



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

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

Opracowanie analityczne AOTMiT

Wersja 1.0

data ukończenia 11.06.2021 r.

## KLUCZOWE INFORMACJE

- Celem opracowania jest ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa sotrowimabu (SOT; VIR-7831) u pacjentów z COVID-19. Predefiniowane kryteria włączenia do przeglądu (data wyszukiwania: 2.06.2021 r.) spełniło jedno badanie - COMET-ICE (Gupta 2021) fazy 3, podwójnie zaślepione, z randomizacją, w ramach którego porównywano skuteczność sotrowimabu (SOT) w dawce 500 mg (291 pacjentów) z placebo (PLB) (292 pacjentów). Populację badaną stanowili dorośli pacjenci z objawowym, łagodnym COVID-19 oraz wysokim ryzykiem progresji do ciężkiej postaci. Publikacja Gupta 2021 stanowi opis wyników analizy śródterminowej.
- Wyniki wskazują na znamiennej statystycznie 85% redukcję ryzyka progresji COVID-19, zdefiniowanej jako hospitalizacja  $\geq 24$  godzin od randomizacji lub zgon do 29. dnia (pierwszorzędowy punkt końcowy) w związku z zastosowaniem SOT w porównaniu do placebo. Spośród pacjentów, którzy osiągnęli I-rzędowy punkt końcowy, w ramieniu SOT nie odnotowano żadnego zgonu, z kolei w ramieniu PLB zmarł 1 pacjent.
- W zakresie drugorzędowych punktów końcowych, odnotowano znamiennej korzyść ze stosowania SOT w zakresie: konieczności hospitalizacji, odsetka pacjentów żyjących, niehospitalizowanych, liczby wizyt na izbie przyjęć, hospitalizacji lub zgonów z jakiegokolwiek przyczyny (złożony punkt końcowy), a także progresji COVID-19 do ciężkiej lub krytycznej postaci oraz konieczności stosowania kaniuli nosowej o niskim przepływie lub aparatu oddechowego.
- Nie zaobserwowano znamiennej różnicy pomiędzy ramionami badania w zakresie: liczby wizyt na izbie przyjęć bez hospitalizacji lub hospitalizacji  $< 24$ h z jakiegokolwiek przyczyny, a także konieczności stosowania maski o obiegu zamkniętym, kaniuli nosowej o wysokim przepływie lub wentylacji nieinwazyjnej. Istotności statystycznej nie odnotowano także dla konieczności wentylacji inwazyjnej oraz przyjęcia na OIT z jakiegokolwiek przyczyny.
- Liczba zareportowanych ogółem zdarzeń niepożądanych była podobna w obydwu ramionach badania. W ramieniu sotrowimabu wykazano istotnie statystycznie mniej zdarzeń niepożądanych w stopniu 3. lub 4. oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych.
- Biorąc pod uwagę dostępność jedynie 1 badania RCT oraz jego ograniczenia – status publikacji (*pre-print*), wyniki jedynie dla analizy śródterminowej, brak informacji o innych stosowanych przez pacjentów terapiach, niska liczba zdarzeń dla pierwszorzędowego punktu końcowego, brak wyników części punktów końcowych (badanie w toku) – wnioskowanie o efektywności sotrowimabu w leczeniu pacjentów z COVID-19 obarczone jest wysoką niepewnością, a wyniki należy rozpatrywać z dużą ostrożnością.
- EMA na podstawie przeprowadzonego przeglądu (21.05.2021 r.) aktualnie dostępnych dowodów dla sotrowimabu uznała, że SOT może być stosowany w leczeniu potwierdzonego COVID-19 u pacjentów dorosłych oraz młodzieży  $\geq 12$  r.ż. o wadze  $\geq 40$ kg, którzy nie wymagają dodatkowej tlenoterapii i u których istnieje wysokie ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19.
- Amerykańska Agencja Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*, FDA) wydała zezwolenie w ramach procedury *Emergency Use Authorization* (EUA) dla sotrowimabu w leczeniu łagodnego do umiarkowanego COVID-19 u pacjentów w wieku  $\geq 12$  r.ż. ( $\geq 40$  kg) z potwierdzonym testem COVID-19, którzy są w grupie wysokiego ryzyka progresji do ciężkiego COVID-19, w tym hospitalizacji lub zgonu. Nie dotyczy pacjentów, którzy są hospitalizowani lub wymagają tlenoterapii z powodu COVID-19.

