

Analiza Kliniczna

Paxlovid (nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik
ul. Krakowska 36/3
31-062 Kraków
Tel./fax. 12 430 08 73
Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999
Internet: <http://www.aestimo.eu>
E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Pfizer Polska Sp. z o.o.
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia [Redacted]

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Spis treści

Wykaz skrótów.....	7
Streszczenie	11
ANALIZA KLINICZNA	25
1 Cel opracowania.....	26
2 Metodyka	26
2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych	26
2.1.1 Źródła danych pierwotnych.....	27
2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych	27
2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych	29
2.1.4 Źródła danych wtórnych.....	31
2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych	31
2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych	31
2.2 Ocena bezpieczeństwa	31
2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników.....	32
2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych	32
2.5 Analiza statystyczna.....	32
3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych.....	34
4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	45
5 Nirmatrelwir z rytonawirem vs SoC + placebo – badanie RCT <i>EPIC-HR</i>	48
5.1 Opis metodyki włączonych badań	48
5.2 Charakterystyka włączonej populacji.....	53
5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	53
5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	58
5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	59
5.4 Skuteczność kliniczna.....	64
5.4.1 Hospitalizacje z powodu COVID-19 lub zgon bez względu na przyczynę w okresie 28 dni. 64	
5.4.1.1 Hospitalizacje z powodu COVID-19 lub zgon bez względu na przyczynę w okresie 28 dni – analiza w podgrupach (populacja mITT1).....	69
5.4.1.2 Szczegółowy opis hospitalizacji z powodu COVID-19.....	76
5.4.2 Trwałe złagodzenie i ustąpienie objawów docelowych dla COVID-19.....	77
5.4.3 Wizyty medyczne z powodu COVID-19 ogółem	79

5.4.3.1	Inne niż hospitalizacja wizyty medyczne z powodu COVID-19.....	80
5.4.4	Wiremia SARS-CoV-2.....	81
5.4.4.1	Nawrót wirerii SARS-CoV-2 (<i>viral load rebound</i>).....	83
5.5	Bezpieczeństwo.....	85
5.5.1	Poszczególne kategorie AEs.....	85
5.5.2	Poszczególne TEAEs.....	87
5.5.3	Poszczególne ciężkie (<i>serious</i>) TEAEs.....	99
6	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną.....	101
6.1	Opis metodyki włączonych badań.....	101
6.2	Charakterystyka włączonej populacji.....	106
6.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania.....	106
6.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych.....	110
6.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	114
6.4	Skuteczność praktyczna.....	117
6.4.1	Hospitalizacja lub zgon.....	117
6.4.2	Hospitalizacje.....	119
6.4.3	Zgony.....	126
6.4.4	Konieczność leczenia na oddziale intensywnej terapii.....	130
6.4.5	Konieczność zastosowania tlenoterapii.....	131
6.4.6	Konieczność zastosowania mechanicznej wentylacji.....	131
6.4.7	Ponowna wizyta w klinice (<i>clinic re-attendance</i>).....	132
6.4.8	Wizyta na SOR.....	132
6.4.9	Wizyta na SOR, hospitalizacja lub zgon (złożony punkt końcowy).....	132
6.4.10	Progresja choroby podczas hospitalizacji (złożony punkt końcowy).....	133
6.4.11	Rozwój ciężkiej postaci COVID-19 lub zgon z powodu COVID-19 (złożony punkt końcowy)	135
6.4.12	Objawy choroby.....	138
6.4.13	Powikłania związane z COVID-19.....	139
6.5	Bezpieczeństwo.....	141
7	Badania obserwacyjne bez właściwej grupy kontrolnej / pojedyncze kohorty.....	143
7.1	Opis metodyki włączonych badań.....	143
7.2	Charakterystyka włączonej populacji.....	146
7.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania.....	146

7.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	151
7.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	155
7.4	Skuteczność praktyczna.....	157
7.5	Bezpieczeństwo	161
8	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.....	164
9	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA	166
10	Badania w toku	170
11	Wyniki	174
12	Dyskusja	189
13	Ograniczenia	194
14	Wnioski końcowe	198
15	Załączniki.....	200
15.1	Opis skal wykorzystanych w raporcie	200
15.1.1	Narzędzie Cochrane Risk of Bias 2 (ROB2)	200
15.1.2	Skala Jadad.....	205
15.1.3	Skala NICE	205
15.1.4	Skala NOS.....	206
15.1.5	Skala AMSTAR 2	209
15.2	Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2	216
15.3	Ocena badania <i>EPIC-HR</i> przy użyciu narzędzia RoB2.....	220
15.4	Publikacje włączone do przeglądu systematycznego badań pierwotnych.....	229
15.5	Publikacje wykluczone z przeglądu systematycznego badań pierwotnych na podstawie pełnych tekstów, z przyczynami wykluczenia	231
15.6	Przeglądy systematyczne włączone do przeglądu badań wtórnych	237
15.7	Opracowania wtórne wykluczone z przeglądu systematycznych badań wtórnych na podstawie analizy pełnych tekstów, z przyczynami wykluczenia.....	238
15.8	Liczba trafień dla poszczególnych kwerend.....	241
15.9	Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu	242
15.9.1	Badania RCT	242
15.9.2	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną	248
15.9.2.1	Arbel 2022.....	248
15.9.2.2	Dryden-Peterson 2023	251
15.9.2.3	Ganatra 2022	252

15.9.2.4	Gentry 2023	256
15.9.2.5	Hashash 2022.....	259
15.9.2.6	Liu 2023	261
15.9.2.7	Najjar-Debbiny 2022	262
15.9.2.8	Park 2022	265
15.9.2.9	Shah 2022	267
15.9.2.10	Wai 2023.....	269
15.9.2.11	Wong 2022.....	271
15.9.2.12	Wong 2023.....	273
15.9.2.13	Yip 2022	274
15.9.3	Badania obserwacyjne bez właściwej grupy kontrolnej / pojedyncze kohorty	276
15.9.3.1	Bruno 2022	276
15.9.3.2	Gentile 2022	279
15.9.3.3	Malden 2022.....	281
15.9.3.4	Ranganath 2022.....	283
15.9.3.5	Razonable 2022.....	285
15.9.3.6	Tiseo 2022.....	288
	Wkład autorów w opracowanie raportu.....	291
	Spis Tabel.....	292
	Spis Wykresów.....	296
	Piśmiennictwo	298

Wykaz skrótów

ACE	Konwertaza angiotensyny, enzym (z ang. <i>Angiotensin-Converting Enzyme</i>)
ADE	Zdarzenie niepożądane, które wystąpiło w trakcie stosowania leku (z ang. <i>Adverse Drug Event</i>)
ADR/s	Niepożądana/e reakcja/e na lek (z ang. <i>Adverse Drug Reaction/s</i>)
AE/s	Zdarzenie/a niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
aHR	Skorygowany hazard względny (z ang. <i>adjusted Hazard Ratio</i>)
AIDS	Zespół nabytego niedoboru odporności (z ang. <i>Acquired Immune Deficiency Syndrome</i>)
AIFA	<i>Agenzia Italiana del Farmaco</i>
AKIN	Klasyfikacja uszkodzenia nerek wg <i>Acute Kidney Injury Network</i>
ALP	Fosfataza alkaliczna (z ang. <i>Alkaline Phosphatase</i>)
ALT	Aminotransferaza alaninowa (z ang. <i>Alanine Transaminase</i>), również: ALAT, ALAT
AMSTAR	<i>A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews</i>
aOR	Skorygowany iloraz szans (z ang. <i>adjusted Odds Ratio</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
aRR	Skorygowane ryzyko względne (z ang. <i>adjusted Relative Risk</i>)
AST	Aminotransferaza asparaginianowa (z ang. <i>Aspartate Transaminase, Aspartate Aminotransferase</i>)
bd.	Brak danych
BI	Brak informacji
BMI	Wskaźnik masy ciała (z ang. <i>Body Mass Index</i>)
CAR-T	Terapia oparta na genetycznie zmodyfikowanych limfocytach T, zaliczana do metod leczenia z obszaru immuno-onkologii (z ang. <i>Chimeric Antigen Receptor Therapy</i>)
CCI	Wskaźnik współchorobowości Charlson (z ang. <i>Charlson Comorbidity Index</i>)
CDC	<i>Centers of Disease Control and Prevention</i>
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (z ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CHS	Baza <i>Clalit Health Services</i>
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
CKD-EPI	<i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i>
CSR	Raport z badania klinicznego (z ang. <i>Clinical Study Report</i>)
EBM	<i>Evidence Based Medicine</i>
ECMO	Pozaustrojowe utlenowanie błonowe (z ang. <i>ExtraCorporeal Membrane Oxygenation</i>)
eGFR	Szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej (z ang. <i>estimated Glomerular Filtration Rate</i>)
EKG	Badanie elektrokardiograficzne

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (z ang. <i>European Public Assessment Report</i>)
EUA	Dopuszczenie leku do obrotu w sytuacji wyjątkowej (z ang. <i>Emergency Use Authorization</i>) – procedura FDA
FAERS	System Raportowania Zdarzeń Niepożądanych FDA (z ang. <i>Adverse Event Reporting System</i>)
FAS	Populacja obejmująca wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, bez względu na to czy otrzymali przypisany lek (ang. <i>Full Analysis Set</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
GFR	Współczynnik filtracji kłębuszkowej (z ang. <i>Glomerular Filtration Rate</i>)
GGN	Górna granica normy
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności (z ang. <i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
hMPV	Ludzki metapneumowirus (z ang. <i>Human Metapneumovirus</i>)
HR	Hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i>)
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
IDSA	<i>Infectious Diseases Society of America</i>
INR	Międzynarodowy współczynnik znormalizowany; standaryzowany współczynnik czasu protrombinowego umożliwiający porównywalność wyników niezależnie od użytych odczynników (z ang. <i>International Normalized Ratio</i>)
IQR	Rozstęp ćwiartkowy, rozstęp międzykwartyłowy, przedział międzykwartyłowy, rozstęp kwartylny (z ang. <i>Interquartile Range</i>)
IRT	Interaktywna technologia internetowa (z ang. <i>Interactive Response Technology</i>)
IS	Istotne statystycznie
ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention To Treat</i>)
LDL	Lipoproteina o niskiej gęstości, lipoproteina o małej gęstości (z ang. <i>Low-Density Lipoprotein</i>)
LVEF	Frakcja wyrzutowa lewej komory serca (z ang. <i>Left Ventricle Ejection Fraction</i>)
MASS	Wynik badania przesiewowego przeciwciał monoklonalnych (z ang. <i>Monoclonal Antibody Screening Score</i>)
MD	Średnia różnica (z ang. <i>Mean Difference</i>)
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Modified Intention To Treat</i>)
MMAT	<i>Mixed Methods Appraisal Tool</i>
mRNA	Informacyjny kwas rybonukleinowy (RNA), matrycowy RNA, przekaźnikowy RNA (z ang. <i>messenger Ribonucleic Acid</i>)
mTOR	Kinaza białkowa treoninowo-serynowa, ssaczy cel rapamycyny (z ang. <i>Mammalian Targer of Rapamycin Kinease</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NA	Nieemożliwe do oceny (z ang. <i>Not Assessable, Not Evaluable</i>)
ND	Nie dotyczy
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

NIH	Narodowe Instytuty Zdrowia (z ang. <i>National Institutes of Health</i>)
NIR	Nirmatrelwir
NIR+RIT	Nirmatrelwir + rytonawir
NNH	Liczba pacjentów leczonych, u których wystąpi dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Harm</i>)
NNT	Liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Treat</i>)
NOS	<i>Newcastle-Ottawa Scale</i>
NS	Nieistotne statystycznie
OR	Iloraz szans (z ang. <i>Odds Ratio</i>)
ORF	Otwarta ramka odczytu, część sekwencji nukleotydów między kodonem START (AUG) a kodonem STOP, włącznie z odcinkami niekodującymi (z ang. <i>Open Reading Frame</i>)
p.p.	Punkt procentowy
PASC	Powikłania po ostrym zakażeniu SARS-CoV-2 (z ang. <i>Post-Acute Sequelae of COVID-19</i>)
PBO	Placebo
PCR	Reakcja łańcuchowa polimerazy (z ang. <i>Polymerase Chain Reaction</i>)
PICO	Schemat definiujący elementy problemu decyzyjnego: populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe (ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PICOS	Schemat definiujący elementy problemu decyzyjnego: populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, rodzaj badania (ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i>)
PN	Prawdopodobnie nie
POCHP	Przewlekła obturacyjna choroba płuc
PRAC	Europejska komisja odpowiedzialna za ocenę ryzyka związanego z lekami dopuszczonymi do obrotu (ang. <i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i>)
PRISMA	Wytyczne raportowania wyników przeglądów systematycznych oraz metaanaliz (ang. <i>Preferred Reporting Items For Systematic Reviews And Meta-Analyses</i>)
PS	Przegląd systematyczny
PSM	Technika dopasowywania statystycznego, która próbuje oszacować efekt leczenia lub innej interwencji poprzez uwzględnienie współzmiennych, które przewidują otrzymanie leczenia (z ang. <i>Propensity Score Matching</i>)
PT	Termin preferowany (z ang. <i>Preferred Term</i>)
QUOROM	<i>Quality of Reporting of Meta-analyses</i>
RB	Korzyść względna (z ang. <i>Relative Benefit</i>)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RD	Różnica ryzyka (z ang. <i>Risk Difference</i>)
RIT	Rytonawir
RNA	Kwas rybonukleinowy (z ang. <i>Ribonucleic Acid</i>)
ROB	Ocena ryzyka pojawienia się błędu systematycznego (z ang. <i>Risk of Bias</i>)

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

ROBINS	<i>Risk Of Bias In Non-randomized Studies</i>
ROBINS - I	<i>Risk Of Bias In Non-randomized Studies - of Interventions</i>
ROR	Iloraz szans zgłoszenia zdarzenia (z ang. <i>Reporting Odds Ratio</i>)
RR	Ryzyko względne (z ang. <i>Relative Risk</i>)
RRR	Względna redukcja ryzyka (z ang. <i>Relative Risk Reduction</i>)
RSV	Syncytialny wirus oddechowy (z ang. <i>Respiratory Syncytial Virus</i>)
RTG	Badanie obrazowe radiologiczne
RT-PCR	Badanie PCR z odwrotną transkrypcją (z ang. <i>Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction</i>)
SAEs	Ciężkie zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Serious Adverse Events</i>)
SARS-CoV-2	Drugi koronawirus ciężkiego ostrego zespołu oddechowego, SARS-CoV-2 (z ang. <i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i>)
SAS	Populacja, w której dokonano oceny bezpieczeństwa (ang. <i>Safety Analysis Set</i>)
SD	Odchylenie standardowe (z ang. <i>Standard Deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i>)
SIGN	<i>the Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
SMD	Standaryzowana różnica średnich (z ang. <i>Standardized Mean Difference</i>)
SOC	Klasyfikacja układów i narządów (z ang. <i>System Organ Classes</i>)
SOR	Szpitalny Oddział Ratunkowy
TEAEs	Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (z ang. <i>Treatment-Emergent Adverse Events</i>)
TIA	Przemijający atak niedokrwienny (z ang. <i>Transient Ischemic Attack</i>)
TRAEs	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (z ang. <i>Treatment-Related Adverse Events</i>)
UK	Wielka Brytania (z ang. <i>United Kingdom</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Streszczenie

Cel

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Paxlovid (nirmatrelwir + rytonawir, NIR+RIT) w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u objawowych pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii z powodu COVID-19, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19.

Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine* (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.1.

Analizę rozpoczęto od wyszukiwania badań wtórnych (przeглядów systematycznych i

metaanaliz) dotyczących oceny preparatu Paxlovid w populacji pacjentów ze zwiększonym ryzykiem rozwoju ciężkiej postaci choroby COVID-19.

Do analizy skuteczności klinicznej terapii preparatem Paxlovid włączano badania kliniczne według schematu PICOS:

- **Populacja (P, z ang. *population*):** dorośli (w wieku ≥ 18 lat) z potwierdzonym zakażeniem COVID-19, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19; pacjenci rozpoczynający leczenie w trybie ambulatoryjnym;
- **Interwencja (I, z ang. *Intervention*):** nirmatrelwir + rytonawir (NIR+RIT), stosowany zgodnie z obowiązującą Charakterystyką Produktu Leczniczego (*ChPL Paxlovid 2023*);
- **Komparatory (C, z ang. *Comparison*):** najlepsze leczenie standardowe (SoC) \pm placebo (PBO)
- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. *Outcome*):**
 - zgony bez względu na przyczynę;
 - zgony z powodu COVID-19;
 - hospitalizacje bez względu na przyczynę;
 - hospitalizacje z powodu COVID-19;
 - hospitalizacje na oddziale intensywnej terapii (z powodu COVID-19, ogółem);
 - wizyty na SOR (z powodu COVID-19, ogółem);
 - konieczność zastosowania tlenoterapii
 - konieczność zastosowania wentylacji mechanicznej;
 - objawy COVID-19;
 - progresja choroby do ciężkiej postaci COVID-19;
 - złożone punkty końcowe obejmujące w/w zdarzenia chorobowe;

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

- wiremia SARS-CoV-2;
- nawrót choroby (nawrót wiremii SARS-CoV-2, nawrót objawów COVID-19, hospitalizacje z powodu nawrotu, zgony z powodu nawrotu), czas do nawrotu;
- jakość życia;
- bezpieczeństwo.

• **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. Study):**

- badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną;
- badania kliniczne bez randomizacji z grupą kontrolną;
- badania obserwacyjne, w tym badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych (bez względu na obecność grupy kontrolnej ani jej rodzaj – w przypadku niewłaściwej grupy kontrolnej z badań opisywano tylko kohortę NIR+RIT), do których włączono > 100 pacjentów leczonych NIR+RIT;
- streszczenia lub plakaty doniesień konferencyjnych dostarczające nowych lub uaktualnionych wyników badań posiadających pełnotekstowe publikacje.

Wykluczano badania niespełniające w/w kryteriów włączenia. Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA.

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych URPL, EMA i FDA. Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Celem poszerzenia tej oceny, analizowano także badania obserwacyjne oraz opisy rejestrów chorych i analiz postmarketingowych, które oceniały produkt leczniczy Paxlovid w populacji dorosłych pacjentów,

którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

Wyniki

W wyniku przeglądu systematycznego badań wtórnych odnaleziono 8 opublikowanych przeglądów systematycznych, w których ocenie poddano skuteczności lub bezpieczeństwa nirmatrelwiru z rytonawirem (NIR+RIT) w leczeniu pacjentów z COVID-19 (z uwzględnieniem chorych z wysokim ryzykiem progresji do ciężkiej postaci choroby), w tym 4 przeglądy z metaanalizą (*Amani 2022, Cheema 2023, Reis 2022, Zheng 2023*) i 4 przeglądy bez metaanalizy (*Akinosoglou 2022, Chourasia 2023, Focosi 2023, Lai 2022*). Z uwagi na obecność licznych ograniczeń wspomniane prace otrzymały niską lub bardzo niską ocenę wiarygodności w skali AMSTAR 2. Odnalezione przeglądy systematyczne potwierdziły trafność strategii wyszukiwania zastosowanej w analizie własnej – w opublikowanych pracach również identyfikowano jedno duże badanie z randomizacją *EPIC-HR*, oceniające NIR+RIT względem najlepszego leczenia standardowego (SoC) w populacji chorych obciążonych wysokim ryzykiem progresji do ciężkiej postaci COVID-19. Uwzględniane w niektórych pracach, z uwagi na szerszą niż w przeglądzie własnym definicję populacji, drugie RCT – *EPIC-SR*, nie zostało włączone w przeglądzie własnego ze względu na odmienną niż poszukiwana populację pacjentów (pacjenci ze standardowym ryzykiem progresji do ciężkiej postaci choroby). Ogółem wnioski wszystkich odnalezionych przeglądów wskazują na istotne korzyści kliniczne ze stosowania NIR+RIT, w porównaniu z SoC, w postaci zmniejszenia ryzyka zgonu, a także ryzyka hospitalizacji lub zgonu leczonych pacjentów. Profil bezpieczeństwa

NIR+RIT uznawano za korzystny, jakkolwiek zwracano uwagę na liczne interakcje, ograniczające możliwość stosowania tej terapii u niektórych chorych z chorobami współistniejącymi oraz ryzyko nawrotu choroby po ukończeniu leczenia. Ponadto w poszczególnych pracach zwracano uwagę, że leczenie NIR+RIT jest skuteczne także u pacjentów nieuwzględnionych w rejestracyjnym RCT – zakażonych wariantem Omikron SARS-CoV-2 i zaszczepionych przeciwko COVID-19, a nawrót choroby nie jest zjawiskiem specyficznym dla terapii NIR+RIT (występuje także u chorych poddawanych nieleczo-nych, jak i poddawanych terapii innym lekiem przeciwwirusowym). Według autorów jednego z cytowanych przeglądów systematycznych stosowanie inhibitorów proteazy w warunkach ambulatoryjnych może potencjalnie zmniejszyć znaczne obciążenie systemów opieki zdrowotnej na całym świecie spowodowane przez COVID-19, a skuteczność i profil bezpieczeństwa leku Paxlovid są w tym względzie bardzo obiecujące. Dla osiągnięcia tych korzyści kluczowe znaczenie ma zwiększenie świadomości pracowników służby zdrowia i pacjentów w zakresie dostępności i stosowania produktu leczniczego Paxlovid, zwłaszcza w populacjach wysokiego ryzyka.

Nirmatrelwir z rytonawirem versus SoC + PBO – badanie RCT EPIC-HR

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono jedno międzynarodowe, wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją II-III fazy, podwójnie zaślepione, z grupą kontrolną placebo EPIC-HR (publikacja główna Hammond 2022, publikacja dodatkowa Anderson 2022 oraz doniesienia konferencyjne Hammond 2022a i Hammond 2022b), którego celem była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania nirmatrelwiru z rytonawirem (NIR+RIT, w

dawkach odpowiednio 300 mg/dzień i 100 mg/dzień, co 12 godzin przez 5 dni) w zapobieganiu hospitalizacjom z powodu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19) lub zgonom u dorosłych objawowych, niezaszczepionych niehospitalizowanych chorych, z wysokim ryzykiem progresji do ciężkiej postaci COVID-19. W obu grupach chorzy mogli otrzymać jednocześnie najlepsze leczenie standardowe (SoC), zgodnie z aktualnymi lokalnymi wytycznymi, w tym terapeutyczne przeciwciała monoklonalne (ang. *monoclonal antibody*, mAb) stosowane w leczeniu COVID-19.

Ocenianym punktem badania było porównanie odsetka pacjentów z hospitalizacją związaną z COVID-19 lub zgonem bez względu na przyczynę w okresie 28 dni pomiędzy grupą NIR+RIT, a grupą PBO.

Ocenę skuteczności klinicznej przeprowadzono w następujących populacjach:

- FAS (*Full Analysis Set*) – składająca się z wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, bez względu na to czy otrzymali przypisany lek (2246; 1120 vs 1126);
- mITT – obejmująca chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę interwencji, byli na co najmniej 1 wizycie kontrolnej poza wyjściową w okresie 28 dni obserwacji, a leczenie zostało rozpoczęte w ciągu ≤ 3 dni od wystąpienia objawów i żaden z nich na początku badania nie przyjmował ani nie spodziewano się, że będzie przyjmował terapeutyczne przeciwciała monoklonalne (ang. *monoclonal antibody*, mAb) stosowane w leczeniu COVID-19 (1379 [61,4%]; 697 vs 682) – główny punkt końcowy;

- mITT1 – obejmująca chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę interwencji, byli na co najmniej 1 wizycie kontrolnej poza wyjściową w okresie 28 dni obserwacji, a leczenie zostało rozpoczęte w ciągu ≤ 5 dni od wystąpienia objawów [zgodnie z kryteriami włączenia] i żaden z nich na początku badania nie przyjmował ani nie spodziewano się, że będzie przyjmował terapeutyczne przeciwciało monoklonalne stosowane w leczeniu COVID-19 (2085 [92,8%]; 1039 vs 1046) – drugorzędowy kluczowy punkt końcowy;
- mITT2 – obejmująca chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę interwencji, byli na co najmniej 1 wizycie kontrolnej poza wyjściową w okresie 28 dni obserwacji, a leczenie zostało rozpoczęte w ciągu ≤ 5 dni od wystąpienia objawów [zgodnie z kryteriami włączenia] (2224 [99,0%]; 1109 vs 1115) – drugorzędowy punkt końcowy (odpowiada populacji rejestracyjnej).

Analiza bezpieczeństwa została wykonana w populacji bezpieczeństwa (SAS, z ang. *Safety Analysis Set*), która składała się z wszystkich randomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę analizowanego leku.

Pierwotnym wariantem SARS-CoV-2 w obu ramionach leczenia była Delta (98%). Wyjściowo seropozytywność stwierdzono u 1068/2085 (51,2%) chorych. 6,2% uczestników w okresie randomizacji zostało poddanych lub spodziewano się, że zostanie poddanych leczeniu terapeutycznym mAb, stosowanym w leczeniu COVID-19. Uczestników tych wykluczono z analiz mITT i mITT1.

Skuteczność kliniczna

Hospitalizacja z powodu COVID-19 lub zgonu bez względu na przyczynę w okresie 28 dni.

W ramach analizy końcowej głównego punktu końcowego **w populacji mITT**, czyli chorych, u których leczenie zostało rozpoczęte w ciągu ≤ 3 dni od wystąpienia objawów i żaden z nich na początku badania nie przyjmował ani nie spodziewano się, że będzie przyjmował terapeutyczne mAb stosowane w leczeniu COVID-19 (1379/2246 [61,4%]; 697 vs 682) w grupie NIR+RIT u 5 chorych (0,72%) wystąpiła **hospitalizacja z powodu COVID-19 lub zgon bez względu na przyczynę w okresie 28 dni**, natomiast w grupie placebo u 44 pacjentów (6,45%). Oszacowane w analizie Kaplan-Meiera prawdopodobieństwa wyniosły odpowiednio 0,72% vs 6,53%, co odpowiada **bezwzględnemu zmniejszeniu ryzyka** o 5,81 p.p. (95% CI: 3,84; 7,78), $p < 0,001$ oraz **względniemu zmniejszeniu ryzyka** o 88,9% (RR = 0,10 [95% CI: 0,04; 0,27], NNT = 18 [95% CI: 14; 27]). Podobną, znamiennej wartość redukcji ryzyka odnotowano także dla analizy **hospitalizacji z powodu COVID-19** (RRR = 88,9%, $p < 0,0001$). W grupie placebo odnotowano 9 **zgonów** (1,32%) i żadnego w grupie NIR+RIT, różnice istotne statystycznie: RR = 0,05 (95% CI: 0,00; 0,87); $p = 0,0402$; NNT = 76 (95% CI: 46; 239).

Ponieważ wyniki analizy głównego punktu końcowego były znamienne statystycznie, przeprowadzono ocenę drugorzędowego kluczowego punktu końcowego **w populacji mITT1**, czyli pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie w ciągu ≤ 5 dni od wystąpienia objawów i żaden z nich na początku badania nie przyjmował ani nie spodziewano się, że będzie przyjmował terapeutyczne mAb stosowane w leczeniu COVID-19 (2085/2246 [92,8%]; 1039 vs 1046). W grupie NIR+RIT odnotowano 8 (0,77%) **hospitalizacji z**

powodu COVID-19 lub zgonów bez względu na przyczynę, a w grupie placebo – 66 (6,31%). Oszacowane w analizie Kaplan-Meiera prawdopodobieństwa wyniosły odpowiednio 0,78% vs 6,40%, co odpowiada **bezwzględnemu zmniejszeniu ryzyka** o 5,62 p.p. (95% CI: 4,03; 7,21), $p < 0,001$ oraz **względemu zmniejszeniu ryzyka** o 87,8% (RR = 0,12 [95% CI: 0,06; 0,24], $p < 0,0001$, NNT = 19 [95% CI: 15; 26]). Podobną, znamiennej wartość redukcji ryzyka odnotowano także dla oceny **hospitalizacji z powodu COVID-19** (RRR = 87,6%, $p < 0,0001$). W grupie placebo odnotowano 12 **zgonów** (1,15%) i żadnego w grupie NIR+RIT, różnice są istotne statystycznie: RR = 0,04 (95% CI: 0,00; 0,67), $p = 0,0255$, NNT = 88 (95% CI: 55; 211).

Podobne wyniki odnotowano także w ramach oceny drugorzędowego punktu końcowego w populacji mITT2, odpowiadającej populacji rejestracyjnej, czyli chorych, u których leczenie zostało rozpoczęte w ciągu ≤ 5 dni od wystąpienia objawów (uwzględniającej zatem małą podgrupę 139 [6,25%] pacjentów, którzy w momencie randomizacji zostali poddani lub spodziewano się, że zostaną poddani leczeniu terapeutycznymi mAb, stosowanymi w leczeniu COVID-19 [uczestników tych wykluczono z analiz mITT i mITT1]) (2224/2246 [99,0%]; 1109 vs 1115). W grupie NIR+RIT u 9 chorych (0,81%) wystąpiła **hospitalizacja z powodu COVID-19 lub zgon bez względu na przyczynę w okresie 28 dni**, natomiast w grupie placebo u 68 pacjentów (6,10%). Oszacowane w analizie Kaplan-Meiera prawdopodobieństwa wyniosły odpowiednio 0,82% vs 6,19%, co odpowiada **bezwzględemu zmniejszeniu ryzyka** o 5,36 p.p. (95% CI: 3,84; 6,88), $p < 0,0001$ oraz **względemu zmniejszeniu ryzyka** o 86,7% (RR = 0,13 [95% CI: 0,07; 0,27], NNT = 19 [95% CI: 15; 27]). Podobną, znamiennej wartość redukcji ryzyka odnotowano także dla analizy **hospitalizacji z powodu COVID-19** (RRR = 86,5%, $p < 0,0001$). W grupie placebo

odnotowano 12 **zgonów** (1,08%) i żadnego w grupie NIR+RIT, różnice są istotne statystycznie: RR = 0,04 (95% CI: 0,00; 0,68); $p = 0,0258$; NNT = 93 (95% CI: 59; 225).

