniejących. Nie zgłoszono żadnych zdarzeń SAE stopnia 4 oraz nie odnotowano żadnych zgonów. (Tabela 5)

**Tabela 5. Posumowanie wyników w zakresie bezpieczeństwa dla REGN-COV2 z badania COV-2067 (EMA).**

	Placebo (N=262)	REGN-COV2	
		2400 mg IV (N=258)	8000 mg IV (N=260)
Patients with any AESI	2 (0.8%)	0	4 (1.5%)
Infusion-related reactions grade $\geq 2$ through day 4	1 (0.4%)	0	4 (1.5%)
Patients with hypersensitivity reactions grade $\geq 2$ through day 29	2 (0.8%)	0	0
AESI leading to study infusion interruption	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
Patients with any SAE	6 (2.3%)	4 (1.6%)	2 (0.8%)
Patients with any grade 3 or 4 TEAE	4 (1.5%)	3 (1.2%)	2 (0.8%)
Deaths	0	0	0
Patients with any TEAE Leading to study withdrawal	0	0	1 (0.4%)

#### Weinreich 2021

Badanie Weinreich 2021 stanowi podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe badanie 3 fazy z randomizacją, w którym oceniano skuteczność oraz bezpieczeństwo terapii koktajlem przeciwciał REGN-COV2 (kasiwirimab+imdewimab) w porównaniu do placebo wśród dorosłych, niehospitalizowanych pacjentów z co najmniej 1 czynnikiem ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19. Publikacja przedstawia kolejną analizę w ramach badania COV-2067 (z części badania 3 fazy).

W początkowym etapie badania pacjenci zostali zrandomizowani (1:1:1) do ramion otrzymujących odpowiednio REGN-COV2 w dawce 2,4 g (n=1355), REGN-COV2 w dawce 8 g (n=625) oraz PLB. W oparciu o wyniki badania fazy 1/2, które wykazały, że dawki 2,4 g i 8,0 g wykazywały zbliżoną skuteczność kliniczną, kolejnych pacjentów włączonych do badania zamiast do grupy REGN-COV2 8 g randomizowano do grupy REGN-COV2 1,2 g (n=736). Ponadto, dodano kryterium włączenia do badania dotyczące konieczności występowania co najmniej 1 czynnika ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19. Przedstawiona w publikacji analiza wyników skupia się przede wszystkim na porównaniu skuteczności i bezpieczeństwa REGN-COV2 w dawce 1,2 lub 2,4 g z równoczesnymi grupami placebo (ang. *concurrent placebo group*) w ramach grup kontrolnych. Pierwszorzędnym punktem końcowym był odsetek pacjentów z  $\geq 1$  hospitalizacją z powodu COVID-19 lub zgonem z jakiegokolwiek przyczyny do 29. dnia obserwacji.

<sup>6</sup>Obliczenia własne Agencji

W badaniu Weinreich 2021 nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy dla żadnej z dawek REGN-COV2 w zakresie zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.

Wyniki wskazują na istotną redukcję w zakresie hospitalizacji związanych z COVID-19 lub zgonów z jakiegokolwiek przyczyny w przypadku stosowania każdej z badanych dawek REGN-COV2 w porównaniu z PLB:

- REGN-COV2 1,2 g vs PLB: 1,0% vs 3,2% (RR=0,30; 95%CI: 0,13; 0,68; NNT=44);
- REGN-COV2 2,4 g vs PLB: 1,3% vs 4,6% (RR=0,29; 95%CI: 0,17; 0,48; NNT=30);
- REGN-COV2 8 g vs PLB: 2,1% vs 6,4% (RR=0,32; 95%CI: 0,17; 0,60; NNT=24).

Korzyść w zakresie redukcji zgonów lub hospitalizacji obserwowano również w subpopulacji pacjentów z wyjściowym poziomem wirerii  $>10^6$  kopii/ml oraz pacjentów wyjściowo seronegatywnych.

W przypadku drugorzędowych punktów końcowych, zaobserwowano znamiennej statystycznie korzyść na rzecz REGN-COV2 względem placebo w zakresie:

- hospitalizacji z powodu COVID-19 lub zgonu od 4. do 29. dnia obserwacji:
  - REGN-COV2 1,2 g vs PLB: RR=0,28 (95%CI: 0,11; 0,76); NNT=58,
  - REGN-COV2 2,4 g vs PLB: RR=0,11 (95%CI: 0,04; 0,27); NNT=33;
- co najmniej 1 wizyty medycznej związanej z COVID-19 lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny:
  - REGN-COV2 1,2 g vs PLB: RR=0,39 (95%CI: 0,24; 0,66); NNT=25,
  - REGN-COV2 2,4 g vs PLB: RR=0,39 (95%CI: 0,28; 0,55); NNT=21,
  - REGN-COV2 8 g vs PLB: RR=0,43 (95%CI: 0,27; 0,67); NNT=18;
- co najmniej 1 hospitalizacji lub wizyty na izbie przyjęć związanej z COVID-19 lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny:
  - REGN-COV2 1,2 g vs PLB: RR=0,27 (0,13; 0,56); NNT=31;
  - REGN-COV2 2,4 g vs PLB: RR=0,34 (0,22; 0,53); NNT=27.
- mediany czasu do ustąpienia objawów (REGN-COV2 1,2 g vs PLB oraz 2,4 g vs PLB: 10 vs 14 dni;  $p<0.0001$ );
- przeniesienia na OIT – w grupie REGN-COV2 2,4 g vs PLB: RR=0,33 (95%CI: 0,13; 0,83); NNT=112),
- konieczności hospitalizacji:
  - REGN-COV2 1,2 g vs PLB: RR=0,27 (95%CI: 0,11; 0,65); NNT=45,
  - REGN-COV2 2,4 g vs PLB: RR=0,29 (95%CI: 0,17; 0,49); NNT=33,
  - REGN-COV2 8 g vs PLB: RR=0,34 (95%CI: 0,18; 0,64); NNT=26;
- odsetka pacjentów wymagających pilnej wizyty na izbie przyjęć (ang. *emergency room visit*) z powodu COVID-19 – w grupie REGN-COV2 1,2 g vs PLB: 0,20 (95%CI: 0,05; 0,92); NNT=94.

Natomiast, nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w zakresie konieczności zastosowania wentylacji mechanicznej (dla żadnej z dawek REGN-COV2) oraz przeniesienia na OIT (w grupie REGN-COV2 1,2 g) i pilnej wizyty na izbie przyjęć (w grupie REGN-COV2 2,4 g i 8 g).

W ramach profilu bezpieczeństwa wykazano znamiennej statystycznie więcej ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE) w grupie PLB (4,0%) niż w grupach REGN-COV2 otrzymujących 1,2 g (1,1%), 2,4 g (1,3%) oraz 8 g (1,7%). Zdarzenia niepożądane ogółem pojawiły się u 7,7% pacjentów przyjmujących REGN-COV2 w dawce 1,2 g, 7,7% pacjentów w przypadku dawki 2,4 g, 8,4% pacjentów w przypadku dawki 8 g oraz u 10,3% pacjentów w grupie PLB (REGN-COV2 1,2 g vs PLB: RR=0,70;

95%CI: 0,53; 0,92; NNT=33; REGN-COV2 2,4 g vs PLB: RR=0,75; 95%CI: 0,61; 0,92; NNT=39). Istotności statystycznej na rzecz REGN-COV2 nie wykazano jedynie dla dawki 8 g.