## 1. CEL

Celem opracowania jest ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa sotrowimabu (SOT; VIR-7831) stosowanego u pacjentów z COVID-19 (ocena w zakresie ryzyka zgonu oraz innych punktów końcowych, analizowanych w badaniach pierwotnych zidentyfikowanych w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego, wraz z oceną istotności wyniku oraz poziomu wiarygodności dowodów naukowych).

## 2. METODYKA

Przeprowadzono przegląd systematyczny baz informacji medycznej – PubMed, EMBASE (data wyszukiwania 2.06.2021 r.). W celu odnalezienia doniesień jeszcze nieopublikowanych w ww. bazach, przeprowadzono również przegląd baz publikacji typu *pre-print* – [www.medrxiv.org](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 (Tabela 6).

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

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

	Kryteria włączenia i wykluczenia
<b>Populacja</b>	Pacjenci z COVID-19 (populacja główna lub subpopulacja pacjentów)
<b>Interwencja</b>	Sotrowimab (VIR-7831)
<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>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Badania eksperymentalne z grupą kontrolną</li><li>• Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (prospektywne, retrospektywne) w przypadku braku dowodów o wyższym poziomie wiarygodności</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 sotrowimabu (VIR-7831) w COVID-19:

- 1 badanie pierwotne (RCT): COMET-ICE (Gupta 2021)<sup>1</sup>

15.04.2021 r. Europejska Agencja Leków (EMA) rozpoczęła przegląd dostępnych danych dla skuteczności i bezpieczeństwa sotrowimabu w leczeniu niehospitalizowanych pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym COVID-19, którzy nie wymagają dodatkowej tlenoterapii. Celem przeglądu jest przedstawienie ogólnych zaleceń wspierających krajowe organy w podejmowaniu decyzji dotyczących stosowania SOT w leczeniu COVID-19 przed uzyskaniem pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.<sup>2</sup>

7.05.2021 r. komitet CHMP (ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*) rozpoczął przegląd etapowy (ang. *rolling review*) dowodów naukowych, dotyczących SOT w leczeniu pacjentów z potwierdzonym COVID-19, którzy nie wymagają dodatkowej tlenoterapii oraz są w grupie wysokiego ryzyka progresji do ciężkiej postaci COVID-19 i/lub hospitalizacji. Decyzję o rozpoczęciu przeglądu oparto na wstępnych wynikach badania w toku COMMET-ICE, oceniającego zdolność leku do leczenia COVID-19.<sup>3</sup>

21.05.2021 r. EMA opublikowała informację o zakończeniu przez CHMP przeglądu dostępnych danych dla SOT w leczeniu pacjentów z COVID-19. EMA uznała, że SOT może być stosowany w leczeniu potwierdzonego COVID-19 u dorosłych i młodzieży ( $\geq 12$  lat oraz o masie ciała  $\geq 40$  kg), którzy nie wymagają dodatkowej tlenoterapii i u których istnieje ryzyko progresji do ciężkiego COVID-19.<sup>4</sup>

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

Obecnie w toku jest badanie ACTIVE-3 – randomizowana, wielośrodkowa próba fazy 3, oceniająca skuteczność i bezpieczeństwo sotrowimabu u hospitalizowanych pacjentów z COVID-19. Rekrutację do ramienia SOT zakończono 1.03.2021 r.<sup>5</sup>