Dodatkowo w doniesieniu konferencyjnym *Hammond 2022b* wykazano istotną wartość redukcji **ryzyka dla zgonów bez względu na przyczynę w okresie do 24 tygodnia** (RRR = 100%, $p < 0,0001$).

W analizowanych podgrupach, w tym wyróżnionych ze względu na płeć, wiek, liczbę chorób towarzyszących, czy wartość BMI, wielkość i kierunek efektu był zgodny z obserwowanym w populacji ogólnej badania. W większości przypadków wyniki były istotne statystycznie, utrata znamienności była obserwowana w mniejszych liczebnie podgrupach o niższej mocy statystycznej. Co ważne, wyjściowo seropozytywność stwierdzono u 1068/2085 (51,2%) chorych (obecność przeciwciał przeciw białku S wirusa [obecnych po przechorowaniu lub szczepieniu] lub N [obecność po przechorowaniu]), niemniej odnotowane wyniki wskazywały na spójną i znamiennej, o około 88% redukcję ryzyka hospitalizacji z powodu COVID-19 lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w okresie 28 dni dla porównania NIR+RIT vs PBO, zarówno u osób serododatnich (RR = 0,12 [95% CI: 0,02; 0,97]), jak i seroujemnych (RR = 0,13 [95% CI: 0,06; 0,27]).

Biorąc pod uwagę **hospitalizacje z powodu COVID-19** wykazano, że **ryzyko przyjęcia na oddział intensywnej terapii** podczas jej trwania było o 95% niższe u pacjentów z grupy NIR+RIT w porównaniu do chorych z grupy kontrolnej, RR = 0,05 (95% CI: 0,00; 0,91), $p = 0,0428$, NNT = 117 (95% CI: 69; 370). Podobnie było także dla **oceny hospitalizacji z powodu COVID-19 bez konieczności przyjęcia na oddział intensywnej terapii** – ryzyko jej wystąpienia było o 86% niższe podczas terapii NIR+RIT, RR = 0,14 (95% CI: 0,070; 0,29), $p < 0,0001$, NNT = 22 (95% CI: 17;

32). Także ryzyko **konieczności wdrożenia tlenoterapii** było znacząco niższe u chorych z grupy NIR+RIT, RR = 0,17 (95% CI: 0,08; 0,34), $p < 0,0001$, NNT = 24 (95% CI: 18; 36). Nie odnotowano natomiast istotnych różnic między wyróżnionymi grupami pod względem konieczności stosowania mechanicznej wentylacji.

Trwałe złagodzenie i ustąpienie objawów docelowych dla COVID-19

Wykazano, że mediana czasu do osiągnięcia przez pacjentów trwałego złagodzenia objawów docelowych dla COVID-19 była istotnie mniejsza dla grupy NIR+RIT w porównaniu do grupy placebo, 13 vs 15 dni, HR = 1,3 (95% CI: 1,1; 1,4), $p < 0,0001$. Podobnie było dla oceny trwałego ustąpienia objawów docelowych dla COVID-19, odpowiednio 16 vs 19 dni, HR = 1,1 (95% CI: 1,1; 1,4), $p = 0,0008$.

Najczęstszymi objawami w obu analizowanych grupach były: kaszel, bóle mięśni/ciała i ból głowy. Natomiast największy odsetek wśród poważnych (*severe*) objawów stanowiły: ból głowy i bóle mięśni/ciała. Mediana czasu do trwałego złagodzenia kaszlu i bólu głowy była o 2 dni krótsza dla chorych otrzymujących NIR+RIT, a mediana do trwałego ustąpienia bólu mięśni i duszności była o odpowiednio 3 i 4 dni krótsza dla tych pacjentów niż chorych w grupie kontrolnej. Ogółem mediana dni do uzyskiwania przez pacjentów trwałego złagodzenia objawów docelowych dla COVID-19 była mniejsza dla terapii NIR+RIT niezależnie od ich wyjściowej ciężkości.

Co więcej, wskazano, że odsetek chorych z ciężkimi oznakami/objawami na początku badania był wyższy wśród pacjentów przypisanych do grupy NIR+RIT (21,9% vs 18,8%, $p = 0,049$), ale po zastosowaniu tej terapii był już znacząco niższy niż w grupie kontrolnej (7,7% vs 11,1%, $p = 0,029$), co dowodzi, że analizowana interwencja skutecznie redukuje ciężkość objawów związanych z COVID-19 do 28 dnia obserwacji.

Wizyty medyczne z powodu COVID-19

Ryzyko wystąpienia **wizyt medycznych z powodu COVID-19, w tym hospitalizacji**, było istotnie, o 75% mniejsze w grupie NIR+RIT w porównaniu do grupy kontrolnej RR = 0,25 (95% CI: 0,16; 0,40), $p < 0,0001$, NNT = 17 (95% CI: 13; 24). W ocenie poszczególnych rodzajów wizyt z powodu COVID-19, bez uwzględnienia hospitalizacji, istotne różnice między grupami odnotowano tylko dla **wizyt na SOR** – ich ryzyko było znacząco, o 70% niższe podczas analizowanej terapii w odniesieniu do grupy kontrolnej, RR = 0,30 (95% CI: 0,12; 0,75), $p = 0,0098$, NNT = 75 (95% CI: 44; 260).

Wiremia SARS-CoV-2.

Wykrywanie i ocena ilościowa miana wirusa SARS-CoV-2 w wymazach z nosogardzieli za pomocą RT-PCR była dodatkowym punktem końcowym, analizowano różnicę zmian w porównaniu do *baseline* zlogarytmowanych mian wirusa, pacjenci bez wykrywalnego miana w dniu 1 byli wykluczani z analizy.

Dane na temat miana wirusa SARS-CoV-2 zebrane wyjściowo i w dniu 5 zostały ocenione u 1574 chorych (70% z 2246 pacjentów). Po dostosowaniu różnic zmian do wyjściowego miana wirusa, statusu serologicznego i regionu geograficznego terapia NIR+RIT zmniejszała istotnie ($p < 0,001$) wiremię w dniu 5 badania średnio o 0,868 [SE: 0,105] (95% CI: -1,074; -0,6615) \log_{10} kopii/ml więcej w porównaniu do PBO w populacji mITT (rozpoczęcie leczenia w okresie ≤ 3 dni po wystąpieniu objawów, pacjenci nie przyjmowali ani nie spodziewano się, że będą przyjmowali terapeutyczne mAb w leczeniu COVID-19), także znacząco ($p < 0,001$) o 0,695 [SE: 0,085] (95% CI: -0,861; -0,530) \log_{10} kopii/ml więcej w populacji mITT1 (rozpoczęcie leczenia w okresie ≤ 5 dni po wystąpieniu objawów, pacjenci nie przyjmowali ani nie spodziewano się, że będą przyjmowali terapeutyczne

mAb w leczeniu COVID-19) oraz istotnie o 0,689 [SE: 0,082] (95% CI: -0,849; -0,529) \log_{10} kopii/ml więcej w populacji mITT2 (rozpoczęcie leczenia w okresie ≤ 5 dni po wystąpieniu objawów). Dodatkowo wskazano, że analizy podgrup były zgodne z analizą w populacji ogólnej niezależnie od wyjściowego miana wirusa i statusu serologicznego.

Biorąc pod uwagę analizę **nawrotu wirerii SARS-CoV-2** nie stwierdzono istotnych różnic w ryzyku jej wystąpienia – odnotowano ją u 2,32% chorych z grupy NIR+RIT i 1,73% pacjentów z grupy kontrolnej.

Bezpieczeństwo

W ramach oceny **AEs bez względu na ich związek z prowadzoną terapią** odnotowano, że w grupie NIR+RIT istotnie rzadziej występują **ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane** (1,6% vs 6,6%; RR = 0,23 [95% CI: 0,14; 0,39]), $p < 0,0001$, NNT = 20 [95% CI: 16; 30]), **AEs 3 lub 4 stopnia nasilenia** (4,1% vs 8,3%; RR = 0,46 [95% CI: 0,32; 0,67]), $p < 0,0001$, NNT = 24 [95% CI: 16; 44]), **zdarzenia w 5 stopnia nasilenia (zgony)** (0% vs 1,2%; RR = 0,04 [95% CI: 0,00; 0,62], $p = 0,0219$, NNT = 85 [95% CI: 55; 196]) oraz **zakończenie leczenia lub podawania PBO z powodu AEs** (2,1% vs 4,2%; RR = 0,48 [95% CI: 0,29; 0,80], $p = 0,0046$, NNT = 47 [95% CI: 28; 145]). Nie odnotowano istotnych różnic między grupami w ocenie **jakichkolwiek AEs** (22,6% vs 23,9%), a także **redukcji dawki lub czasowego przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych** (0,4% vs 0,4%).

Z kolei biorąc pod uwagę **zdarzenia niepożądane związane z prowadzonym leczeniem** w większości analizowanych kategorii nie stwierdzono istotnych różnic między grupami. Odnotowano natomiast, że **jakiegokolwiek AEs** związane ze stosowaną terapią występowały ponad

2-krotnie częściej podczas terapii NIR+RIT+SoC: 7,8% vs 3,8%; RR = 2,15 (95% CI: 1,47; 3,14), $p < 0,0001$, NNH = 26 (95% CI: 17; 49). Do najczęstszych należały zaburzenia smaku (odpowiednio 4,5% vs 0,2%; RR = 26,27 [95% CI: 6,38; 108,25], $p < 0,0001$, NNH = 24 [95% CI: 18; 33]) i biegunka (odpowiednio 1,3% vs 0,2%, RR = 7,12 [95% CI: 1,61; 31,38], $p = 0,0096$, NNH = 93 [95% CI: 57; 263]).

W większości przypadków **poszczególnych TEAs** nie odnotowano znamienych różnic między wyróżnionymi w badaniu EPIC-HR grupami. Istotnie częściej w grupie NIR+RIT występowała **biegunka** (3,1% vs 1,6%; RR = 1,93 [95% CI: 1,08; 3,43], $p = 0,0259$, NNH = 69 [95% CI: 37; 511]), **zaburzenia układu nerwowego ogółem** (7,2% vs 2,3%; RR = 3,26 [95% CI: 2,08; 5,11], $p < 0,0001$, NNH = 21 [95% CI: 16; 33]) i **zaburzenia smaku** (5,6% vs 0,3%; RR = 21,95 [95% CI: 6,87; 70,14], $p < 0,0001$, NNH = 19 [95% CI: 15; 26]). Natomiast znamienne rzadziej podczas wspomnianej terapii w porównaniu do grupy kontrolnej odnotowano **zakażenia i zarażenia ogółem** (2,1% vs 6,8%; RR = 0,29 [95% CI: 0,18; 0,47], $p < 0,0001$, NNT = 22 [95% CI: 16; 33]), **zaostrzenie COVID-19** (0,3% vs 1,3%; RR = 0,21 [95% CI: 0,06; 0,74], $p = 0,0154$, NNT = 102 [95% CI: 59; 380]), **zapalenie płuc związane z COVID-19** (0,6% vs 3,7%; RR = 0,17 [95% CI: 0,07; 0,37], $p < 0,0001$, NNT = 33 [95% CI: 24; 55]) oraz **zapalenie płuc** (0,2% vs 1,3%; RR = 0,13 [95% CI: 0,03; 0,58], $p = 0,0073$, NNT = 86 [95% CI: 54; 226]).

W większości analizowanych **ciężkich TEAs** nie stwierdzono istotnych różnic między wyróżnionymi grupami. Jedynie **zapalenie płuc związane z COVID-19**: 0,5% vs 3,3%; RR = 0,16 (95% CI: 0,07; 0,38), $p < 0,0001$, NNT = 37 (95% CI: 26; 61) oraz **zapalenie płuc (*pneumonia*)**: 0,1% vs 1,0%; RR = 0,09 (95% CI: 0,01; 0,70), $p = 0,0216$,

NNT = 112 (95% CI: 67; 345) występowało znacznie rzadziej podczas terapii NIR+RIT.

Badania obserwacyjne z grupą kontrolną

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 13 badań obserwacyjnych z grupą kontrolną, w których porównano stosowanie preparatu Paxlovid (nirmatrelwir + rytonawir) do braku takiej terapii: *Arbel 2022*, *Dryden-Peterson 2023*, *Ganatra 2022*, *Gentry 2023*, *Hashash 2022*, *Liu 2023*, *Najjar-Debbiny 2022*, *Park 2022*, *Shah 2022* (publikacje *Shah 2022* i *Shah 2023*), *Wai 2023*, *Wong 2022*, *Wong 2023* i *Yip 2022*. Wszystkie analizowane próby miały charakter retrospektywny. W większości dane pochodziły z wielu ośrodków, wyjątkiem tutaj jest jednoośrodkowe badanie *Park 2022*.

Dane dotyczące pacjentów uwzględnionych w analizowanych badaniach pozyskiwano głównie z dużych baz danych rejestrów medycznych i ogółem odnaleziono badania uwzględniały rekordy pacjentów od grudnia 2021 roku do sierpnia 2022 roku. Badania prowadzono więc w większości w okresie, gdzie dominującym wariantem wirusa SARS-CoV-2 w środowisku był wariant omikron (który zaczął przeważać od stycznia 2022 roku). Badania były próbami dobrej jakości – większości przyznano ocenę 9 punktów na 9 możliwych w skali NOS.

W 8 analizowanych badaniach (*Dryden-Peterson 2023*, *Ganatra 2022*, *Gentry 2023*, *Hashash 2022*, *Liu 2023*, *Wai 2023*, *Wong 2022* i *Yip 2022*) grupa kontrolna była dopasowana do grupy NIR+RIT. Ogółem w uwzględnionych w analizie badaniach obserwacyjnych z grupą kontrolną uwzględniono 292296 chorych leczonych NIR+RIT oraz 946093 pacjentów bez takiej terapii.