Analizując wyniki badania Weinreich 2021, należy mieć na uwadze ograniczenia badania, tj. status publikacji (*pre-print*), typ analizy wyników dla skuteczności (mFAS), zmiany w protokole badania w zakresie dawkowania REGN-COV2, a także brak części wyników w ramach analizy skuteczności dla grupy REGN-COV2 8 g.

Opis metodyki i wyników badania Weinreich 2021 zawiera Tabela 7.

### 3.1.2. Badania obserwacyjne (wersja 1.0 Przeglądu)

Badanie Webb 2021 stanowi quasi-eksperymentalne, obserwacyjne badanie kohortowe, mające na celu ocenę skuteczności stosowania przeciwciał w warunkach rzeczywistej praktyki w populacji pacjentów ambulatoryjnych z wczesnoobjawowym COVID-19, z wysokim ryzykiem hospitalizacji. W ramach przeciwciał monoklonalnych (MAb) stosowano bamłaniwimab w monoterapii w dawce 700 mg lub kasiriwimab/imdewimab (REGN-COV2) w dawce 1200mg/1200mg. Pacjenci, którzy otrzymali infuzję MAb byli porównywani z kohortą współczesnej kontroli (po wdrożeniu) oraz z kohortą przed wdrożeniem. Porównanie skuteczności kasiriwimabu/imdewimabu i bamłaniwimabu wykonano w ramach analizy eksploracyjnej.

W ramach kohorty przed wdrożeniem zidentyfikowano 7 404 pacjentów, którzy kwalifikowaliby się do stosowania przeciwciał monoklonalnych. W okresie po wdrożeniu, łącznie 594 pacjentów otrzymało leczenie MAb – 479 (80,6%) bamłaniwimab, a 115 (19,4%) kasiriwimab/imdewimab, natomiast 5 536 pacjentów kwalifikujących się do leczenia MAb nie otrzymało leczenia MAb (kohorta kontrolna po wdrożeniu).

Należy zaznaczyć, że publikacja Webb 2021 stanowi pre-print i nie przeszła jeszcze recenzji. W związku z powyższym, wiarygodność badania jest obciążona dużą niepewnością, a wyniki należy rozpatrywać z ostrożnością.

Pierwszorzędownym punktem końcowym był złożony punkt końcowy w postaci wizyty na oddziale ratunkowym lub hospitalizacji w ciągu 14 dni od pozytywnego wyniku testu, który wystąpił u 8,7% pacjentów (10/115) przyjmujących REGN-COV2, 13,6% pacjentów (65/479) przyjmujących BAM oraz 18,4% pacjentów w kohorcie kontroli. Zastosowanie REGN-COV2 wykazało istotną statystycznie korzyść względem kohorty kontrolnej w zakresie:

- złożonego punktu końcowego: RR=0,47 (95% CI: 0,26; 0,86); NNT=10;
- wizyta na oddziale ratunkowym: RR=0,45 (95% CI: 0,24; 0,86); NNT=11;
- przyjęcia do szpitala: RR=0,09 (0,01; 0,63); NNT=11.

Natomiast stosowanie koktajlu przeciwciał REGN-COV2 nie wykazało znamiennej statystycznie korzyści:

- względem kohorty kontrolnej w zakresie śmiertelności: RR=0,42 (95% CI: 0,03; 6,68);
- względem bamłaniwimabu w zakresie żadnego ocenianego punktu końcowego (złożonego, wizyty na oddziale ratunkowym, przyjęcia do szpitala, śmiertelności).

Profil bezpieczeństwa w zakresie zdarzeń niepożądanych związanych z infuzją był zbliżony we wszystkich kohortach – przeciwciał monoklonalnych (zarówno dla REGN-COV2 jak i BAM) oraz kontroli, nie wykazano istotnych statystycznie różnic.

Szczegółowy opis metodyki i wyników badania zawiera Tabela 9.

**Tabela 6. Podsumowanie wyników badań pierwotnych – REGN-COV2**

Autor badania, rok	Poziom wiarygodności	Ramię badane		Ramię kontrolne, N	Zgon	Hospitalizacja związana z COVID-19 lub zgon	Wizyta medyczna związana z COVID-19 lub zgon	Hospitalizacja związana z COVID-19, wizyta na izbie przyjęć lub zgon	Wizyta medyczna* związana z COVID-19 / hospitalizacja / wizyta na izbie przyjęć	Przeniesienie na OIT	Konieczność wentylacji mechanicznej	Czas do ustąpienia objawów	AE / SAE	
		Dawka	N											
Weinreich 2020	C	REGN-COV2 2,4 g	92	93										
		REGN-COV2 8,0 g	90											
		Dawki łącznie	182											
EMA 2021	nd	REGN-COV2 2,4 g	266	266					Ogółem Zwiększone ryzyko hospitalizacji: RR=0,24 (0,07; 0,84); NNT=14 (8; 68)					
		Dawki łącznie (2,4 g/8 g)	533						Seronegatywni Ogółem: RR=0,43 (0,20; 0,89); NNT=27 (15; 169)					
									Zwiększone ryzyko hospitalizacji: RR=0,29; (0,12; 0,70); NNT=15 (9; 46) Seronegatywni: RR=0,35 (0,15; 0,83); NNT=16 (9; 74)					
Weinreich 2021	C	REGN-COV2 1,2 g	736	748*		RR=0.30 (0.13; 0.68); NNT=44 (27; 124)	RR=0.39 (0.24; 0.66); NNT=25 (16; 52)	RR=0.27 (0.13; 0.56); NNT=31 (20; 62)	Hospitalizacja: RR=0.27 (0.11; 0.65); NNT=45 (27; 117) Wizyta na izbie przyjęć: RR=0.20 (0.05; 0.92); NNT=94 (21; 644)			p<0.0001	SAE: RR=0.27 (0.14; 0.54); NNT=35 (23; 67) AE: RR=0.70 (0.53; 0.92); NNT=33 (19; 135)	
		REGN-COV2 2,4 g	1355	1341*		RR=0.29 (0.17; 0.48); NNT=30 (22; 50)	RR=0.39 (0.28; 0.55); NNT=21 (15; 32)	RR=0.34 (0.22; 0.53); NNT=27 (19; 43)	Hospitalizacja: RR=0.29 (0.17; 0.49); NNT=33 (17; 49) Wizyta na izbie przyjęć	RR=0.33 (0.13; 0.83); NNT=112 (63; 524)			p<0.0001	SAE: RR=0.32 (0.21; 0.51); NNT=37 (27; 59) AE: RR=0.75 (0.61; 0.92); NNT=39 (23; 137)
		REGN-COV2 8 g	625	593*		RR=0.32 (0.17; 0.60); NNT=24 (16; 48)	RR=0.43 (0.27; 0.67); NNT=18 (12; 36)	bd	Hospitalizacja: RR=0.34 (0.18; 0.64); NNT=26 (17; 56) Wizyta na izbie przyjęć	bd	bd	bd	bd	SAE: RR=0.41 (0.25; 0.70); NNT=43 (28; 101) AE
Webb 2021	E	REGN-COV2 2,4 g	115	Kontrola: 5 536					Hospitalizacja: RR=0.09 (0.01; 0.63); NNT=11 Wizyta na izbie przyjęć: RR=0.45 (0.24; 0.86); NNT=11 Złożony: RR=0.47 (0.26; 0.86); NNT=10					
				BAM: 476					Hospitalizacja Wizyta na izbie przyjęć Złożony					

\*W ramach badania zastosowano oddzielne, równoczesne grupy placebo w ramach grup kontrolnych.