27.01.2021 r. firmy Eli Lilly, Vir Biotechnology i GlaxoSmithKline ogłosiły współpracę dotyczącą połączenia 2 terapii badanych pod kątem skuteczności w COVID-19 – SOT w dawce 500 mg oraz bamlaniwimabu (BAM) w dawce 700 mg – u pacjentów z łagodnym do umiarkowanego COVID-19 oraz niskim ryzykiem progresji. 29.03.2021 r. na stronie Producenta ogłoszono wstępne wyniki, które wskazują, że leczenie skojarzone BAM+SOT wiąże się z 70-procentową ( $p < 0,001$ ) redukcją utrzymującego się wysokiego miana wirusa ( $> 5,27$ ; wartość  $Ct < 27,5$ ) w dniu 7, w porównaniu z PLB. Terapia BAM+SOT wiązała się także ze spadkiem średniego poziomu miana wirusa w stosunku do wartości wyjściowej w dniu 3, 5 oraz 7. Nie wykazano natomiast znamiennej różnicy w zakresie hospitalizacji lub zgonów w ciągu 29 dni obserwacji. Nie odnotowano żadnych ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z terapią BAM+SOT. Dane przedkliniczne sugerują ponadto, że jednoczesne podawanie tych dwóch przeciwciał może zapewnić ochronę przed obecnymi wariantami SARS-CoV-2, które są odporne na BAM.<sup>6</sup>

<sup>2</sup> <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-starts-review-vir-7831-treating-patients-covid-19>

<sup>3</sup> <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-starts-rolling-review-sotrovimab-vir-7831-covid-19>

<sup>4</sup> <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-issues-advice-use-sotrovimab-vir-7831-treating-covid-19>

<sup>5</sup> <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-sponsored-activ-3-clinical-trial-closes-enrollment-into-two-sub-studies>

<sup>6</sup> <https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/lilly-vir-biotechnology-and-gsk-announce-positive-topline-data>

### 3.1. Badania pierwotne

W poniższej tabeli zestawiono badania pierwotne odnalezione w ramach przeglądu. Opis metodyki i wyników badań przedstawiono w tabelach zamieszczonych w Aneksie dokumentu.

**Tabela 4. Zestawienie włączonych badań pierwotnych dla skuteczności i profilu bezpieczeństwa sotrowimabu w COVID-19**

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

OIT – Oddział Intensywnej Terapii

#### 3.1.1. Badania z randomizacją

##### COMET-ICE (Gupta 2021)

Badanie COMET-ICE (Gupta 2021) stanowi wieloośrodkową, podwójnie zaślepioną, próbę kliniczną 3 fazy z randomizacją. Celem badania jest analiza skuteczności i bezpieczeństwa stosowania przeciwciała monoklonalnego – sotrowimabu (SOT, inna nazwa: VIR-7831) w porównaniu z placebo (PLB) wśród dorosłych pacjentów z objawowym, łagodnym COVID-19 oraz wysokim ryzykiem progresji do ciężkiej postaci. Pacjentów przydzielono losowo w stosunku 1:1 do ramienia przyjmującego SOT w dawce 500 mg w pojedynczej infuzji dożylniej (n=291) lub do ramienia PLB (n=292). Pierwszorzędownym punktem końcowym w przypadku analizy skuteczności był odsetek pacjentów z progresją COVID-19, zdefiniowaną jako hospitalizacja  $\geq 24$  godzin od randomizacji lub zgon do 29. dnia. Bezpieczeństwo oceniono u 868 pacjentów (430 pacjentów w grupie SOT i 438 pacjentów w grupie PLB).

Wyniki analizy śródterminowej (ang. *interim analysis*), przeprowadzonej zgodnie z intencją leczenia, (ang. *intention-to-treat analysis*, ITT) wskazują na znamiennej statystycznie redukcję ryzyka progresji COVID-19 (hospitalizacja w ciągu 24h od randomizacji lub zgony w ramieniu SOT) o 85% na skutek stosowania SOT (1% vs 7%; RR=0,14; 95%CI: 0,04; 0,48; NNT=16). Spośród tych pacjentów, w ramieniu SOT nie odnotowano żadnego zgonu, z kolei w ramieniu PLB zmarł 1 pacjent (RR=0.34; 95%CI: 0.01; 8.21).