Skuteczność praktyczna

Hospitalizacja lub zgon (bez względu na przyczynę [Gentry 2023] lub z powodu COVID-19 [Dryden-Peterson 2023]). W obu badaniach podczas terapii NIR+RIT odnotowano istotną redukcję analizowanego punktu końcowego. W próbie *Gentry 2023* ryzyko jakiegokolwiek hospitalizacji lub zgonu bez względu na przyczynę było o 59% mniejsze niż w grupie kontrolnej (RR = 0,41 [95% CI: 0,29; 0,59], NNT = 17 [95% CI: 13; 26], $p < 0,0001$), a w badaniu *Dryden-Peterson 2023* ryzyko hospitalizacji lub zgonu z powodu COVID-19 było o 44% mniejsze niż w grupie bez terapii przeciwwirusowej (RR = 0,56 [95% CI: 0,42; 0,75]).

Hospitalizacja. W większości analizowanych badań, w których oceniano jakąkolwiek hospitalizację wykazano, że w okresie maksymalnie 30 dni obserwacji ryzyko jej wystąpienia jest istotnie niższe podczas terapii NIR+RIT. Przeprowadzona metaanaliza danych z badań *Gentry 2023*, *Ganatra 2022*, *Hashash 2022* i *Park 2022* wskazuje na znamienne, o 54% zmniejszenie ryzyka hospitalizacji bez względu na przyczynę w grupie nirmatrelwiru i rytonawiru względem braku leczenia: RR = 0,46 (95% CI: 0,34; 0,62), NNT = 40 (95% CI: 30; 62), $p < 0,0001$. Zbliżone wyniki dała również metaanaliza odwrotnych wariacji informacji w postaci dopasowanego HR z badań *Shah 2022* i *Yip 2022*. Hazard względny wystąpienia jakiegokolwiek hospitalizacji wyniósł 0,59 (95% CI: 0,34; 1,03), $p = 0,0621$ – nie przekroczył progu istotności statystycznej, jednak oscylował na granicy i liczbowo wskazywał na korzystny efekt NIR+RIT.

W ramach oceny hospitalizacji z powodu COVID-19 w analizowanych badaniach dowiedziono, że terapia NIR+RIT istotnie redukuje ryzyko jej wystąpienia. Potwierdza to także metaanaliza odwrotnych wariacji danych w postaci

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

ryzyka względnego (badania *Arbel 2022*, *Dryden-Peterson 2023*, *Gentry 2023* i *Shah 2022*), jak i metaanaliza odwrotnych wariacji hazardu względnego (badania *Shah 2022* i *Wong 2022*), odpowiednio $RR = 0,54$ (95% CI: 0,51; 0,57) $p < 0,0001$ i $HR = 0,61$ (95% CI: 0,40; 0,94), $p = 0,0235$.

Ponadto istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia podczas terapii NIR+RIT w porównaniu do braku takiego leczenia dotyczyło też oceny hospitalizacji z powodu ostrych zakażeń układu oddechowego ($HR = 0,48$ [95% CI: 0,45; 0,51]), jak i ponownej nieplanowanej hospitalizacji ($OR = 0,37$ [95% CI: 0,23, 0,60]).

Zgony. Metaanaliza danych z badań *Gentry 2023*, *Ganatra 2022*, *Hashash 2022* i *Shah 2022* wykazała, że ryzyko wystąpienia jakiegokolwiek zgonu jest znamienne, o 84% mniejsze podczas terapii NIR+RIT, $RR = 0,16$ (95% CI: 0,05; 0,45), $p = 0,0019$. Potwierdzają to obserwacje z badania *Wong 2022*, gdzie obliczony przez badaczy HR wyniósł $HR = 0,34$ (95% CI: 0,22; 0,52), $p < 0,0001$.

Znamienna redukcja ryzyka została także potwierdzona w oparciu o metaanalizę odwrotnych wariacji danych w postaci ryzyka względnego z badań *Arbel 2022* i *Dryden-Peterson 2023* dla oceny zgonu z powodu COVID-19 – ryzyko jego wystąpienia było o 65% mniejsze podczas terapii NIR+RIT w odniesieniu do braku leczenia przeciwwirusowego, $RR = 0,35$ (95% CI: 0,17; 0,70), $p = 0,0032$

Także ryzyko zgonu podczas hospitalizacji było istotnie mniejsze u chorych stosujących produkt Paxlovid, $HR = 0,25$ (95% CI: 0,12; 0,50), $p = 0,0001$.

Konieczność leczenia na oddziale intensywnej terapii. Wykazano, że w przypadku populacji ogólnej nie stwierdzono istotnych różnic

w częstości przyjęcia pacjenta na oddział intensywnej terapii między NIR+RIT, a grupą kontrolną z badania *Wong 2022*, $HR = 1,58$ (95% CI: 0,95; 2,63), $p = 0,078$. Z kolei w populacji pacjentów z zapalną chorobą jelit ryzyko konieczności umieszczenia pacjenta na oddziale intensywnej terapii było istotnie, o 95% mniejsze podczas terapii nirmatrelwirem i rytonawirem, $RR = 0,05$ (95% CI: 0,00; 0,81), $p = 0,0353$, $NNT = 54$ (95% CI: 33; 149), ale trzeba przy tym wskazać, że w badaniu *Hashash 2022* założono, że jeśli liczba zdarzeń wynosiła > 1 i < 10 to zaokrąglano ją do 10.

Konieczność zastosowania tlenoterapii. W badaniu *Wong 2022* ani w grupie NIR+RIT, ani w grupie kontrolnej nie stwierdzono konieczności zastosowania takiej formy leczenia u żadnego z pacjentów.

Konieczność zastosowania mechanicznej wentylacji. W przypadku populacji ogólnej nie ma istotnych różnic w częstości wdrożenia u chorych mechanicznej wentylacji między NIR+RIT, a grupą kontrolną z badania *Wong 2022*, $HR = 0,62$ (95% CI: 0,23; 1,72), $p = 0,36$, choć wynik liczbowo wskazywał na korzyści płynące z terapii produktem Paxlovid. Z kolei w populacji pacjentów z zapalną chorobą jelit ryzyko konieczności mechanicznej wentylacji było istotnie, o 95% mniejsze podczas terapii nirmatrelwirem i rytonawirem, $RR = 0,05$ (95% CI: 0,00; 0,81), $p = 0,0353$, $NNT = 54$ (95% CI: 33; 149), ale trzeba przy tym wskazać, że w badaniu *Hashash 2022* założono, że jeśli liczba zdarzeń wynosiła > 1 i < 10 to zaokrąglano ją do 10.

Ponowna wizyta w klinice. W badaniu *Wai 2023* podano, że prawdopodobieństwo wystąpienia ponownej wizyty w klinice (*clinic re-attendance*) w ciągu 28 dni obserwacji było istotnie wyższe podczas terapii NIR+RIT w odniesieniu do grupy kontrolnej, $OR = 1,45$ (95% CI: 1,11; 1,91), $p = 0,0069$.

Wizyta na SOR. W badaniu *Ganatra 2022* terapia NIR+RIT w odniesieniu do grupy kontrolnej zmniejszała znacząco, o prawie połowę prawdopodobieństwo wystąpienia konieczności wizyty na SOR, OR = 0,552 (95% CI: 0,415; 0,733), $p < 0,001$.

Wizyta na SOR, hospitalizacja lub zgon. W badaniu *Ganatra 2022* wykazano, że NIR+RIT znacząco zmniejszała ryzyko wystąpienia konieczności wizyty na SOR, hospitalizacji lub zgonu, bez względu na przyczynę, w porównaniu z brakiem leczenia przeciwwirusowego, HR = 0,67 (95% CI: 0,52; 0,87), $p = 0,002$.

Progresja choroby podczas hospitalizacji (wystąpienie zgonu podczas hospitalizacji lub konieczności umieszczenia pacjenta na oddziale intensywnej terapii bądź zastosowania mechanicznej wentylacji). Przeprowadzona metaanaliza odwrotnych wariacji danych z badań *Wong 2022* i *Yip 2022* dowodzi, że ryzyko wystąpienia progresji choroby podczas hospitalizacji jest istotnie, o 35% niższe podczas terapii produktem Paxlovid, HR = 0,65 (95% CI: 0,47; 0,90), $p = 0,0100$.

Rozwój ciężkiej postaci COVID-19 lub zgon z powodu COVID-19. W badaniu *Najjar-Debbiny 2022* obserwowano istotne zmniejszenie ryzyka wystąpienia ciężkiej postaci COVID-19 lub zgonu z powodu COVID-19 po zastosowaniu NIR+RIT w porównaniu do braku leczenia, HR = 0,54 (95% CI: 0,39; 0,75), $p < 0,001$. Analiza wrażliwości, przeprowadzona w populacji chorych diagnozowanych po 15 stycznia 2022 roku, gdy dominującym wariantem krążącym w środowisku stał się wariant omikron, potwierdziła wyniki podstawowej analizy, HR = 0,43 (95% CI: 0,85; 0,64), $p < 0,001$.

Objawy choroby. Ogółem, większość obserwowanych w badaniu *Ganatra 2022* objawów choroby stwierdzano znacząco rzadziej

u pacjentów poddanych terapii NIR+RIT w porównaniu do kontroli – dotyczyło to objawów ogólnoustrojowych (OR = 0,459 [95% CI: 0,341; 0,616], $p < 0,001$), sercowo-naczyniowych (OR = 0,416 [95% CI: 0,336; 0,516], $p < 0,001$), żołądkowo-jelitowych (OR = 0,407 [95% CI: 0,276; 0,601], $p < 0,001$) oraz objawów ze strony układu mięśniowo-szkieletowego oraz nerwowego (OR = 0,395 [95% CI: 0,189; 0,826], $p < 0,011$). Jedynie w przypadku zaburzeń węchu/smaku nie stwierdzono istotnych różnic między wyróżnionymi grupami.

Z kolei w badaniu *Park 2022* podano, że średni czas ustąpienia objawów był istotnie krótszy w grupie NIR+RIT w porównaniu do grupy bez takiego leczenia, odpowiednio 4,4 (SD: 1,9) vs 5,2 (SD: 2,3) dnia, $p = 0,001$.

Powikłania związane z COVID-19. W badaniu *Ganatra 2022* obserwowano mniejsze prawdopodobieństwo pojawienia się powikłań w grupie pacjentów otrzymujących nirmatrelwir i rytonawir w porównaniu z grupą kontrolną nie otrzymującą leczenia przeciwwirusowego. Istotne różnice stwierdzono w przypadku zakażenia dolnych dróg oddechowych (prawdopodobieństwo mniejsze o około 72%) oraz arytmii, stanów lękowych lub zaburzeń nastroju oraz konieczności wykonywania radiologicznych testów diagnostycznych (prawdopodobieństwo mniejsze o około 46-50%). Nie odnotowano znaczących różnic między NIR+RIT, a brakiem takiej terapii dla oceny nieżyty żołądka i jelit, wrzodziejącego zapalenia jelita grubego czy biegunka oraz konieczności prowadzenia testów kardiologicznych.

Z kolei w badaniu *Liu 2022* analizowano wpływ stosowania NIR+RIT na długoterminowe objawy COVID-19 w postaci epilepsji i drgawek (*epilepsy and seizure*). Wykazano, że w porównaniu do grupy kontrolnej ryzyko wystąpienia w ciągu roku obserwacji epilepsji i drgawek (HR = 0,516

[95% CI: 0,389; 0,685]), jak również każdego z tych punktów końcowych osobno (odpowiednio HR = 0,584 [95% CI: 0,362; 0,941] i HR = 0,463 [95% CI: 0,331; 0,647]), jest istotnie mniejsze dla pacjentów otrzymujących nirmatrelwir + rytonawir.

Bezpieczeństwo

Tylko w badaniu *Wong 2023* zaprezentowano informacje na temat bezpieczeństwa, które dotyczyły wątroby. W większości analizowanych zdarzeń niepożądanych związanych z wątrobą nie odnotowano istotnych różnic w częstości między grupą NIR+RIT, a grupą bez terapii antywirusowej. Jedynie polekowe uszkodzenie wątroby kategorii 1 występowało nieco ponad 1,5 razy częściej podczas terapii NIR+RIT, RR = 1,55 (95% CI: 1,04; 2,31), NNH = 38 (95% CI: 18; 326), p = 0,0310. Badacze zaznaczyli również, że nie stwierdzono żadnego przypadku zgonu związanego z funkcjonowaniem wątroby, jak i przeszczeplenia wątroby.

Badania obserwacyjne bez właściwej grupy kontrolnej / pojedyncze kohorty

Do analizy włączono 6 badań obserwacyjnych, w których analizowano wyłącznie pacjentów leczonych nirmatrelwirem-rytonawirem (NIR+RIT, lek Paxlovid) lub w których NIR+RIT porównano z niewłaściwym komparatorem (aktywne leczenie innym lekiem przeciwwirusowym zamiast leczenia standardowego): *Bruno 2022*, *Gentile 2022*, *Malden 2022*, *Ranganath 2022*, *Razonable 2022*, *Tiseo 2022*. Uwzględniono wyłącznie kohorty, w których terapię NIR+RIT otrzymało > 100 pacjentów.

Z wyjątkiem prospektywnego badania *Tiseo 2022*, wszystkie analizowane badania były retrospektywne. Wszystkie badania (z uwagi na

ekstrakcję wyników dotyczących wyłącznie pojedynczych kohort) sklasyfikowano jako badania opisowe IVA i oceniono w skali NICE – na 4 do 7 punktów (na 8 możliwych). Trzy badania przeprowadzono w USA, a 3 pozostałe – we Włoszech; kohorty amerykańskie mogą częściowo obejmować tych samych pacjentów. Dwa badania były wieloośrodkowe.

Analizowane kohorty obejmowały pacjentów z zakażeniem COVID-19, leczonych NIR+RIT zgodnie warunkami dopuszczenia do obrotu w krajach, w których prowadzono badania (tj. we Włoszech i USA) – pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym przebiegiem choroby, niewymagających tlenoterapii (z powodu COVID-19) i wysokim ryzykiem progresji do ciężkiej postaci COVID-19. W każdym z badań analizą objęto pacjentów zakażonych w 2022 roku (najpóźniej w ostatnim dniu 2021 r.), w okresach dominacji wariantu Omikron wirusa SARS-CoV-2 w regionach działania ośrodków prowadzących badanie.