### **3.2. Badania wtórne**

W ramach przeglądu doniesień naukowych nie odnaleziono badań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania REGN-COV2 (kasirivimab + imdewimab) u pacjentów z COVID-19.

# ANEKS

Tabela 7. Opis metodyki i wyników badania Weinreich 2021

Weinreich 2021										
REGEN-COV Antibody Cocktail Clinical Outcomes Study in Covid-19 Outpatients (medRxiv, 21.05.2021)										
Methodology	Population		Intervention 1	Concurrent control	Intervention 2	Concurrent control	Intervention 3	Concurrent control	Limitations	
Phase 3, multicentre, double-blind, randomized trial  Duration of the study: 24/09/2020 – 17/01/2021  Median follow-up: 45 days.  Initially, phase 3 patients received REGN-COV2 2,4 g or 8 g. Based upon phase 1/2 results next enrolled patients received REGN-COV2 1.2 g, or 2.4g.	N=5398 patients (mFAS <sup>1</sup> ) 5531 – safety population (FAS) <u>Inclusion criteria:</u> – non-hospitalized patients ≥18 y.o. with ≥1 risk factor for severe COVID-19 <sup>2</sup> , – confirmed SARS-CoV-2 ≤72h, – onset of any symptom ≤7 days before randomization. <u>Exclusion criteria:</u> – hospitalization for COVID-19 prior to randomization or hospitalization for any reason during randomization, – participation in clinical trial evaluating convalescent plasma, mAbs or IVIG; – prior/current/planned use (within 90 days) any approved /authorized COVID-19 vaccine		Ni1= 736 (mFAS)  REGN-COV2 1.2g i.v. (0.6 g each of casirivimab and imdevimab)	Nc1=748 (mFAS)  Placebo	Ni1= 1355 (mFAS)  REGN-COV2 2.4 g i.v.(1.2 g each of casirivimab and imdevimab)	Nc1=1341 (mFAS)  Placebo	Ni3=625 (mFAS)  REGN-COV2 8 g i.v. (4 g each of casirivimab and imdevimab)	Nc3=593 (mFAS)  Placebo	– mFAS population in the efficacy analysis; – Changes in trials protocol in terms of REGN-COV2 dosage; – Missing of some of the efficacy results in the REGN-COV2 8 g; – Publication status – pre-print;	
	Median age (IQR) — yr		48.5 (37.0–57.5)	48.0 (35.0–57.0)	50.0 (39.0–60.0)	50.0 (37.0–58.0)	51.0 (40.0–59.0)	50.0 (39.0–58.0)		
	Male sex (%)		49.5	47.1	48.4	47.2	51.8	47.4		
	Positive baseline qRT-PCR (%)		99.7	99.5	99.9	99.4	100	99.3		
	Baseline serum antibody status (%)	Negative	67.9	69.4	69.4	69.4	65.9	69.3		
		Positive	24.0	21.9	23.8	22.1	25.9	22.4		
		Unknown	8.0	8.7	6.8	8.5	8.2	8.3		
	Median time from symptom onset (range) — days		3.0 (2–5)	3.0 (2–4)	3.0 (2–5)	3.0 (2–5)	3.0 (2–5)	3.0 (2–5)		
Results										
Efficacy analysis (mFAS <sup>1</sup> )										
Outcome		follow-up (days)	REGN-COV2 1.2 g	Placebo	REGN-COV2 2.4 g	Placebo	REGN-COV2 8 g	Placebo	Statistical significance of differences	
Event									Relative parameter (95% CI)	Absolute parameter (95% CI)
Covid-19-related hospitalization or all-cause death, n/N (%)	Overall	29	7/736 (1.0)	24/748 (3.2)	18/1355 (1.3)	62/1341 (4.6)	13/625 (2.1)	38/593 (6.4)	REGN-COV2 1.2 g vs PLB: ^RR=0.30 (0.13; 0.68) ^NNT=44 (27; 124)	
									REGN-COV2 2.4 g vs PLB: ^RR=0.29 (0.17; 0.48) ^NNT=30 (22; 50)	
									REGN-COV2 8 g vs PLB: ^NNT=24 (16; 48)	



## Weinreich 2021

## REGEN-COV Antibody Cocktail Clinical Outcomes Study in Covid-19 Outpatients (medRxiv, 21.05.2021)

										^RR=0.32 (0.17; 0.60)	
Baseline viral load >10 <sup>6</sup> copies/mL	Baseline seronegative	6/482 (1.2)	20/471 (4.2)	13/924 (1.4)	55/876 (6.3)	nd	nd	REGN-COV2 1.2 g vs PLB:		^NNT=33 (20; 106)	
								^RR=0.21 (0.12; 0.72)			
								REGN-COV2 2.4 g vs PLB:			
	From day 4 through day 29	3/500 (0.6)	18/519 (3.5)	12/940 (1.3)	49/930 (5.3)	nd	nd	REGN-COV2 1.2 g vs PLB:		^NNT=21 (15; 32)	
								^RR=0.22 (0.12; 0.41)			
								REGN-COV2 2.4 g vs PLB:			
		5/735 (0.7)	18/748 (2.4)	5/1351 (0.4)	46/1340 (3.4)	nd	nd	REGN-COV2 1.2 g vs PLB:		^NNT=35 (22; 89)	
								^RR=0.17 (0.05; 0.58)			
								REGN-COV2 2.4 g vs PLB:			
							REGN-COV2 1.2 g vs PLB:		^NNT=25 (18; 42)		
							^RR=0.24 (0.13; 0.45)				
							REGN-COV2 2.4 g vs PLB:				
All-cause death, n/N (%)		1/736 (0.1)	1/748 (0.1)	1/1355 (<0.1)	3/1431 (0.2)	0	2/593 (0.3)	REGN-COV2 1.2 g vs PLB:		-	
								^RR=1.01 (0.06; 16.2)			
								REGN-COV2 2.4 g vs PLB:			
≥1 Covid-19-related medically-attended visit or all-cause death, n/N (%)		20/736 (2.7)	51/748 (6.8)	43/1355 (3.2)	109/1341 (8.1)	26/625 (4.2)	58/593 (9.8)	REGN-COV2 1.2 g vs PLB:		^NNT=21 (15; 32)	
								^RR=0.39 (0.24; 0.66)			
								REGN-COV2 2.4 g vs PLB:			
≥1 Covid-19-related Hospitalization, Emergency Room Visits, or All-cause Death, n/N (%)		9/736 (1.2)	34/748 (4.5)	27/1355 (2.0)	78/1341 (5.8)	nd	nd	REGN-COV2 1.2 g vs PLB:		^NNT=18 (12; 36)	
								^RR=0.43 (0.27; 0.67)			
								REGN-COV2 8 g vs PLB:			
Emergency room visit, n/N (%)		2/736 (0.3)	10/748 (1.3)	9/1355 (0.7)	16/1341 (1.2)	3/625 (0.5)	6/593 (1.0)	REGN-COV2 1.2 g vs PLB:		^NNT=31 (20; 62)	
								^RR=0.27 (0.13; 0.56)			
								REGN-COV2 2.4 g vs PLB:			
Hospitalization	Number of patients, n/N (%)	6/736 (0.8)	23/748 (3.1)	17/1355 (1.3)	59/1341 (4.4)	13/625 (2.1)	36/593 (6.1)	REGN-COV2 1.2 g vs PLB:		^NNT=27 (19; 43)	
								^RR=0.34 (0.22; 0.53)			
								REGN-COV2 2.4 g vs PLB:			
Admission to ICU, n/N (%)	Median (days), IQR	4.0 (3.0–6.0)	5.5 (4.0–10.5)	6.0 (3.0–11.0)	7.0 (5.0–13.0)	nd	nd	REGN-COV2 1.2 g vs PLB:		^NNT=94 (21; 644)	
								^RR=0.56 (0.25; 1.26)			
								REGN-COV2 2.4 g vs PLB:			
		3/736 (0.4)	7/748 (0.9)	6/1355 (0.4)	18/1341 (1.3)	nd	nd	REGN-COV2 8 g vs PLB:		-	
								^RR=0.47 (0.12; 1.88)			
								REGN-COV2 2.4 g vs PLB:			
								REGN-COV2 1.2 g vs PLB:		^NNT=45 (27; 117)	
								REGN-COV2 2.4 g vs PLB:		^NNT=33 (17; 49)	
								REGN-COV2 8 g vs PLB:		^NNT=26 (17; 56)	
										-	
										-	
								REGN-COV2 1.2 g vs PLB:		-	