W zakresie drugorzędowych punktów końcowych, odnotowano istotną statystycznie korzyść na rzecz ramienia SOT w zakresie:

- konieczności hospitalizacji (RR=0,14, 95%CI: 0,04; 0,48; NNT=16),
- odsetka pacjentów żyjących, niehospitalizowanych (RR=1,06; 95%CI: 1,02; 1,10; NNT=20),
- złożonego punktu końcowego, tj. liczby wizyt na izbie przyjęć, hospitalizacji lub zgonów z jakiegokolwiek przyczyny (RR=0,22; 95%CI: 0,09; 0,51; NNT=14),
- progresji COVID-19 do ciężkiej lub krytycznej postaci (RR=0,11; 95%CI: 0,02; 0,45; NNT=17),
- konieczności stosowania kaniuli nosowej o niskim przepływie lub aparatu oddechowego (ang. *face mask*) (RR=0,18; 95%CI: 0,04; 0,82; NNT=32).

Nie zaobserwowano natomiast znamiennej różnicy w zakresie: liczby wizyt na izbie przyjęć bez hospitalizacji lub hospitalizacji <24h z jakiegokolwiek przyczyny, a także konieczności stosowania maski o obiegu zamkniętym (ang. *non-rebreather mask*), kaniuli nosowej o wysokim przepływie lub wentylacji nieinwazyjnej. Istotności statystycznej nie odnotowano także dla konieczności wentylacji inwazyjnej oraz przyjęcia na OIT z jakiegokolwiek przyczyny.

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

Wyniki badania COMET-ICE należy rozpatrywać w kontekście istniejących ograniczeń, tj. statusu publikacji (*pre-print*), dostępnych wyników jedynie dla analizy śródterminowej, braku informacji o innych stosowanych przez pacjentów terapiach, niskiej liczbie zdarzeń dla pierwszorzędnego punktu końcowego oraz braku wyników części punktów końcowych (badanie w toku).

10.03.2021 r. firmy Vir Biotechnology oraz GlaxoSmithKline ogłosiły, że *Independent Data Monitoring Committee* zalecił wstrzymanie prowadzonego badania fazy 3 COMET-ICE ze względu na dotychczas wykazaną wysoką skuteczność SOT. Według protokołu badania, pacjenci będą obserwowani przez 24 tygodnie, po tym czasie wszystkie wyniki będą stanowić podstawę wniosku o udzielenie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w ramach *Emergency Use Authorization*.<sup>7</sup>

Badanie COMET-ICE stanowi część programu rozwojowego (ang. *clinical development programme*) COMET, który obejmuje również inne badania:

- COMET-PEAK: badanie fazy 2, składające się z dwóch części: porównania bezpieczeństwa i kinetyki podania dożylnego oraz domięśniowego SOT u pacjentów z łagodnym do umiarkowanego COVID-19 oraz oceny podobieństwa i farmakokinetyki VIR-7831 wytwarzanym w różnych procesach;
- COMET-TAIL: badanie 3 fazy (początek planowany na drugi kwartał 2021 r.), z udziałem dorosłych pacjentów wysokiego ryzyka, w celu oceny SOT podawanego domięśniowo pod kątem redukcji hospitalizacji lub zgonu na skutek COVID-19;
- COMET-STAR: badanie 3 fazy (początek planowany na drugi kwartał 2021 r.), z udziałem niezakażonych dorosłych z grupy wysokiego ryzyka, w celu oceny VIR-7831 pod kątem zapobiegania zakażeniom.

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

## **Badania wtórne**

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

<sup>7</sup> <https://www.gsk.com/en-gb/media/press-releases/vir-biotechnology-and-gsk-announce-vir-7831-reduces-hospitalisation-and-risk-of-death-in-early-treatment-of-adults-with-covid-19/>

#### 4. Wnioski

Wyniki badania COMET-ICE wskazują na znamienne zmniejszenie ryzyka progresji (definiowanej jako hospitalizacja w ciągu  $\geq 24$  h od randomizacji lub zgon) w ciągu 29-dniowego okresu obserwacji, związanego ze stosowaniem sotrowimabu w porównaniu z placebo. Dodatkowo, korzyść ze stosowania sotrowimabu wykazano w przypadku konieczności hospitalizacji, odsetka pacjentów żyjących, niehospitalizowanych, złożonego punktu końcowego (liczby wizyt na izbie przyjęć, hospitalizacji lub zgonów z jakiegokolwiek przyczyny), a także progresji COVID-19 do ciężkiej lub krytycznej postaci oraz konieczności stosowania kaniuli nosowej o niskim przepływie bądź aparatu oddechowego.