Opisane kohorty obejmowały od 111 do 5287 chorych leczonych NIR+RIT. W 5 badaniach liczebność pacjentów leczonych NIR+RIT kształtowała się w zakresie od 100 do 1000 pacjentów, a w jednym badaniu uwzględniono ponad 5 tys. pacjentów. Mediany wieku pacjentów kształtowały się w zakresie od 60 do 65 lat. Od 41% do 50% kohort stanowili mężczyźni. W opisywanych kohortach notowano wysoki wskaźnik zaszczepienia przeciwko COVID-19 – od 86,9% do 98,2% pacjentów przyjęło co najmniej 2 dawki szczepionki lub zostało „w pełni” lub „właściwie” zaszczepionych. Wśród czynników wysokiego ryzyka COVID-19 w badanych populacjach często (około 30% i powyżej) występowały starszy wiek (≥ 65 lat) i nadciśnienie tętnicze, a także (około 20% i powyżej) otyłość (BMI ≥ 30 kg/m²) i choroby układu krążenia. W zróżnicowanych proporcjach reprezentowani byli

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

także pacjenci z innymi schorzeniami zwiększającymi ryzyko ciężkiego przebiegu COVID-19, m.in. cukrzycą, przewlekłymi chorobami dróg oddechowych, przewlekłą chorobą nerek lub wątroby, nowotworami złośliwymi, zaburzeniami odporności lub przyjmujący leki immunosupresyjne.

Okres obserwacji we włączonych badaniach obserwacyjnych kształtował się w zakresie od ok. 2 tygodni do 30 dni. Punktem wyjścia obserwacji był dzień rozpoczęcia leczenia lub uzyskania pierwszego dodatniego wyniku testu w kierunku SARS-CoV-2, a w ocenie nawrotu COVID-19 – określony dzień po ukończeniu 5-dniowej terapii. W większości badań poddano ocenie częstości występowania hospitalizacji i/lub zgonów, związanych z COVID-19, jak i bez względu na przyczynę – jako złożone punkty końcowe lub odrębnie. W wybranych badaniach oceniono także zdarzenia progresji do ciężkiego przebiegu COVID-19, konieczność wdrożenia intensywnej terapii, czas do uzyskania ujemnego wyniku testu w kierunku zakażenia SARS-CoV-2, profil bezpieczeństwa oraz ryzyko nawrotu po zakończonym leczeniu.

Skuteczność praktyczna

Złożony punkt końcowy – hospitalizacja lub zgon. Hospitalizacja lub zgon, bez względu na przyczynę, wystąpiły u < 1% pacjentów leczonych NIR+RIT w okresie 2 tygodni od rozpoczęcia leczenia (0,9% w 1 badaniu), a do 30 dni od rozpoczęcia leczenia – u 5,45% pacjentów (1 badanie). Częstość hospitalizacji związanych z COVID-19 lub zgonu kształtowała się na zbliżonym poziomie: < 1% w okresie obserwacji 14 dni od rozpoczęcia leczenia (0,9% w 1 badaniu), jak i do 30 dni od pierwszego dodatniego testu (0,8% w 1 badaniu).

Zgon. W trzech badaniach nie odnotowano żadnego zgonu, ogółem ani związanego z COVID-19, w okresie obserwacji 2 tygodni (1 badanie), jak i 30 dni (2 badania). W dwóch badaniach odnotowano 1 i 2 zgony w 30-dniowym okresie obserwacji, stanowiące odpowiednio 0,4% i 1,21% leczonych pacjentów.

Hospitalizacja. Odsetek hospitalizacji ogółem, oceniony w 3 badaniach, był zróżnicowany w poszczególnych kohortach – od < 1% w okresie 2 tygodni, jak i 30 dni obserwacji, do 4,24% w okresie 30 dni. W dwóch badaniach oszacowano częstość hospitalizacji związanych z COVID-19, która pozostawała na poziomie zbliżonym do ogólnego wskaźnika hospitalizacji – poniżej 1% w okresie obserwacji wynoszącym 2 tygodnie, jak i 30 dni. W dwóch badaniach oceniano zdarzenia hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii w okresie 30 dni – częstości zdarzeń wyniosły 0,3% i 0,4% pacjentów.

Progresja do ciężkiego przebiegu COVID-19. W jednym badaniu, w okresie 30 dni od rozpoczęcia leczenia ciężki przebieg COVID-19 obserwowano u 1,2% (95% CI: 0,8%; 1,5%) leczonych pacjentów, przy czym u żadnego z nich nie doszło w tym okresie do zgonu.

Eliminacja wirusa SARS-CoV-2. W 3 badaniach mediana czasu do wyniku ujemnego kształtowała się w zakresie od 8 do 11 dni. W jednym badaniu 43,1% pacjentów zgłosiło ujemny wymaz do 10 dni (włącznie) od otrzymania pierwszego dodatniego wyniku testu.

Nawrót COVID-19. W dwóch badaniach oceniono hospitalizacje i/lub zgony po ukończeniu leczenia NIR+RIT, jako wskaźnik hospitalizacji i/lub śmiertelności związanej z nawrotami po leczeniu. Notowane zdarzenia tego typu były rzadkie (od 0 do < 1%). Częściej obserwowano nawrót objawów COVID-19 (2 badania), niemniej wyniki uzyskane w poszczególnych badaniach były zróżnicowane, odpowiednio do różnic w definicjach i metodyce oceny nawrotów.

W badaniu, w którym zastosowano najbardziej rygorystyczną metodykę stwierdzenia nawrotu COVID-19 w okresie od 6 do 30 dnia od rozpoczęcia leczenia NIR+RIT nie odnotowano żadnego przypadku zgonu ani hospitalizacji, jak również wizyty na izbie przyjęć i hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii z powodu nawrotu COVID-19, a nawrót objawów choroby obserwowano u 0,8% leczonych. Żaden pacjent z nawrotem nie wymagał hospitalizacji; u wszystkich doszło do poprawy, bez stosowania innych leków przeciw COVID-19. W innym badaniu, oceniającym zdarzenia mogące świadczyć o nawrocie w okresie od 5 do 15 dnia od rozpoczęcia leczenia, hospitalizacje związane z COVID-19 lub wizyty na izbie przyjęć z powodu COVID-19 we wspomnianym przedziale czasu wystąpiły u 0,9% pacjentów; hospitalizacje związane z COVID-19 – u 0,11% pacjentów, a wizyty na izbie przyjęć z powodu COVID-19 – u 0,74% pacjentów; zmarło 2 hospitalizowanych pacjentów i w obu przypadkach za przyczynę zgonu uznano chorobę podstawową. W badaniu oceniającym wyłącznie nawrót objawów COVID-19, na podstawie kwestionariusza wypełnianego przez pacjentów, nawrót choroby, w okresie od ukończenia leczenia do 30 dni od rozpoczęcia leczenia zgłosiło 2,1% chorych.

Bezpieczeństwo

W dwóch dużych kohortach, obejmujących ponad 100 pacjentów z COVID-19, obciążonych wysokim ryzykiem ciężkiego przebiegu COVID-19 z uwagi na stany/choroby współistniejące, leczonych NIR+RIT w rzeczywistej praktyce klinicznej, co najmniej jedną reakcją lub zdarzeniem niepożądane odnotowano w przypadku 16,20% (14 dni) oraz 49,2% (30 dni) pacjentów. W jednym badaniu raportowano odsetek pacjentów, u których wystąpiły co najmniej 2 AEs – 5,9% w okresie 30 dni. Częstość występowania ciężkich

skutków ubocznych oceniono w jednym badaniu, na 1,22% w okresie 30 dni obserwacji.

W jednym badaniu leczenie NIR+RIT przedwcześnie przerwało ogółem 7,27% chorych – 4,27% z powodów medycznych, a 3,05% – decyzją własną. W pozostałych dwóch badaniach raportowano zdarzenia przerwania leczenia z powodu ADR lub AE – w jednym badaniu nie odnotowano takich przypadków; w drugim leczenie z powodu wystąpienia AE przerwało 2,1% pacjentów.

Do najczęściej raportowanych zdarzeń/reakcji niepożądanych stosowania NIR+RIT należały gorzki smak w ustach (12,66% w 1 badaniu), zaburzenia smaku (od 5,7% do 41,9% w 3 badaniach), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (9,7% w 1 badaniu), nudności (3,6% i 8,86%; 2 badania), biegunka (5,06% i 1,8% w 2 badaniach), a także uczucie pieczenia w podbrzuszu (3,8% w 1 badaniu). Rzadziej (< 2%) zgłaszano wysypkę, ból głowy, niedociśnienie tętnicze i bezsenność.

Wnioski

Zapobieganie progresji choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 jest ważną kwestią społeczno-medyczną, szczególnie u pacjentów z grup wysokiego ryzyka, u których z powodu wieku lub schorzeń współistniejących występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19. Skuteczne działanie na rzecz zapobiegania progresji choroby może bowiem zmniejszyć chorobowość i śmiertelność z powodu COVID-19, a także obciążenie systemu opieki zdrowotnej. Obecnie u większości pacjentów zakażenie SARS-CoV-2 przebiega bezobjawowo lub z łagodnymi objawami kontrolowanymi ambulatoryjnie, ale u niewielkiego odsetka rozwija się ciężka lub krytyczna postać COVID-19 wymagająca hospitalizacji lub

leczenia na oddziale intensywnej terapii wraz z tlenoterapią i mechanicznym wspomaganie oddychania. Ciężki przebieg COVID-19 może wystąpić u zdrowych pacjentów w każdym wieku, jednak przeważnie występuje u osób z czynnikami ryzyka związanymi z wiekiem lub chorobami współistniejącymi.

Paxlovid jest doustnym lekiem przeciwwirusowym, który zawiera dwie substancje czynne: nirmatrelwir oraz rytonawir. Nirmatrelwir jest inhibitorem głównej proteazy wirusa SARS-CoV-2, który poprzez zahamowanie jej działania uniemożliwia replikację wirusa. Z kolei rytonawir jest inhibitorem proteazy HIV1 i inhibitorem CYP3A. Zahamowanie działania CYP3A przez rytonawir spowalnia metabolizm nirmatrelwiru, a tym samym zapewnia jego zwiększone stężenie w osoczu.

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano jedno duże międzynarodowe, wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, podwójnie zaślepione, oceniające skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo terapii preparatem Paxlovid w porównaniu do wyłącznie standardowej opieki medycznej (+ placebo), a także 19 dużych badań obserwacyjnych, odzwierciedlających efektywność leczenia preparatem Paxlovid w rzeczywistej praktyce klinicznej – w tym w populacjach chorych zakażonych wariantem Omikron wirusa SARS-CoV-2, mieszanych pod względem statusu zaszczepienia. Zgromadzone dowody naukowe zgodnie wskazują na istotne statystycznie i klinicznie zmniejszenie ryzyka hospitalizacji pacjenta z COVID-19 lub jego zgonu w wyniku krótkotrwałej (5 dni), ambulatoryjnej terapii lekiem Paxlovid, przy zachowaniu korzystnego profilu bezpieczeństwa. Skuteczność leku Paxlovid była podobna w wyróżnionych podgrupach pacjentów – bez względu na obecność przeciwciał przeciw COVID-19 oraz rodzaj czynników

ryzyka czy liczbę współwystępujących czynników ryzyka ciężkiego przebiegu choroby.

Udostępnienie, poprzez refundację apteczną, ambulatoryjnej terapii lekiem Paxlovid, może zatem stanowić odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę leczenia objawowych chorych z dużym ryzykiem progresji COVID-19 do ciężkiej postaci choroby, zmniejszając ryzyko hospitalizacji lub konieczności stosowania tlenoterapii, w konsekwencji zmniejszając obciążenie służby zdrowia i zwiększając prawdopodobieństwo przeżycia pacjenta.

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

**ANALIZA
KLINICZNA**

AE

1 Cel opracowania

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Paxlovid (nirmatrelwir + rytonawir, NIR+RIT) w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u objawowych pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii z powodu COVID-19, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci tej choroby.

2 Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine* (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 08/01/2021*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych *Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.3 (*Higgins 2022*).

Charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, przedstawiono zarówno w poszczególnych rozdziałach, jak i w załączniku do niniejszego dokumentu, w postaci sumarycznej.

2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych

Wyszukiwanie oraz analiza streszczeń, tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełniania kryteriów włączenia do analizy przeprowadzone zostały przez dwie niezależnie pracujące osoby () w oparciu o szczegółowy protokół. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je z udziałem trzeciego badacza () do uzyskania konsensusu.

2.1.1 Źródła danych pierwotnych

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, stosując poniżej opisane strategie, przeszukano następujące bazy informacji medycznych:

- MEDLINE przez PubMed,
- EmBase przez Elsevier,
- *The Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL).

Wyszukiwanie w bazie EmBase (przez Elsevier) obejmowało indeksowane w tej bazie doniesienia konferencyjne. Wykaz indeksowanych konferencji obejmował spotkania pod auspicjami gremiów takich jak *Infectious Diseases Society of America* (IDSA), *British Infection Association*, *European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics*, *American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics*, *Scandinavian Society for Immunology*, *Society of Critical Care Medicine* oraz *International Society of Pharmacovigilance*. Niezależnie od doniesień indeksowanych w EmBase, w dniu 10 lutego 2023 r. odrębnie przeszukano także doniesienia z konferencji IDSA dostępne w serwisie internetowym IDSA. Następnie skontaktowano się ze Zleceniodawcą analizy w celu pozyskania dodatkowych, niedostępnych inną drogą materiałów (postery, prezentacje) ze zidentyfikowanych wystąpień konferencyjnych potencjalnie spełniających kryteria włączenia.

Korzystano także z bibliografii odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Nawiązano kontakt z producentem ocenianego leku celem identyfikacji nieopublikowanych badań oraz dokonano przeglądu rejestrów badań klinicznych (*National Institutes of Health – clinicaltrials.gov*; *EU Clinical Trials Register – clinicaltrialsregister.eu*).

2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

Strategię wyszukiwania opracowano w procesie iteracyjnym, uwzględniając liczbę trafień oraz czułość i swoistość wyszukiwania, analizując w tym celu m.in. wyniki i piśmiennictwo odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Deskryptory i słowa kluczowe służyły do zawężenia obszaru wyszukiwania, czyli otrzymania jak najbardziej odpowiedniego zakresu odpowiedzi. Nie definiowano w strategii wyszukiwania poszukiwanych punktów końcowych, a zatem objęła ona wszystkie potencjalne efekty leczenia i zdarzenia niepożądane.

Strategia objęła wyszukiwaniem wszystkie rodzaje badań dotyczących ocenianej technologii medycznej, tj. wtórne i pierwotne, w tym zarówno badania z randomizacją, jak i próby kliniczne bez randomizacji,

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

w tym bez grupy kontrolnej, pragmatyczne i opisy rejestrów (celem poszerzenia oceny skuteczności i bezpieczeństwa). W strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych.

W tabelach poniżej przedstawiono strategie wyszukiwania implementowane w poszczególnych bazach informacji medycznych obejmujących pierwotne badania kliniczne oraz wtórne opracowania. Liczbę trafień w przypadku poszczególnej kwerendy przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu.