Weinreich 2021

REGEN-COV Antibody Cocktail Clinical Outcomes Study in Covid-19 Outpatients (medRxiv, 21.05.2021)

								^RR=0.43 (0.11; 1.68)	
								REGN-COV2 2.4 g vs PLB: ^RR=0.33 (0.13; 0.83)	^NNT=112 (63; 524)
Mechanical ventilation requirement, n/N (%)		1/736 (0.1)	2/748 (0.3)	1/1355 (<0.1)	6/1341 (0.4)	nd	nd	REGN-COV2 1.2 g vs PLB: ^RR=0.50 (0.04; 5.59)	-
								REGN-COV2 2.4 g vs PLB: ^RR=0.17 (0.02; 1.36)	-
Time to Covid-19 symptoms resolution, median (days)		10	14	10	14	nd	nd	REGN-COV2 1.2/2.4 g vs PLB: p<0.0001	-

Safety analysis (FAS population)

Outcome		follow-up (days)	REGEN-COV 1.2g (n=827)	REGEN-COV 2.4g (n=1849)	REGEN-COV 8.0g (n=1012)	Placebo (n=1843)	Statistical significance of differences			
Event							Relative parameter (95% CI)	Absolute parameter (95% CI)		
SAE (overall), n/N (%)		29	9/827 (1.1)	24/1849 (1.3)	17/1012 (1.7)	74/1843 (4.0)	REGN-COV2 1.2 g vs PLB: ^RR=0.27 (0.14; 0.54)	^NNT=35 (23; 67)		
							REGN-COV2 2.4 g vs PLB: ^RR=0.32 (0.21; 0.51)	^NNT=37 (27; 59)		
							REGN-COV2 8 g vs PLB: ^RR=0.41 (0.25; 0.70)	^NNT=43 (28; 101)		
AE occurred or worsened during the observation, n/N (%)	Overall		59/827 (7.1)	142/1849 (7.7)	85/1012 (8.4)	189/1843 (10.3)	REGN-COV2 1.2 g vs PLB: ^RR=0.70 (0.53; 0.92)	^NNT=33 (19; 135)		
									REGN-COV2 2.4 g vs PLB: ^RR=0.75 (0.61; 0.92)	^NNT=39 (23; 137)
									REGN-COV2 8 g vs PLB: ^RR=0.82 (0.64; 1.04)	-
	Grade 3-4		11/827 (1.3)	18/1849 (1.0)	15/1012 (1.5)	62/1843 (3.4)	REGN-COV2 1.2 g vs PLB: ^RR=0.40 (0.21; 0.75)	^NNT=50 (20; 144)		
									REGN-COV2 2.4 g vs PLB: ^RR=0.29 (0.18; 0.49)	^NNT=42 (31; 69)
									REGN-COV2 8 g vs PLB: ^RR=0.44 (0.25; 0.77)	^NNT=54 (33; 156)
AE leading to death	1/827 (0.1)	1/1849 (<0.1)	0	5/1843 (0.3)	REGN-COV2 1.2 g vs PLB: ^RR=0.45 (0.05; 3.81)	-				
							REGN-COV2 2.4 g vs PLB: ^RR=0.20 (0.02; 1.71)	-		
							REGN-COV2 8 g vs PLB: ^RR=0.17 (0.01; 2.99)	-		

Authors' conclusions: Treatment with REGEN-COV was well-tolerated and significantly reduced Covid-19-related hospitalization or all-cause death, rapidly resolved symptoms, and reduced viral load.

AE – adverse event, ICU – Intensive Care Unit; IVIG – intravenous immunoglobulins. mAbs – monoclonal antibodies. nd – no data. PLB – placebo, SAE – serious adverse event.

<sup>1</sup>mFAS population is defined as all randomized patients with a positive SARSCoV-2 central lab-determined RT-qPCR test at baseline and with ≥1 risk factor for severe Covid-19; <sup>2</sup>after amended of the trial on 14/11/2020, next enrolled patients had ≥1 risk factor defined as: age ≥50 years, obesity (BMI ≥30 kg/m<sup>2</sup>), cardiovascular disease, including hypertension, chronic lung disease, including asthma, diabetes mellitus type 1 or 2, chronic kidney disease, including those on dialysis, chronic liver disease, immunosuppressive conditions (The most common immunosuppressive conditions were rheumatoid arthritis, HIV/AIDS, and systemic lupus erythematosus; the most common immunosuppressive medications were hydroxychloroquine, antimetabolites, and TNF inhibitors.)