Nie wykazano natomiast wpływu sotrowimabu na liczbę wizyt na izbie przyjęć bez hospitalizacji lub hospitalizacji  $< 24$ h, konieczność stosowania maski o obiegu zamkniętym, kaniuli nosowej o wysokim przepływie lub wentylacji nieinwazyjnej. Istotności statystycznej nie odnotowano także dla konieczności wentylacji inwazyjnej oraz przyjęcia na OIT z jakiegokolwiek przyczyny.

Należy mieć na uwadze, że na dzień przeszukania baz medycznych (2.06.2021 r.) wyniki badania COMET-ICE dostępne są wyłącznie w ramach publikacji o statusie pre-print, która nie została jeszcze poddana recenzji. Dodatkowo, wyniki dotychczasowych badań obarczone są innymi ograniczeniami – wyniki jedynie dla analizy śródterminowej, brak informacji o innych stosowanych terapiach, niska liczba zdarzeń dla pierwszorzędowego punktu końcowego, brak wyników części punktów końcowych. **W związku z powyższym, wnioskowanie o efektywności sotrowimabu w leczeniu pacjentów z COVID-19 obarczone jest wysoką niepewnością.**



# ANEKS

Tabela 5. Opis metodyki i wyników badania COMET-ICE (Gupta 2021)

COMET-ICE (Gupta 2021)					
Early Covid-19 Treatment With SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Sotrovimab (MedRxiv, 28.05.2021)					
Methodology	Population	Intervention	Control	Limitations	
<p>Phase 3, randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled study</p> <p>Patients recruitment: 1) Overall: 27/08/2020 – 4/03/2021</p> <p>2) Interim analysis: - efficacy analysis: through 19/01/2021 - safety analysis: through 17/02/2021</p> <p>Median follow-up (ITT population): 72 days</p>	<p>N=583 (868 – safety analysis)</p> <p><u>Inclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– ≥18 years</li> <li>– SARS-CoV-2 confirmed with RT-PCR or antigen test</li> <li>– onset of symptoms within the prior 5 days;</li> <li>– high risk for COVID-19 progression, defined as age ≥55 years or adults with at least one of the following risk factors: diabetes requiring medication, obesity (BMI &gt;30 kg/m<sup>2</sup>), chronic kidney disease (eGFR &lt;60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>), congestive heart failure (NYHA ≥II class), COPD, and moderate to severe asthma</li> </ul> <p><u>Exclusion criteria:</u> severe COVID-19 (shortness of breath at rest, respiratory distress or requiring supplemental oxygen)</p>	<p>Ni=291 – efficacy analysis; 430 – safety analysis</p> <p>Sotrovimab 500 mg, single i.v. infusion</p>	<p>Nc=292 – efficacy analysis; 438 – safety analysis</p> <p>Placebo</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Interim analysis;</li> <li>– No information about other administered therapies;</li> <li>– With 3 hospitalizations in the sotrovimab group, it is not possible to determine what might be associated with sotrovimab treatment failure;</li> <li>– The safety dataset was moderate in size (430 patients) and thus a rare (much less than 1%) adverse event may not have been observed;</li> <li>– Secondary and exploratory endpoint analyses are excluded from the interim report since the study is ongoing</li> </ul>	
	Median age (IQR) – yr		53.0 (18-96)		52.5 (18-88)
	Male sex – n/N (%)		46		45
	Any risk factor for COVID-19 progression (%)	Overall	100		99
		Age ≥55 yr	46		48
		Diabetes requiring medication	23		23
		Obesity	63		64
		Chronic kidney disease	<1		1
		Congestive heart failure	<1		1
		COPD	5		3
	Number of concurrent risk factors for COVID-19 progression (%)	Moderate to severe asthma	16		16
		0	0		1
		1	58		58
		2	31		29
	Duration of symptoms (%)	≥3	10		12
≤3 days		57	59		
4-6 days		42	41		