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy
1	paxlovid[tw]
2	nirmatrelvir[nm] OR nirmatrelvir[tw]
3	nirmatrelvir and ritonavir drug combination [nm]
4	PF07321332[tw] OR "PF-07321332"[tw]
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4

Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy
1	paxlovid AND [embase]/lim
2	('nirmatrelvir'/exp OR 'nirmatrelvir') AND [embase]/lim
3	'nirmatrelvir plus ritonavir'/exp AND [embase]/lim
4	(pf07321332 OR 'pf-07321332') AND [embase]/lim
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4

Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy
1	paxlovid
2	nirmatrelvir
3	PF07321332 OR "PF-07321332"
4	#1 OR #2 OR #3

Ostatnie wyszukiwanie przeprowadzono 10 lutego 2023 r.

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych

Szczegółową dyskusję dotyczącą definicji populacji docelowej i zakres komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Aestimo 2023*). Stosownie do analizowanego pytania klinicznego zastosowano następujące kryteria selekcji publikacji w oparciu o schemat PICOS:

Tabela 4. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja (P. z ang. <i>Population</i>)	<ul style="list-style-type: none"> dorośli (w wieku ≥ 18 lat) z potwierdzonym zakażeniem COVID-19 którzy nie wymagają tlenoterapii z powodu COVID-19, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19 pacjenci rozpoczynający leczenie w trybie ambulatoryjnym 	<ul style="list-style-type: none"> dzieci i młodzież (w wieku < 18 lat) dorośli z potwierdzonym zakażeniem COVID-19, którzy wymagają tlenoterapii z powodu COVID-19 z uwagi na wnioskowaną kategorię dostępności leku Paxlovid (refundacja apteczna) w przypadku włączanych badań wymagano, aby leczenie rozpoczynano w warunkach ambulatoryjnych pacjenci rozpoczynający leczenie w trybie hospitalizacji (kontynuacja leczenia w szpitalu nie powodowała wykluczenia badania, zgodnie z zapisem ChPL: zaleca się ukończenie pełnego 5-dniowego cyklu leczenia, nawet jeśli pacjent wymaga hospitalizacji z powodu ciężkiego lub bardzo ciężkiego przebiegu COVID-19 po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Paxlovid) dorośli z potwierdzonym zakażeniem COVID-19, u których nie stwierdza się zwiększonego ryzyka progresji do ciężkiej postaci COVID-19 w kryteriach włączenia do przeglądu systematycznego nie wymieniano określonych czynników ryzyka progresji do ciężkiej postaci COVID-19, należy jednak podkreślić, że w badaniu <i>EPIC-HR</i> wykazano istotną statystycznie i podobną skuteczność leku Paxlovid bez względu na rodzaj czynników ryzyka czy liczbę współwystępujących czynników ryzyka
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)	<ul style="list-style-type: none"> nirmatrelwir + rytonawir (NIR+RIT), stosowany zgodnie z obowiązującą Charakterystyką Produktu Leczniczego (<i>ChPL Paxlovid 2023</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> nirmatrelwir + rytonawir stosowane w dawkowaniu innym niż dopuszczone zgodnie z obowiązującą Charakterystyką Produktu Leczniczego (<i>ChPL Paxlovid 2023</i>) nirmatrelwir lub rytonawir w monoterapii w przypadku badań obserwacyjnych, przeprowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej dopuszczano badania nie precyzyjne jednoznacznie w kryteriach włączenia rozpoczęcia leczenia Paxlovidem w ciągu 5 dni od wystąpienia objawów zgodnie z zapisami ChPL, gdzie sprecyzowano, że Paxlovid należy podać jak najszybciej po rozpoznaniu COVID-19 i w ciągu 5 dni od wystąpienia objawów (można przyjąć, że kryterium to było u większości pacjentów spełnione, ze względu na obowiązujące warunki dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego Paxlovid)
Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)	<ul style="list-style-type: none"> najlepsze leczenie standardowe (SoC) \pm placebo (PBO) 	<ul style="list-style-type: none"> inne leki przeciwwirusowe (niezarejestrowane lub nierefundowane w Polsce)

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. <i>Outcomes</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • zgony bez względu na przyczynę • zgony z powodu COVID-19 • hospitalizacje bez względu na przyczynę • hospitalizacje z powodu COVID-19 • hospitalizacje na oddziale intensywnej terapii (z powodu COVID-19, ogółem) • wizyty na SOR (z powodu COVID-19, ogółem) • konieczność zastosowania tlenoterapii • konieczność zastosowania wentylacji mechanicznej • objawy COVID-19 • progresja choroby do ciężkiej postaci COVID-19 • złożone punkty końcowe obejmujące w/w zdarzenia chorobowe • wiremia SARS-CoV-2 • nawrót choroby (nawrót wiremii SARS-CoV-2, nawrót objawów COVID-19, hospitalizacje z powodu nawrotu, zgony z powodu nawrotu), czas do nawrotu • jakość życia • bezpieczeństwo 	<ul style="list-style-type: none"> • ocena farmakokinetyki/farmakodynamiki • parametry oceniane wyłącznie w celach eksploracyjnych, o nieustalonym znaczeniu klinicznym, nie odnoszące się do żadnego z predefiniowanych obszarów oceny (skuteczności klinicznej lub bezpieczeństwa)
Rodzaj włączonych badań (S. z ang. <i>Study design</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną • badania kliniczne bez randomizacji z grupą kontrolną • badania obserwacyjne, w tym badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych (bez względu na obecność grupy kontrolnej ani jej rodzaj – w przypadku niewłaściwej grupy kontrolnej z badań opisywano tylko kohortę NIR+RIT), do których włączono > 100 pacjentów leczonych NIR+RIT • streszczenia lub plakaty doniesień konferencyjnych dostarczające nowych lub uaktualnionych wyników badań posiadających pełnotekstowe publikacje 	<ul style="list-style-type: none"> • badania kliniczne (eksperymentalne) z randomizacją i grupą kontrolną, w których NIR+RIT stanowił kontrolę dla innych leków niestanowiących aktualnej praktyki klinicznej • badania kliniczne (eksperymentalne) bez grupy kontrolnej • badania, których wyników nie opublikowano jeszcze w postaci pełnotekstowego artykułu w czasopiśmie naukowym (dostępny wyłącznie nier recenzowany <i>preprint</i>) • raporty prezentujące analizy doniesień z baz zdarzeń zgłaszanych w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, po wprowadzeniu leku do obrotu (<i>pharmacovigilance</i>)[^] • badania na zwierzętach, badania <i>in vitro</i>, serie przypadków, analizy ekonomiczne • abstrakty doniesień konferencyjnych do badań innych niż posiadające wyniki opublikowane w postaci pełnotekstowych artykułów

[^] wyniki zidentyfikowanych w wyszukiwaniu prac tego typu, podające dane dla leku Paxlovid, podsumowano w rozdziale 9. *Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA.*

Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim.

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

2.1.4 Źródła danych wtórnych

W pierwszej kolejności przeprowadzono wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i przeglądów systematycznych. W tym celu przeszukano następujące bazy informacji medycznych zgodnie z wytycznymi AOTMiT:

- *Cochrane Library: The Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews)*;
- Embase;
- MEDLINE przez Pubmed.

2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

Ponieważ w strategii wyszukiwania badań nie zastosowano słów kluczowych ograniczających wyszukiwanie pod względem rodzaju badania, objęła ona również opracowania wtórne, w związku z czym nie przygotowano osobnej strategii dla takich opracowań.

2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych

Do analizy włączano raporty HTA i przeglądy systematyczne (PS) dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Paxlovid (nirmatrelwir + rytonawir, NIR+RIT), pod warunkiem, że ich autorzy określili metodykę wyszukiwania (określenie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz krytycznej oceny wyników oraz ich syntezy (*Cook 1997*).

Jakość przeglądów systematycznych oceniano za pomocą aktualnej skali AMSTAR (skala AMSTAR 2, opisana w publikacji *Shea 2017*), której szczegółowy opis przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy. Opracowania spełniające te kryteria analizowano następnie, stosując wytyczne oceny przeglądów systematycznych QUOROM (*Liberati 2009, Moher 2009*).

2.2 Ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Celem poszerzenia tej oceny, analizowano także badania obserwacyjne oraz opisy rejestrów chorych i analiz postmarketingowych,

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

które oceniały produkt leczniczy Paxlovid w populacji dorosłych pacjentów, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników

Ekstrakcję i analizę danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z badań klinicznych przeprowadzało niezależnie dwóch badaczy (■■■■■) za pomocą jednolitego formularza obejmującego informacje na temat populacji, interwencji i punktów końcowych. W przypadku niezgodności analityków starano się dojść do konsensusu z pomocą trzeciej osoby (■■■■■).

2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych

Analizy jakości metodologicznej poszczególnych badań dokonywało dwóch niezależnie pracujących badaczy (■■■■■), wątpliwości dyskutowano z udziałem trzeciej osoby (■■■■■) do uzyskania konsensusu.

W ocenie jakości badań z randomizacją (RCT) uwzględniono to, czy zastosowano poprawnie randomizację, zaślepienie i maskowanie próby oraz czy opisano utratę pacjentów z badania. Oceny dokonywano za pomocą jednolitych formularzy opartych na klasycznej skali Jadad (*Jadad 1996*). Przeprowadzono także ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (*bias*) w RCT za pomocą narzędzia *Risk of Bias* (ROB2), według wytycznych zamieszczonych w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.1 (*Sterne 2019, Higgins 2022*). Obok oceny wiarygodności wewnętrznej analizowano także wiarygodność zewnętrzną.

Badania z grupą kontrolną bez randomizacji oceniano za pomocą kwestionariusza NOS (*Wells 2015, Niewada 2011*), a badania jednoramienne/pojedyncze kohorty – w skali NICE (*NICE 2015*).

Wiarygodność danych następnie hierarchizowano zgodnie z wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2016*).

2.5 Analiza statystyczna

W analizie cech dychotomicznych, metodą Mantela-Haenszela obliczano ryzyko względne (RR) lub korzyść względną (RB), a także parametr bezwzględny – różnicę ryzyka (RD). W przypadku uzyskania istotnego statystycznie wyniku, przedstawiano również parametry NNT/NNH. Ze względu na wielokrotne testowanie hipotezy testami dla parametrów względnych i bezwzględnych, w niektórych skrajnych przypadkach możliwe jest wystąpienie różnic w interpretacji statystycznej wyników – dlatego efekt uznawano za istotny jedynie w przypadku, gdy oba te parametry uzyskiwały istotność statystyczną. Dane

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

ciągłe oceniano jako różnice średnich zmian względem wartości wyjściowych (MD). Dane typu czas do zdarzenia oceniano z kolei za pomocą hazardu względnego (HR).

Metaanalizę wyników wykonywano, gdy istniały podobieństwa dotyczące metodyki ocenianych badań, zdefiniowanych w nich populacji, interwencji i punktów końcowych. W miarę możliwości, metaanalizę wykonywano metodą efektów stałych. Heterogeniczność wyników badań włączonych do analizy oceniano za pomocą testu Q Cochrane'a i statystyką I. W przypadku stwierdzenia heterogeniczności ($p < 0,1$) wykonywano obliczenia metodą efektów zmiennych. Wyniki, gdy było to możliwe, analizowano zgodnie z zasadą zgodności z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*) (Higgins 2022). Wyniki przedstawiano podając w każdym przypadku 95% przedział ufności (95% CI) oraz poziom istotności statystycznej. Wszystkie obliczenia metaanaliz wykonano za pomocą pakietu statystycznego StatsDirect Statistical Software v. 3.3.4 (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK), z wyłączoną opcją dokładnych przedziałów ufności – prezentując wartości zgodne z ogólnie przyjętymi metodami statystycznymi w wytycznych *Cochrane Collaboration* (Higgins 2022).

Jeżeli oceniane zdarzenia w jednej z grup nie występowały, do wszystkich wartości analizowanej tablicy dodawano liczbę „0,5” – korekta Haldane'a. Metoda Peto w takiej sytuacji była stosowana, gdy ogólnie częstość zdarzeń była mała, co stanowiło o braku dużych różnic w wielkości efektu w grupach eksperymentalnych versus grupy kontrolne (Bradburn 2007).

3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano 522 opracowania wtórne, które były następnie analizowane w postaci tytułów i streszczeń w celu odnalezienia przeglądów systematycznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Paxlovid u pacjentów z COVID-19 niewymagających tlenoterapii z powodu COVID-19, u których występuje wysokie ryzyko progresji choroby. W wyniku tej oceny wybrano 41 rekordów, które poddano analizie w postaci pełnych tekstów. Zidentyfikowano 8 przeglądów systematycznych, których celem była ocena skuteczności lub bezpieczeństwa nirmatrelwiru z rytonawirem (NIR+RIT) w leczeniu pacjentów z COVID-19. Nie zostały odnalezione przeglądy systematyczne, które miałyby na celu bezpośrednio ocenę skuteczności lub bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Paxlovid u pacjentów z COVID-19 nie wymagających tlenoterapii, u których występuje wysokie ryzyko progresji choroby. W przeglądzie badań wtórnych uwzględniono zatem opracowania ukierunkowane na ocenę NIR+RIT w szerszej populacji – pacjentów z COVID-19 (bez względu na obecność czynników ryzyka ciężkiego przebiegu tej choroby i potrzebę tlenoterapii).

Ostatecznie w ramach niniejszego raportu zaprezentowano wyniki 4 przeglądów systematycznych z metaanalizą, których celem była ocena skuteczności terapii NIR+RIT przeciwko COVID-19 w porównaniu do najlepszego leczenia standardowego (SoC) i placebo: *Amani 2022*, *Cheema 2023*, *Reis 2022* i *Zheng 2023*. Ponadto zidentyfikowano 4 przeglądy systematyczne bez metaanalizy: *Akinosoglou 2022* (przeгляд aktualnych danych dotyczących stosowania Paxlovidu w praktyce klinicznej), *Chourasia 2023* (podsumowanie dostępnych danych dotyczących stosowania Paxlovidu w ciąży oraz w trwających badaniach klinicznych), *Focosi 2023* (omówienie przedklinicznego i klinicznego rozwoju, farmakokinetyki i farmakodynamiki Paxlovidu, koncentrując się na skuteczności wobec wariantu Omikron) oraz *Lai 2022* (dostarczenie informacji dotyczących skuteczności Paxlovidu w leczeniu COVID-19 oraz wspierania stosowania Paxlovidu, u niektórych pacjentów, wśród których wystąpił nawrót choroby po zakończeniu terapii).

Włączone opracowania wtórne potwierdziły trafność zastosowanej strategii wyszukiwania badań pierwotnych – nie uwzględniono w nich żadnych dodatkowych badań, które nie zostałyby zidentyfikowane w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego, a które spełniałyby kryteria włączenia przyjęte w analizie własnej.

Przyczyny wykluczenia pozostałych opracowań wtórnych analizowanych w postaci artykułów pełnotekstowych przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy.

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Ocenę jakości analizowanych opracowań wtórnych przeprowadzono w skali AMSTAR 2, a wyniki oceny kluczowych domen przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych bez metaanalizy (podsumowanie pytań uznanych za kluczowe).