## Weinreich 2021

## REGEN-COV Antibody Cocktail Clinical Outcomes Study in Covid-19 Outpatients (medRxiv, 21.05.2021)

^Agency's own calculations

Tabela 8. Opis metodyki i wyników badania Weinreich 2020

Weinreich 2020							
REGEN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19 (The New England Journal of Medicine, 17.12.2020)							
Methodology	Population	Intervention			Control	Limitations	
Operationally seamless (continual enrollment), multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 1–3 clinical trial Randomization 1:1:1 Duration of the study: 16/06/2020 – 13/08/2020	N=275 Non-hospitalized patients with Covid-19  <u>Inclusion criteria:</u> 18 years of age or older and nonhospitalized. All patients had to have a confirmed SARSCoV-2 infection, with a SARS-CoV-2-positive test result received no more than 72 hours before randomization and symptom onset no more than 7 days before randomization.  <u>Exclusion criteria:</u> Admission to a hospital prior to randomization, or hospitalization at randomization due to Covid-19; participation in a clinical research study evaluating convalescent plasma, monoclonal antibodies against SARS-CoV-2, or IVIG, within 3 months or less than 5 half-lives of the investigational product prior to the screening visit; prior, current, or planned future use of any of the following treatments: Covid-19 convalescent plasma, mAbs against SARS-CoV-2, IVIG, systemic corticosteroids (any indication), or Covid-19 Emergency Use Authorization approved treatments, where prior use is defined as the past 30 days or less than 5 half-lives of the investigational product (whichever is longer) from screening; pregnant or breastfeeding women.	Ni1=92 (Completed the trial – 88; modified full analysis set**–70)  low dose REGN-COV2 i.v. - <u>2,4g</u> (po 1,2g każdego z przeciwciał)	Ni2=90 (Completed the trial – 80; modified full analysis set**–73)  high dose REGN-COV2 i.v. - <u>8,0g</u> (po 4g każdego z przeciwciał)	Ni=182 (Completed the trial – 168; modified full analysis set**–143)  REGN-COV2 i.v. combined	Nc=93 (Completed the trial – 84; modified full analysis set**–78)  Placebo i.v.	<ul style="list-style-type: none"> <li>— interim analysis;</li> <li>— although the analyses according to antibody status were prespecified, no formal hypothesis testing was performed to control type I error;</li> <li>— the analyses according to baseline viral load were <i>post hoc</i>;</li> <li>— the trial is sponsored by Regeneron Pharmaceuticals.</li> </ul>	
	Median age (IQR) — yr	43,0 (33,5; 51,0)	44,0 (36,0; 53,0)	43,0 (35,0; 52,0)	45,0 (34,0; 54,0)		
	Male sex — n (%)	46 (50)	38 (42)	84 (46)	50 (54)		
	Body-mass index	30,39±6,578	30,63±7,216	30,51±6,874	29,73±7,149		
	Positive baseline qualitative RT-PCR — n (%)	73 (79)	74 (82)	147 (81)	81 (87)		
	Baseline serum antibody status — n (%)	Negative	41 (45)	39 (43)	80 (44)		33 (35)
		Positive	37 (40)	39 (43)	76 (42)		47 (51)
		Unknown	14 (15)	12 (13)	26 (14)		13 (14)
	Median time from symptom onset to randomization (range) — days	3,5 (0; 7)	3,0 (0; 8)	3,0 (0; 8)	3,0 (0; 8)		
	At least one risk factor for hospitalization — n (%)*	57 (62)	61 (68)	118 (65)	58 (62)		

## Weinreich 2020

Results								
Outcome		Intervention				Control (PLB)	Statistical significance of differences	
event	follow-up period	REGN-COV2 2,4g	REGN-COV2 8,0g	REGN-COV2 combined	relative parameter (95% CI)		absolute parameter (95% CI)	
Time-weighted average change in viral load from baseline - Least-squares mean change — log10 copies/ml (95% CI)	Modified full analysis set**	7 days	-1,60±0,14 (-1,87; -1,32)	-1,90 ±0,14 (-2,18; -1,62)	-1,74±0,11 (-1,95; -1,53)	-1,34±0,13 (-1,60; -1,08)	-	<u>2,4g vs PLB:</u> -0,25±0,18 (-0,60; 0,10)
							-	<u>8g vs PLB:</u> -0,56±0,18 (-0,91; -0,21)
							-	<u>combined vs PLB:</u> -0,41±0,15 (-0,71; -0,10)
	Baseline serum antibody status: negative	7 days	-1,89±0,18 (-2,24; -1,53)	-1,96±0,18 (-2,33; -1,60)	-1,94±0,13 (-2,20; -1,67)	-1,37±0,20 (-1,76; -0,98)	-	<u>2,4g vs PLB:</u> -0,52±0,26 (-1,04; 0,00)
							-	<u>8g vs PLB:</u> -0,60±0,26 (-1,12; -0,08)
							-	<u>combined vs PLB:</u> -0,56±0,23 (-1,02; -0,11)
	Baseline serum antibody status: positive	7 days	-1,24±0,19 (-1,61; -0,86)	-1,63±0,20 (-2,03; -1,24)	-1,45±0,13 (-1,71; -1,18)	-1,24±0,16 (-1,55; -0,93)	-	<u>2,4g vs PLB:</u> 0,00±0,24 (-0,48; 0,49)
							-	<u>8g vs PLB:</u> -0,39±0,25 (-0,89; 0,11)
							-	<u>combined vs PLB:</u> -0,21±0,20 (-0,62; 0,20)
	Baseline serum antibody status: unknown	7 days	-0,95±0,56 (-2,12; 0,22)	-1,98±0,60 (-3,22; -0,73)	-1,43±0,44 (-2,34; -0,51)	-1,49±0,63 (-2,79; -0,19)	-	<u>2,4g vs PLB:</u> 0,54±0,84 (-1,20; 2,28)
							-	<u>8g vs PLB:</u> -0,49±0,86 (-2,27; 1,30)
							-	<u>combined vs PLB:</u> 0,06±0,76 (-1,51; 1,63)
At least one Covid-19–related, medically attended visit, n/N (%)	Full analysis set	29 days	3/92 (3)	3/90 (3)	6/182 (3)	6/93 (6)	<u>2,4g vs PLB:</u> ^RR=0,50 (0,13; 1,96)	<u>2,4g vs PLB:</u> -3 (-18; 11)
							<u>8g vs PLB:</u> ^RR=0,51 (0,13; 2,00)	<u>8g vs PLB:</u> -1 (-18; 11)
							<u>combined vs PLB:</u> ^RR=0,51 (0,13; 2,00)	<u>combined vs PLB:</u> -3 (-16; 9)
	Baseline serum antibody status: negative	29 days	2/41 (5)	3/39 (8)	5/80 (6)	5/33 (15)	<u>2,4g vs PLB:</u> ^RR=0,32 (0,07; 1,55)	<u>2,4g vs PLB:</u> -10 (-32; 13)
							<u>8g vs PLB:</u> ^RR=0,51 (0,13; 1,97)	<u>8g vs PLB:</u> -8 (-30; 16)
							<u>combined vs PLB:</u> ^RR=0,41 (0,18; 1,33)	<u>combined vs PLB:</u> -9 (-29; 11)
	Baseline serum antibody status: positive	29 days	1/37 (3)	0	1/76 (1)	1/47 (2)	<u>2,4g vs PLB:</u> ^RR=1,27 (0,08; 19,6)	<u>2,4g vs PLB:</u> 1 (-21; 22)
							<u>8g vs PLB:</u> ^RR=0,40 (0,01; 9,55)	<u>8g vs PLB:</u> -2 (-23; 13)