COMET-ICE (Gupta 2021)

Results (ITT analysis)

Outcome		Follow-up period (days)	Sotrovimab	Placebo	Statistical significance of differences	
event	Relative parameter (95%CI)				Absolute parameter (95%CI)	
Patients hospitalized >24 hours or death for any cause, n/N (%)	Overall	29	3/291 (1)	21/292 (7)	<b>^RR=0.14 (0.04; 0.48)</b>	<b>^NNT=16 (11; 34)</b>
	Hospitalized >24 hours for any cause		3/291 (1)	21/292 (7)	<b>^RR=0.14 (0.04; 0.48)</b>	<b>^NNT=16 (11; 34)</b>
	Death by any cause		0	1/292 (0.3)	^RR=0.34 (0.01; 8.21)	-
Patients alive and not hospitalized, n/N (%)	284/291 (98)		270/292 (92)	<b>^RR=1.06 (1.02; 1.10)</b>	<b>^NNT=20 (12; 62)</b>	
Emergency room visit, hospitalization, or death for any cause, n/N (%)	6/291 (2)		28/292 (10)	<b>^RR=0.22 (0.09; 0.51)</b>	<b>^NNT=14 (9; 27)</b>	
Emergency room visit without hospitalization or hospitalized for <24 hours for any cause, n/N (%)	3/291 (1)		7/292 (2)	^RR=0.43 (0.11; 1.65)	-	
Severe or critical progression*, n/N (%)	2/291 (0.6)		19/292 (7)	<b>^RR=0.11 (0.02; 0.45)</b>	<b>^NNT=17 (11; 35)</b>	
Low-flow nasal cannula or face mask, n/N (%)	2/291 (0.6)		11/292 (4)	<b>^RR=0.18 (0.04; 0.82)</b>	<b>^NNT=32 (18; 144)</b>	
Non-rebreather mask, high-flow nasal cannula or NIV, n/N (%)	0		5/292 (2)	^RR=0.09 (0.01; 1.64)	-	
Invasive mechanical ventilation, n/N (%)	0		2/292 (0.6)	^RR=0.20 (0.01; 4.16)	-	
Admission to intensive care for any cause, n/N (%)	0		5/292 (2)	^RR=0.09 (0.01; 1.64)	-	
Any adverse event, n/N (%)#	nd		73/430 (17)	85/438 (19)	^RR=0.87 (0.66; 1.16)	-
Any infusion-related reactions, n/N (%) ##			6/430 (1)	5/430 (1)	^RR=1.22 (0.38; 3.98)	-
Any grade 3 or 4 adverse event, n/N (%)		7/430 (2)	27/438 (6)	<b>^RR=0.26 (0.12; 0.60)</b>	<b>^NNT=22 (14; 51)</b>	
Any serious adverse event, n/N (%)		7/430 (2)	26/438 (6)	<b>^RR=0.27 (0.12; 0.63)</b>	<b>^NNT=23 (15; 56)</b>	

**Authors' conclusion: Sotrovimab reduced progression of COVID-19 in patients with mild/moderate disease, was well tolerated, and no safety signals were identified.**