Oceniany przegląd	Pyt. 2	Pyt. 4	Pyt. 5	Pyt. 7	Pyt. 9	Pyt. 13	Pyt. 14	Ocena końcowa
<i>Akinosoglou 2022</i>	–	–/+	+	–	–	–	–	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Chourasia 2023</i>	–	–/+	+	–	–	–	–	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Focosi 2023</i>	–	–/+	–	–	–	–	–	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Lai 2022</i>	–	–	–	–	–	–	–	Krytycznie niska wiarygodność

Tabela 6. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych z metaanalizą (podsumowanie pytań uznanych za kluczowe).

Oceniany przegląd	Pyt. 2	Pyt. 4	Pyt. 7	Pyt. 9	Pyt. 11	Pyt. 13	Pyt. 15	Ocena końcowa
<i>Amani 2022</i>	–	–/+	–	+	–	+	+	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Cheema 2023</i>	+	–/+	–	+	–	–	+	Krytycznie niska wiarygodność
<i>Reis 2022</i>	+	–	+	+	+	+	+	Niska wiarygodność
<i>Zheng 2023</i>	–	–/+	–	–	–	–	–	Krytycznie niska wiarygodność

W związku ze stwierdzeniem więcej niż jednego krytycznego ograniczenia w analizowanych przeglądach systematycznych, wszystkie one otrzymały krytycznie niską ocenę wiarygodności, z wyjątkiem przeglądu *Reis 2022*, który otrzymał niską wiarygodność zawierając jedno kluczowe ograniczenie. Pełną ocenę w skali AMSTAR 2 włączonych przeglądów systematycznych przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy.

Szczegółowe informacje na temat metodyki oraz wyników analizowanych przeglądów zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 7. Charakterystyka przeglądów systematycznych uwzględnionych w ocenie stosowania produktu leczniczego Paxlovid w terapii COVID-19 u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19.

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
Przeglądy systematyczne z metaanalizą				
<p>Amani 2022</p> <p><u>Cel:</u> zbadanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania Paxlovidu u pacjentów z COVID-19.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> zadeklarowano brak konfliktu interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak danych</p>	<p><u>Metodyka:</u> przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową</p> <ul style="list-style-type: none"> przeszukane bazy danych: PubMed, Cochrane Library, Web of Science, medRxiv, Google Scholar (do 10 listopada 2022 r.). <p><u>Oceniana interwencja:</u> Paxlovid</p> <p><u>Komparator:</u> placebo, leczenie standardowe lub inne leki przeciwwirusowe</p> <p><u>Populacja:</u> pacjenci z potwierdzonym COVID-19 na podstawie testu łańcuchowej reakcji polimerazy (PCR)</p> <p><u>Rodzaj badań:</u> RCT, obserwacyjne</p> <p><u>Punkty końcowe:</u> śmiertelność, ryzyko hospitalizacji, wizyty na oddziale ratunkowym</p> <p><u>Ocena AMSTAR 2:</u> krytycznie niska wiarygodność</p>	<p>1 RCT: <i>EPIC-HR</i> publikacja główna: <i>Hammond 2022</i></p> <p>Odnależono również badania obserwacyjne z właściwą grupą kontrolną: <i>Ganatra 2022</i>, <i>Dryden-Peterson 2023</i>, <i>Wai 2023</i>, <i>Wong 2022</i>, <i>Yip 2022</i></p> <p>Odnależono badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej: <i>Gentile 2022</i>, <i>Razonable 2022</i></p> <p>Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego nie spełniały kryteriów włączenia do niniejszego raportu.</p>	<p><u>Ryzyko zgonu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> NIR+RIT vs PBO: OR = 0,040 (95% CI: 0,002; 0,673), p = 0,025 (<i>Hammond 2022</i>) NIR+RIT vs brak leczenia: OR = 0,468 (95% CI: 0,027; 7,999), p = 0,600 (<i>Ganatra 2022</i>) NIR+RIT vs molnupirawir: OR = 0,435 (95% CI: 0,018; 10,779), p = 0,611 (<i>Gentile 2022</i>) NIR+RIT vs brak leczenia: OR = 0,051 (95% CI: 0,003; 0,827), p = 0,036 (<i>Dryden-Peterson 2023</i>) NIR+RIT vs bebtelowimab: OR = 0,281 (95% CI: 0,016; 4,990), p = 0,387 (<i>Razonable 2022</i>) NIR+RIT vs SoC: OR = 0,001 (95% CI: 0,000; 0,012), p = 0,000 (<i>Wai 2023</i>) NIR+RIT vs brak leczenia: OR = 0,351 (95% CI: 0,230; 0,536), p = 0,000 (<i>Wong 2022</i>) <p><u>Ryzyko hospitalizacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> NIR+RIT vs PBO: OR = 0,117 (95% CI: 0,056; 0,245), p = 0,000 (<i>Hammond 2022</i>) NIR+RIT vs brak leczenia: OR = 0,430 (95% CI: 0,204; 0,907), p = 0,027 (<i>Ganatra 2022</i>) NIR+RIT vs molnupirawir: OR = 0,433 (95% CI: 0,044; 4,223), p = 0,472 (<i>Gentile 2022</i>) NIR+RIT vs brak leczenia: OR = 0,692 (95% CI: 0,494; 0,969), p = 0,032 (<i>Dryden-Peterson 2023</i>) NIR+RIT vs molnupirawir: OR = 0,784 (95% CI: 0,639; 0,963), p = 0,021 (<i>Yip 2022</i>) 	<p>Produkt leczniczy Paxlovid jest skuteczny w zmniejszeniu śmiertelności, wskaźnika hospitalizacji lub zgonu pacjentów z COVID-19. Nie był on jednak skuteczny pod względem wizyt w na oddziale ratunkowym i przyjęć na oddziałach intensywnej terapii. Pod względem bezpieczeństwa, częstość występowania zdarzeń niepożądanych u pacjentów otrzymujących Paxlovid była podobna do tych, którzy nie otrzymywali Paxlovidu.</p>

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p>Cheema 2023</p> <p><u>Cel:</u> ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania Paxlovidu u pacjentów z COVID-19, a także zbadanie roli wcześniejszej odporności na SARS-CoV-2 i wieku jako potencjalnych czynników modyfikujących efekt.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> zadeklarowano brak konfliktu interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak danych</p>	<p><u>Metodyka:</u> przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową</p> <ul style="list-style-type: none"> przeszukane bazy danych: PubMed, Embase, the Cochrane Library, medRxiv, ClinicalTrials.gov (od momentu powstania do 10 października 2022 r.). <p><u>Oceniana interwencja:</u> Paxlovid, nirmatrelwir, molnupirawir,</p> <p><u>Komparator:</u> standardowe leczenie, placebo</p> <p><u>Populacja:</u> dorośli pacjenci z COVID-19</p> <p><u>Rodzaj badań:</u> RCT, porównawcze badania obserwacyjne</p> <p><u>Punkty końcowe:</u> śmiertelność z dowolnej przyczyny, częstość hospitalizacji, odsetek pacjentów, którzy nie osiągnęli klirensu wirusologicznego (pozytywny wynik testu PCR na obecność wirusa), częstość występowania zdarzeń niepożądanych oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych</p> <p><u>Ocena AMSTAR 2:</u> krytycznie niska wiarygodność</p>	<p>1 RCT: <i>EPIC-HR</i> publikacja główna: <i>Hammond 2022</i></p> <p>Odnależono również badania obserwacyjne z właściwą grupą kontrolną: <i>Arbel 2022</i>, <i>Dryden-Peterson 2022</i>, <i>Ganatra 2022</i>, <i>Wai 2023</i>, <i>Wong 2022</i>, <i>Yip 2022</i></p> <p>Odnależono badanie <i>EPIC-SR</i> (wyniki dostępne jedynie w notatce prasowej),</p>	<p><u>Ryzyko hospitalizacji związanej z COVID-19 lub zgonu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> NIR+RIT vs PBO: OR = 0,115 (95% CI: 0,055; 0,241), p = 0,000 (<i>Hammond 2022</i>) <p><u>Czasu do wyniku ujemnego testu PCR:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> NIR+RIT vs molnupirawir: SMD = -1,465 (95% CI: -1,742; -1,187), p = 0,000 (<i>Gentile 2022</i>) <p><u>Wizyta na oddziale ratunkowym:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> NIR+RIT vs brak leczenia: OR = 0,552 (95% CI: 0,415; 0,733), p = 0,000 (<i>Ganatra 2022</i>) <p><u>Umieszczenie na oddziale intensywnej terapii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> NIR+RIT vs bebtelowimab: OR = 0,522 (95% CI: 0,118; 2,300), p = 0,390 (<i>Razonable 2022</i>) NIR+RIT vs brak leczenia: OR = 0,333 (95% CI: 0,014; 8,184), p = 0,501 (<i>Wong 2022</i>) 	<p>Przeгляд systematyczny dostarcza dowodów o produkcie leczniczym Paxlovid i jego stosowanie jako bezpiecznego, skutecznego i efektywnego kosztowo środka terapeutycznego w leczeniu COVID-19. Konieczne jest przeprowadzenie badań RCT w celu potwierdzenia tych wyników, a także przeprowadzenie dalszych badań w celu porównania skuteczności leku z innymi dostępnymi metodami leczenia.</p>
<p>Paxlovid (nirmatrelwir + rytonawir)</p>	<p>w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19</p>	<p><u>Ryzyko zgonu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> NIR+RIT vs PBO: RR = 0,04 (95% CI: 0,00; 0,68) (<i>Hammond 2022</i>) NIR+RIT vs brak leczenia: RR = 0,21 (95% CI: 0,05; 0,88), pacjenci w wieku od 40 do 64 lat (<i>Arbel 2022</i>) NIR+RIT vs brak leczenia: RR = 1,32 (95% CI: 0,16; 10,89), pacjenci w wieku powyżej 60 lat (<i>Arbel 2022</i>) NIR+RIT vs brak leczenia: RR = 0,05 (95% CI: 0,00; 0,83) (<i>Dryden-Peterson 2023</i>) NIR+RIT vs brak leczenia: RR = 0,05 (95% CI: 0,00; 0,81) (<i>Ganatra 2022</i>) NIR+RIT vs molnupirawir: RR = 0,10 (95% CI: 0,05; 0,20) (<i>Wai 2023</i>) NIR+RIT vs brak leczenia: RR = 0,34 (95% CI: 0,22; 0,53) (<i>Wong 2022</i>) <p><u>Ryzyko hospitalizacji:</u></p>		

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
		<p>przeprowadzone u pacjentów ze standardowym ryzykiem progresji.</p> <p>Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego nie spełniały kryteriów włączenia do niniejszego raportu.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • NIR+RIT vs PBO: RR = 0,12 (95% CI: 0,06; 0,25) (<i>Hammond 2022</i>) • NIR+RIT vs brak leczenia: RR = 0,74 (95% CI: 0,35; 1,56), pacjenci w wieku od 40 do 64 lat (<i>Arbel 2022</i>) • NIR+RIT vs brak leczenia: RR = 0,27 (95% CI: 0,15; 0,49), pacjenci w wieku powyżej 60 lat (<i>Arbel 2022</i>) • NIR+RIT vs brak leczenia: RR = 0,55 (95% CI: 0,38; 0,80) (<i>Dryden-Peterson 2023</i>) • NIR+RIT vs brak leczenia: RR = 0,43 (95% CI: 0,21; 0,91) (<i>Ganatra 2022</i>) • NIR+RIT vs molnupirawir: RR = 0,47 (95% CI: 0,24; 0,92), pacjenci hospitalizowani (<i>Wai 2023</i>) • NIR+RIT vs molnupirawir: RR = 0,37 (95% CI: 0,23; 0,60), pacjenci ambulatoryjni (<i>Wai 2023</i>) • NIR+RIT vs brak leczenia: RR = 0,76 (95% CI: 0,67; 0,86) (<i>Wong 2022</i>) • NIR+RIT vs molnupirawir: RR = 0,79 (95% CI: 0,65; 0,96) (<i>Yip 2022</i>) <p><u>Zdarzenia niepożądane:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • NIR+RIT vs PBO: RR = 2,38 (95% CI: 1,74; 3,26) (<i>Hammond 2022</i>) <p><u>Ciężkie zdarzenia niepożądane:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • NIR+RIT vs PBO: RR = 3,02 (95% CI: 0,12; 74,05) (<i>Hammond 2022</i>) 	
<p>Reis 2022</p> <p><u>Cel:</u> ocena skuteczności i bezpieczeństwa nirmatrelwiru/rytonawiru (Paxlovid) plus standardowa opieka w porównaniu do standardowej opieki z</p>	<p><u>Metodyka:</u> przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeszukane bazy danych: Cochrane COVID-19 Study Regi-ster, Scopus, Światowa baza zanych WHO COVID-19 (do 11 lipca 2022 r.). <p><u>Oceniana interwencja:</u> nirmatrelwir/ritonavir</p> <p><u>Komparator:</u> placebo, standardowe leczenie</p>	<p>1 RCT: <i>EPIC-HR</i> publikacja główna: <i>Hammond 2022</i></p>	<p><u>Wyniki z badania <i>EPIC-HR</i> (Paxlovid vs PBO) (<i>Hammond 2022</i>):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ryzyko zgon z dowolnej przyczyny w 28 dniu: RR = 0,04 (95% CI: 0,00; 0,68) • pogorszenie stanu klinicznego: przyjęcie do szpitala lub zgon w ciągu 28 dni: RR = 0,13 (95% CI: 0,07; 0,27) 	<p>Istnieją dowody o niskim stopniu pewności, że produkt leczniczy Paxlovid zmniejsza ryzyko zgonu z dowolnej przyczyny oraz hospitalizacji lub zgonu w oparciu o jedno badanie z udziałem niezaszczepionych uczestników badania COVID-19 bez wcześniejszego zakażenia, którzy byli</p>