Weinreich 2020

								combined vs PLB: ^RR=0,61 (0,04; 9,65)	combined vs PLB: -1 (-19; 17)	
Baseline serum antibody status: unknown		0	0	0	0	-	-			
Any serious adverse event, n/N (%)	nd	1/88 (1)	0/88 (0)	1/176 (1)	2/93 (2)	2.4g vs PLB: ^RR=0,52 (0,05; 5,75)	-			
						8g vs PLB: ^RR=0,21 (0,01; 4,33)	-			
						combined vs PLB: ^RR=0,26 (0,02; 2,88)	-			
Any adverse event of special interest***, n/N (%)	nd	0/88 (0)	2/88 (2)	2/176 (1)	2/93 (2)	2.4g vs PLB: ^RR=0,21 (0,01; 4,33)	-			
						8g vs PLB: ^RR=1,05 (0,15; 7,34)	-			
						combined vs PLB: ^RR=0,52 (0,08; 3,69)	-			
Grade ≥2 infusion-related reaction	4 days	0/88 (0)	2/88 (2)	2/176 (1)	1/93 (1)	2.4g vs PLB: ^RR= 0,35 (0,01; 8,53)	-			
						8g vs PLB: ^RR=2,11 (0,20; 22,9)	-			
						combined vs PLB: ^RR= 1,05 (0,1; 11,5)	-			
Grade ≥2 hypersensitivity reaction	29 days	0/88 (0)	1/88 (1)	1/176 (1)	2/93 (2)	2.4g vs PLB: ^RR=0,21 (0,01; 4,33)	-			
						8g vs PLB: ^RR=0,52 (0,05; 5,73)	-			
						combined vs PLB: ^RR=0,26 (0,02; 2,88)	-			
Adverse events that occurred or worsened during the observation period, n/N (%)	Grade 3 or 4 event	1/88 (1)	0	1/176 (1)	1/93 (1)	2.4g vs PLB: ^RR=1,05 (0,07; 16,64)	-			
						8g vs PLB: ^RR= 0,35 (0,01; 8,53)	-			
						combined vs PLB: ^RR=0,52 (0,03; 8,35)	-			
	Event that led; infusion interruption	nd	0	1/88 (1)	1/176 (1)	1/93 (1)	2.4g vs PLB: ^RR= 0,35 (0,01; 8,53)	-		
							8g vs PLB: ^RR=1,05 (0,07; 16,64)	-		
							combined vs PLB: ^RR=0,52 (0,03; 8,35)	-		
Event that led; death	0	0	0	0	-	-				
Event that led; withdrawal from the trial	0	0	0	0	-	-				

**Authors' conclusions:** In this interim analysis, the REGN-COV2 antibody cocktail reduced viral load, with a greater effect in patients whose immune response had not yet been initiated or who had a high viral load at baseline. Safety outcomes were similar in the combined REGN-COV2 dose groups and the placebo group.

Weinreich 2020

\* Risk factors for hospitalization include an age of more than 50 years, obesity, cardiovascular disease (including hypertension), chronic lung disease (including asthma), chronic metabolic disease (including diabetes), chronic kidney disease (including receipt of dialysis), chronic liver disease, and immunocompromise (immunosuppression or receipt of immunosuppressants); \*\* The modified full analysis set excluded patients who tested negative for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) by qualitative reverse-transcriptase polymerase chain reaction at baseline; \*\*\*\* Events were grade 2 or higher hypersensitivity reactions or infusion-related reactions. ^ Agency's own calculations  
 IVIG - intravenous immunoglobulin; mAb – monoclonal antibody; nd – no data

Tabela 9. Opis metodyki i wyników badania Webb 2021

Webb 2021							
Real-World Effectiveness and Tolerability of Monoclonal Antibodies for Ambulatory Patients with Early COVID-19 (MedRxiv, 17.03.2021)							
Methodology	Population		Intervention			Control	Limitations
Quasi-experimental observational cohort study  Treatment period: 28/11/2020 – 28/01/2021  Follow-up period: at least 14 days from the time of testing	N=6 130 high-risk adult outpatients with symptomatic, laboratory-confirmed COVID-19 within 7 days of symptom onset		Ni=594	Ni1=476	Ni2=115	Nc=5 536	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Quasi-experimental observational type of study;</li> <li>– An analysis compared effectiveness of casirivimab/imdevimab and bamlanivimab was exploratory;</li> <li>– Sample size was not sufficiently powered to detect rare adverse events or to make conclusions regarding comparative effectiveness between agents.</li> <li>– No measurements of concomitant prescription such as corticosteroids;</li> <li>– Some patients may have been admitted to an emergency department or hospital outside of authors system, resulting in outcome misclassification.</li> </ul>
	<u>Inclusion criteria:</u> ambulatory adult patients with positive COVID-19 tests; who would have been screened for MAb eligibility based on a risk prediction score of at least 7.5 points, calculated using the same electronic method applied in the actual patient identification process; <u>Exclusion criteria:</u> patients who were either admitted at the time of COVID-19 testing or within 72 hours following testing.		Monoclonal antibodies (MAb): bamlanivimab or casirivimab+ imdevimab	(BAM): 700 mg, single i.v.	Casirivimab+ imdevimab (REGN-COV2): casirivimab 1,2g + imdevimab 1,2g, single i.v.	non-treated contemporaneous controls	
	Median age (SD) – yr		65 (13)	65 (13)	66 (15)	62 (15)	
	Female – n (%)		240 (40.4)	186 (38.8)	54 (47.0)	2 531 (45.7)	
	Race – n (%)	White	548 (92.3)	548 (92.3)	108 (93.9)	4 787 (86.5)	
		Native Hawaiian or Pacific Islander	15 (2.5)	14 (2.9)	1 (0.9)	170 (3.1)	
		Asian	5 (0.8)	4 (0.8)	1 (0.9)	89 (1.6)	
		Black or African American	4 (0.7)	3 (0.6)	1 (0.9)	62 (1.1)	
	Comorbidities	Total Comorbidities – median (IQR)	5 (3–6)	5 (3–6)	4 (3–5)	4 (3–5)	
		Hypertension – n (%)	537 (90.4)	435 (90.8)	102 (88.7)	4 392 (79.3)	
Obesity* – n (%)		397 (66.8)	335 (69.9)	62 (53.9)	3 416 (61.7)		
Diabetes mellitus – n (%)		390 (65.7)	317 (66.2)	73 (63.5)	2 656 (48.0)		
	Chronic pulmonary disease – n (%)	347 (58.4)	282 (58.9)	65 (56.5)	2 928 (52.9)		
Results							
Outcome		Intervention			Control	Statistical significance of differences	
event	follow-up period (days)	MAB	BAM	REGN-COV2		relative parameter RR (95% CI)	absolute parameter NNT (95% CI)
Emergency Department visit – n/N (%)	14	71/594 (12.0)	62/479 (12.9)	9/115 (7.8)	944/5 536 (17.1)	REGN-COV2 vs control: ^0.45 (0.24; 0.86)	^11 (6; 43)
						REGN-COV2 vs BAM: ^0.60 (0.31; 1.18)	-
Hospital admission – n/N (%)	14	23/594 (3.9)	22/479 (4.6)	1/115 (0.9)	538/5 536 (9.7)	REGN-COV2 vs control: ^0.09 (0.01; 0.63)	^11 (7; 29)