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

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

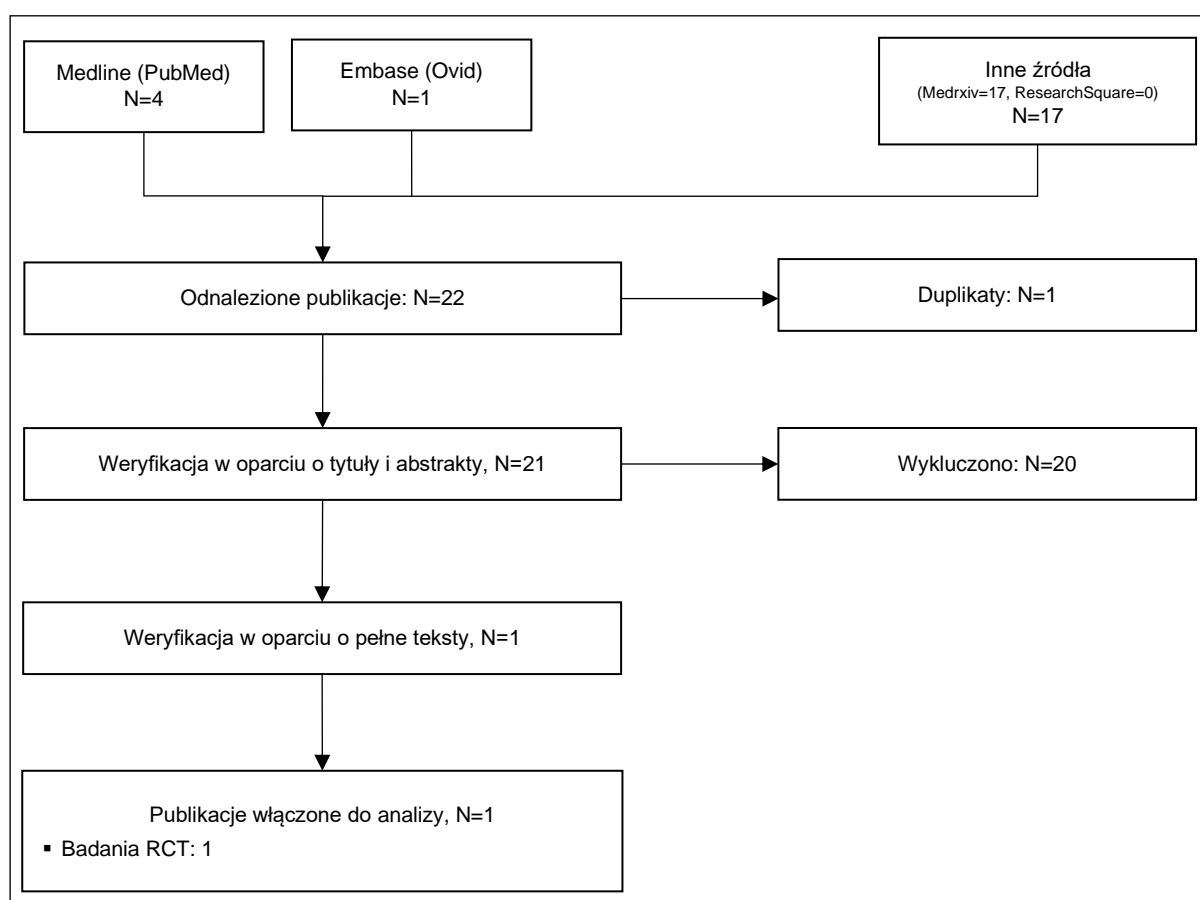
#Safety analysis population;

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

^Agency's own calculations.

**Tabela 6. Strategie wyszukiwania w PubMed i Embase**

Bazy informacji medycznej	Wyniki
<b>Pubmed</b>	<b>2.06.2021</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"	139 517
2. sotrovimab OR "GSK-4182136" OR "VIR-7831"	4
3. 1 AND 2, Filters: English, Polish	4
<b>Embase</b>	<b>2.06.2021</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.	134 336
2. (sotrovimab OR "GSK-4182136" OR "VIR-7831")	1
3. 1 and 2, Filters: English, Polish	1



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

**Tabela 7. Badania pierwotne włączone do przeglądu Agencji**

L.p.	Badanie	Tytuł
<b>Włączone badania pierwotne</b>		
1.	<b>Gupta 2021</b>	Early Covid-19 Treatment With SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Sotrovimab

## **Piśmiennictwo**

1. Gupta A. et al. Early Covid-19 Treatment With SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Sotrovimab. medRxiv, 28 May 2021; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.05.27.21257096>