Webb 2021

Real-World Effectiveness and Tolerability of Monoclonal Antibodies for Ambulatory Patients with Early COVID-19 (MedRxiv, 17.03.2021)

						REGN-COV2 vs BAM: ^0.19 (0,03; 1.39)	-	
Mortality – n/N (%)	14	1/594 (0.2)	1/479 (0.2)	0/115 (0)	57/5 536 (1.0)	REGN-COV2 vs control: ^0.42 (0.03; 6.68)	-	
						REGN-COV2 vs BAM: ^1.38 (0,06; 33,64)	-	
Composite outcome (subsequent emergency department visit or hospitalization) – n/N (%)	14	75/594 (12.6)	65/479 (13.6)	10/115 (8.7)	1018/5 536 (18.4)	REGN-COV2 vs control: ^0.47 (0.26; 0.86)	^10 (6; 39)	
						REGN-COV2 vs BAM: ^0.64 (0.34; 1.21)	-	
						#REGN-COV2 vs BAM: OR: 0.52 (0.17; 1.63)	-	
Infusion-associated Adverse Events – n/N (%)	Any		7/594 (1.2)	6/479 (1.3)	1/115 (0.9)	ND	REGN-COV2 vs BAM: ^0.69 (0.08; 5.71)	-
	Mild		5/594 (0.8)	4/479 (0.8)	1/115 (0.9)	ND	REGN-COV2 vs BAM: ^1.04 (0.12; 9.23)	-
	Severe**		2/594 (0.3)***	2/479 (0.4)	0/115 (0)	ND	REGN-COV2 vs BAM: ^0.83 (0.04; 17.12)	-

**Authors' conclusions: MAb treatment of high-risk ambulatory patients with early COVID-19 was well-tolerated and effective at preventing the need for subsequent medically attended care. Monoclonal antibody infusion within seven days of symptom onset in high-risk ambulatory adults with COVID-19 appears to prevent subsequent emergency department visits and hospitalization. Further evaluation of the differences between specific MAb products is warranted.**

\*Body Mass Index ≥30;

\*\*Severe adverse events defined as requiring referral to emergency department for management;

\*\*\*One patient with known coronary disease developed chest pain during infusion and another had a syncopal episode.

^Agency's own calculations;

# Authors calculation using logistic regression adjusting for gender, obesity and the secular trend in non-treated contemporaneous controls.

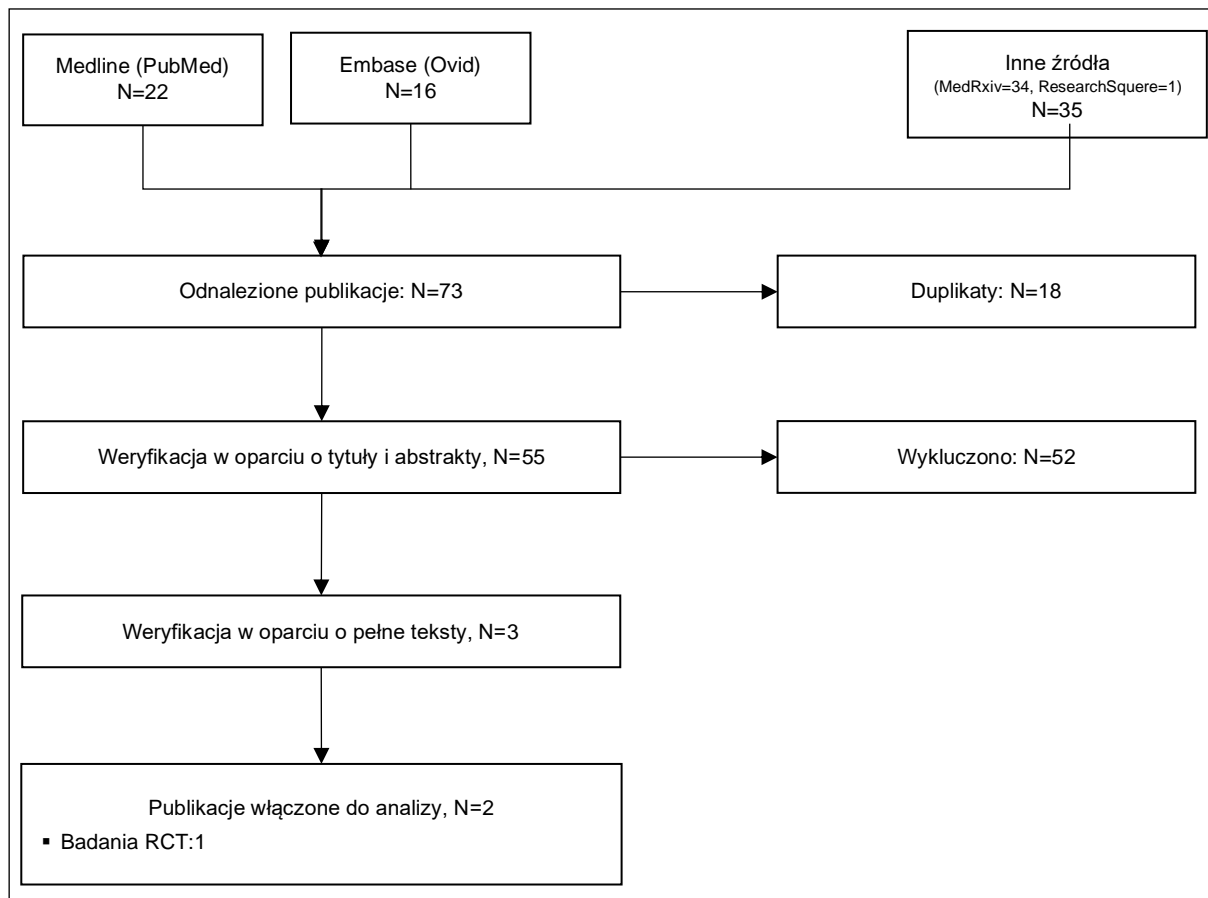
IQR – interquartile range; MAb – monoclonal antibody; ND – no data; OR – odds ratio; RR – risk ratio; SD – standard deviation;

**Tabela 10. Strategie wyszukiwania w PubMed i Embase (data wyszukiwania: 29.03.2021 / wyszukiwanie aktualizacyjne (1.1): 1.06.2021)**

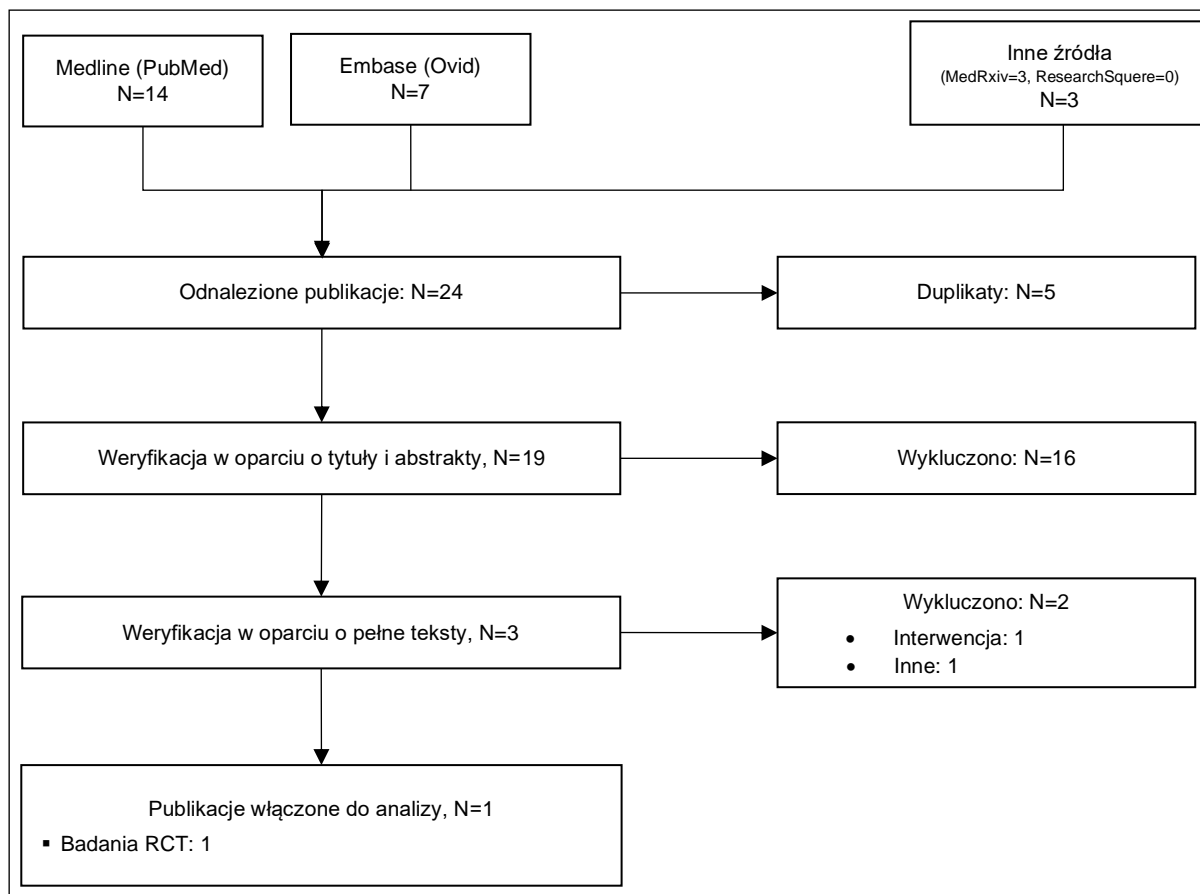
Bazy informacji medycznej	Wyniki	
	29.03.2021	1.06.2021
<b>Pubmed</b>		
1. "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2" OR "2019-nCoV-2" OR "Wuhan coronavirus" OR "SARS-CoV-2" OR "2019 novel coronavirus" OR "COVID-19 virus" OR "coronavirus disease 2019" OR "COVID19" OR "Wuhan seafood market pneumonia virus" OR "COVID-19" OR "COVID 19"	115 242	140 358
2. (casirivimab OR "REGN10933") AND (imdevimab OR "REGN10987") OR "REGN-COV2" OR "REGEN-COV"	22	36
3. 1 AND 2, Filters: English, Polish Wersja 1.1:	22	14
4. 4 AND (("2021/03/30"[Date - Entry] : "2021/06/01"[Date - Entry]))		
<b>Embase</b>	<b>29.03.2021</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.	110 849	134 152
2. (((casirivimab or "REGN10933") and (imdevimab or "REGN10987")) or "REGN-COV2" or "REGEN-COV").ab,kw,ti.	17	25
3. 1 and 2, Filters: English, Polish Wersja 1.1:	16	7
4. limit 3 to dc=20210330-20210601		

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





**Rysunek 2. Proces selekcji doniesień, zgodnie z zaleceniami PRISMA (data wyszukiwania: 29.03.2021)**



**Rysunek 3. Proces selekcji doniesień, zgodnie z zaleceniami PRISMA (data wyszukiwania: 1.06.2021, wersja 1.1 Przeglądu)**

**Tabela 11. Badania pierwotne włączone do przeglądu Agencji**

L.p.	Badanie	Tytuł
<b>Włączone badania pierwotne</b>		
<b>Wersja 1.0</b>		
1.	<b>Weinreich 2020</b>	REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19
2.	<b>Webb 2021</b>	Real-World Effectiveness and Tolerability of Monoclonal Antibodies for Ambulatory Patients with Early COVID-19
<b>Wersja 1.1</b>		
3.	<b>Weinreich 2021</b>	REGEN-COV Antibody Cocktail Clinical Outcomes Study in Covid-19 Outpatients

**Tabela 12. Badania pierwotne wykluczone z przeglądu Agencji**

L.p.	Badanie	Tytuł	Przyczyna wykluczenia
<b>Wersja 1.0</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
<b>Wersja 1.1</b>			
2.	<b>Bierle 2021</b>	Influence of Social and Cultural Factors on the Decision to Consent for Monoclonal Antibody Treatment among High-Risk Patients with Mild-Moderate COVID-19	Interwencja – wyniki przedstawiono łącznie dla przeciwciał monoklonalnych (bamlanivimab, kasirivimab/indewimab)
3.	<b>Weinreich 2020</b>	REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19	Badanie uwzględnione w poprzedniej wersji przeglądu (1.0)

## Piśmiennictwo

---

1. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *J Clin Epidemiol* 2009; 62 (10): 1006-1012
2. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, et al. REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Jan 21;384(3):238-251. doi: 10.1056/NEJMoa2035002. Epub 2020 Dec 17. PMID: 33332778; PMCID: PMC7781102.
3. Webb B.J., Buckel W., Vento T. et al. Real-World Effectiveness and Tolerability of Monoclonal Antibodies for Ambulatory Patients with Early COVID-19. *medRxiv* 2021.03.15.21253646; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.03.15.21253646>
4. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, et al. REGEN-COV Antibody Cocktail Clinical Outcomes Study in Covid-19 Outpatients. *medRxiv* 2021.05.19.21257469; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.05.19.21257469>
5. EMA, Assessment report: Regeneron Ireland DAC use of casirivimab and imdevimab for the treatment of COVID-19; online: [www.ema.europa.eu/en/documents/referral/regn-cov2-antibody-combination-casirivimab/imdevimab-covid19-article-53-procedure-assessment-report\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/regn-cov2-antibody-combination-casirivimab/imdevimab-covid19-article-53-procedure-assessment-report_en.pdf)
6. EMA, CONDITIONS OF USE, CONDITIONS FOR DISTRIBUTION, PATIENTS TARGETED AND CONDITIONS FOR SAFETY MONITORING ADRESSED TO MEMBER STATES, online: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/regn-cov2-antibody-combination-casirivimab/imdevimab-covid19-article-53-procedure-conditions-use-conditions-distribution-patients-targeted\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/regn-cov2-antibody-combination-casirivimab/imdevimab-covid19-article-53-procedure-conditions-use-conditions-distribution-patients-targeted_en.pdf)