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p>lub bez placebo, lub jakiegokolwiek innej interwencji w leczeniu COVID-19 i w zapobieganiu zakażeniu SARS-CoV-2.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> zadeklarowano brak konfliktu interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Department of Anaesthesiology, Intensive Care, Emergency and Pain Medicine, University Hospital Würzburg, Germany; Liverpool School of Tropical Medicine, UK; Foreign, Commonwealth, and Development Office (FCDO), UK</p>	<p><u>Populacja:</u> pacjenci z potwierdzonym rozpoznaniem COVID-19, niezależnie od stopnia zaawansowania choroby lub sposobu leczenia</p> <p><u>Rodzaj badań:</u> RCT</p> <p><u>Punkty końcowe:</u> śmiertelność z dowolnej przyczyny w dniu 28 i 60, jakość życia, pogorszenie stanu klinicznego w ciągu 28 dni, częstość występowania zdarzeń niepożądanych oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych</p> <p><u>Ocena AMSTAR 2:</u> niska wiarygodność</p>		<ul style="list-style-type: none"> ciężkie zdarzenia niepożądane w okresie badania: RR = 0,24 (95% CI: 0,15; 0,41) nagłe zdarzenia niepożądane jakiegokolwiek stopnia związane z leczeniem w czasie trwania badania: RR = 0,95 (95% CI: 0,82; 1,10) zdarzenia niepożądane jakiegokolwiek stopnia związane z leczeniem w czasie trwania badania: RR = 2,06 (95% CI: 1,44; 2,95) przerwanie stosowania leku z powodu zdarzeń niepożądanych w czasie trwania badania: RR = 0,49 (95% CI: 0,30; 0,80) 	<p>w grupie wysokiego ryzyka i u których początek objawów był krótszy niż pięć dni. Istnieją dowody o niskim lub umiarkowanym stopniu pewności, że nirmatrelwir/ritonavir jest bezpieczny u osób bez wcześniejszego lub równoczesnego leczenia.</p>
<p>Zheng 2023</p> <p><u>Cel:</u> ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania Paxlovidu u pacjentów z COVID-19.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> zadeklarowano brak konfliktu interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Science and Technology Fund of Guizhou Health Commission;</p>	<p><u>Metodyka:</u> przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <ul style="list-style-type: none"> przeszukane bazy danych: PubMed, Web of Science, Embase, Cochrane Library (od 1 grudnia 2021 do 20 września 2022 r.). <p><u>Oceniana interwencja:</u> Paxlovid</p> <p><u>Komparator:</u> placebo</p> <p><u>Populacja:</u> pacjenci z COVID-19</p> <p><u>Rodzaj badań:</u> RCT i non-RCT</p> <p><u>Punkty końcowe:</u> ryzyko hospitalizacji, ryzyko zgonu</p> <p><u>Ocena AMSTAR 2:</u> krytycznie niska wiarygodność</p>	<p>1 RCT: <i>EPIC-HR</i> publikacja główna: <i>Hammond 2022</i></p> <p>Odnaleziono badania obserwacyjne z właściwą grupą kontrolną: <i>Dryden-Peterson 2023, Ganatra 2022, Yip 2022</i></p>	<p><u>Zdarzenia niepożądane:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> NIR+RIT vs PBO: OR = 0,85 (95% CI: 0,71; 1,00) (<i>Hammond 2022</i>) <p><u>Ryzyko zgonu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> NIR+RIT vs PBO: OR = 0,05 (95% CI: 0,00; 0,87) (<i>Hammond 2022</i>) NIR+RIT vs brak leczenia: OR = 0,05 (95% CI: 0,00; 0,83) (<i>Dryden-Peterson 2023</i>) NIR+RIT vs brak leczenia: OR = 0,05 (95% CI: 0,00; 0,81) (<i>Ganatra 2022</i>) <p><u>Ryzyko hospitalizacji:</u></p>	<p>Przegląd systematyczny wskazuje, że Paxlovid w leczeniu COVID-19 jest skuteczny i bezpieczny. Nawrót choroby nie jest wyjątkowym zjawiskiem dla Paxlovidu. Nie ma znaczącej różnicy w nawrocie choroby w grupie Paxlovidu i grupie kontrolnej. Zwrócono większą uwagę na zjawisko nawrotu COVID-19 po leczeniu Paxlovidem, co można przypisać większej liczbie osób leczonych Paxlovidem.</p>

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonavir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
National Natural Science Foundation of China, Affiliated Hospital of Guizhou Medical University		Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego nie spełniały kryteriów włączenia do niniejszego raportu.	<ul style="list-style-type: none"> • NIR+RIT vs PBO: OR = 0,10 (95% CI: 0,04; 0,27) (<i>Hammond 2022</i>) • NIR+RIT vs brak leczenia: OR = 0,72 (95% CI: 0,51; 1,01) (<i>Dryden-Peterson 2023</i>) • NIR+RIT vs brak leczenia: OR = 0,43 (95% CI: 0,20; 0,91) (<i>Ganatra 2022</i>) • NIR+RIT vs molnupirawir: OR = 1,52 (95% CI: 1,30; 1,79) (<i>Yip 2022</i>) 	

Przeglądy systematyczne bez metaanalizy

<p>Akinosoglou 2022</p> <p><u>Cel:</u> przegląd aktualnych danych dotyczących obecnego doświadczenia i przyszłych kierunków stosowania nirmatrelwiru/ritonaviru w praktyce klinicznej.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> zadeklarowano brak konfliktu interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak zewnętrznego finansowania</p>	<p><u>Metodyka:</u> przegląd systematyczny bez metaanalizy</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeszukane bazy danych: PubMed, Scopus, Embase (od 1 stycznia 2020 do 10 listopada 2022 r.). <p><u>Oceniana interwencja:</u> Paxlovid</p> <p><u>Komparator:</u> bd.</p> <p><u>Populacja:</u> pacjenci z COVID-19</p> <p><u>Rodzaj badań:</u> RCT i non-RCT</p> <p><u>Punkty końcowe:</u> ryzyko hospitalizacji, ryzyko zgonu</p> <p><u>Ocena AMSTAR 2:</u> krytycznie niska wiarygodność</p>	<p>Odnaleziono badania obserwacyjne z właściwą grupą kontrolną: <i>Arbel 2022, Najjar-Debbiny 2022, Wong 2022, Yip 2022, Ganatra 2022, Dryden-Peterson 2023</i></p> <p>Odnaleziono badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej: <i>Malden 2022, Gentile 2022</i></p> <p>Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego nie spełniały kryteriów włączenia do niniejszego raportu.</p>	<p><u>Wyniki opisowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zmniejszenie liczby hospitalizacji lub zgonów związanych z COVID-19 do 28. dnia w porównaniu do placebo • 10-krotne zmniejszenie wiremii w czasie w porównaniu z placebo, gdy leczenie rozpoczęto w ciągu 3 dni od wystąpienia objawów • częstość występowania działań niepożądanych, które pojawiły się w trakcie lub po zakończeniu okresu leczenia (TEAEs) była podobna u pacjentów otrzymujących Paxlovid (22,6%) i placebo (23,9%) 	<p>Stosowanie inhibitorów proteazy w warunkach ambulatoryjnych może potencjalnie zmniejszyć znaczne obciążenie systemów opieki zdrowotnej na całym świecie spowodowane przez COVID-19. Skuteczność i profil bezpieczeństwa Paxlovidu są w tym względzie bardzo obiecujące. Kluczowe znaczenie ma zwiększenie świadomości pracowników służby zdrowia i pacjentów w zakresie dostępności i stosowania Paxlovidu, zwłaszcza w populacjach wysokiego ryzyka.</p>
--	--	---	---	--

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p>Chourasia 2023</p> <p><u>Cel:</u> podsumowanie dostępnych danych dotyczących stosowania rytonawiru i nirmatrelviru w ciąży oraz w trwających badaniach klinicznych.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> zadeklarowano brak konfliktu interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak zewnętrznego finansowania</p>	<p><u>Metodyka:</u> przegląd systematyczny bez metaanalizy</p> <ul style="list-style-type: none"> przeszukane bazy danych: PubMed, Embase, Web of Science, NIH COVID-19 portfolios, medRxiv (od 1 stycznia 2020 r. do 20 sierpnia 2022 r.). <p><u>Oceniana interwencja:</u> Paxlovid</p> <p><u>Komparator:</u> bd.</p> <p><u>Populacja:</u> pacjenci z COVID-19 w ciąży i karmiący piersią</p> <p><u>Rodzaj badań:</u> RCT, retrospektywne badania opisowe, badania kohortowe i studium przypadku.</p> <p><u>Punkty końcowe:</u> ryzyko hospitalizacji lub zgonu, bezpieczeństwo</p> <p><u>Ocena AMSTAR 2:</u> krytycznie niska wiarygodność</p>	<p>Przegląd opisowy oparty głównie o publikacje o charakterze retrospektywnym pacjentek w ciąży i karmiących piersią</p>	<p><u>Wyniki opisowe EPIC-HR (Paxlovid vs PBO):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> do częstszych zdarzeń niepożądanych należały głównie objawy, które ustępowały po zakończeniu leczenia. Te zdarzenia niepożądane obejmowały zaburzenia smaku (5,6% vs. 0,3%), biegunkę (3,15% vs. 1,6%), ból głowy (1,4% vs. 1,3%) i wymioty (1,1% vs. 0,8%) w porównaniu Paxlovid vs placebo pacjenci otrzymujący produkt Paxlovid doświadczali mniej zdarzeń niepożądanych 3 lub 4 stopnia niż u pacjentów otrzymujących placebo (4,1% vs. 8,3%), mieli mniej zdarzeń niepożądanych (1,6% vs. 6,6%) i mniej zdarzeń niepożądanych wymagających przerwania podawania leku (2,15 vs. 4,2%) 	<p>Podsumowując, pomimo braku danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania preparatu Paxlovid w bezpośrednich badaniach klinicznych, dane dotyczące jego poszczególnych składników pochodzące z wcześniejszych badań oraz badań na modelach zwierzęcych przemawiają za jego bezpiecznym stosowaniem w czasie ciąży. Autorzy uważają, że szczepienia są nadal najbezpieczniejszym sposobem ochrony przed ciężkim zakażeniem wirusem COVID-19, chociaż istnieją wyzwania dla powszechnego szczepienia, w tym niedostępność do szczepienia i dostępność w krajach rozwijających się, co może być czynnikiem ograniczającym w niektórych szczególnych populacjach, takich jak populacja ciężarnych. Biorąc pod uwagę ryzyko zachorowalności, hospitalizacji i śmiertelności związane z ciężką chorobą COVID-19 u kobiet i płodów, Paxlovid może stanowić ważną opcję zmniejszenia ryzyka związanego z ostrym zakażeniem COVID-19 u zagrożonych i nieszczepionych pacjentów, po starannym rozważeniu korzyści i ryzyka dla każdego pacjenta. Konieczne są dalsze badania w celu oceny profilu bezpieczeństwa u pacjentek w ciąży i karmiących piersią.</p>
<p>Focosi 2023</p> <p><u>Cel:</u> omówienie przedklinicznego i</p>	<p><u>Metodyka:</u> przegląd systematyczny bez metaanalizy</p>	<p>Przegląd opisowy oparty głównie o serie przypadków</p>	<p><u>Wyniki opisowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zmniejszenie liczby: hospitalizacji z dowolnej przyczyny (0,9% vs. 1,3%), hospitalizacji związanych z COVID-19 	<p>Podsumowując lek Paxlovid okazał się niezwykle skuteczny w leczeniu pacjentów z wariantem Omikron</p>

**Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)**

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Nazwa badania; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p>klinicznego rozwoju, farmakokinetyki i farmakodynamiki Paxlovidu, koncentrując się na skuteczności wobec wariantu Omikron.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> zadeklarowano brak konfliktu interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak zewnętrznego finansowania</p>	<ul style="list-style-type: none"> przeszukane bazy danych: PubMed, medRxiv, bioRxiv, repozytorium ResearchSquare repo (od 1 grudnia 2019 r.). <p><u>Oceniana interwencja:</u> Paxlovid</p> <p><u>Komparator:</u> placebo</p> <p><u>Populacja:</u> pacjenci z COVID-19</p> <p><u>Rodzaj badań:</u> badania kliniczne, studium przypadku, serie przypadków</p> <p><u>Punkty końcowe:</u> ryzyko hospitalizacji lub zgonu</p> <p><u>Ocena AMSTAR 2:</u> krytycznie niska wiarygodność</p>		<p>(aOR = 0,42), 28-dniowej śmiertelności z dowolnej przyczyny (aOR = 0,05), wizyt na oddziale ratunkowym w ciągu 28 dni (3,9% vs 4,2%)</p> <ul style="list-style-type: none"> częstość hospitalizacji lub zgonu w ciągu 30 dni pacjentów leczonych ambulatoryjnie była mniejsza w porównaniu z osobami nie poddanymi działaniu leku (2,1% vs 3,7%) odsetek trwałych nawrotów choroby wynosił 1,73% (17/980) vs. 2,32% (23/990), a odsetek przejściowych nawrotów wynosił 2,35% (23/980) vs. 4,65% (46/990) odpowiednio u uczestników otrzymujących placebo vs Paxlovid 	<p>COVID-19. Pomimo tego, interakcje farmakokinetyczne uniemożliwiają wdrożenie leku u pacjentów z chorobami współistniejącymi. Co więcej, oporność na leczenie, wczesne nawroty mogą zagrozić długoterminowej przyszłości Paxlovidu. Z tych powodów badania nad alternatywnymi inhibitorami M^{Pro} nie powinny zostać przerwane z powodu sukcesu Paxlovidu.</p>
<p>Lai 2022</p> <p><u>Cel:</u> dostarczenie aktualnych informacji dotyczących skuteczności Paxlovidu w porównaniu wyników klinicznych COVID-19 oraz wspierania stosowania Paxlovidu, u niektórych pacjentów, wśród których wystąpił nawrót choroby po zakończeniu terapii.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> zadeklarowano brak konfliktu interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak danych</p>	<ul style="list-style-type: none"> przeszukane bazy danych: PubMed <p><u>Oceniana interwencja:</u> Paxlovid</p> <p><u>Komparator:</u> bd.</p> <p><u>Populacja:</u> pacjenci z COVID-19</p> <p><u>Rodzaj badań:</u> badania kliniczne, badania retrospektywne</p> <p><u>Punkty końcowe:</u> ryzyko hospitalizacji, wizyty na oddziale ratunkowym</p> <p><u>Ocena AMSTAR 2:</u> krytycznie niska wiarygodność</p>	<p>Odnaleziono badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej: <i>Malden 2022, Ranganath 2022</i></p> <p>Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego nie spełniały kryteriów włączenia do niniejszego raportu.</p>	<p><u>Wyniki opisowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> niska częstość występowania nawrotu COVID-19 u pacjentów przyjmujących Paxlovid większość pacjentów doświadczających nawrotu COVID-19 po stosowaniu Paxlovidu miała łagodne objawy, które spontanicznie ustąpiły bez dodatkowego leczenia, rzadko zgłaszano poważne powikłania 	<p>W oparciu o ograniczone dowody, częstość występowania nawrotu COVID-19 po stosowaniu Paxlovidu była mniejsza niż 2%, a większość przypadków rozwinęła się po 5-15 dniach po rozpoczęciu leczenia Paxlovidem. Prawie wszystkie zgłoszone przypadki miały łagodne objawy, a stan kliniczny stopniowo ustępował bez dodatkowego leczenia. Ogólnie rzecz biorąc, wynik kliniczny był korzystny i tylko niewielka liczba pacjentów wymagała wizyty na oddziale ratunkowym lub hospitalizacji.</p>

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Jak wspomniano na wstępie, nie zostały odnalezione przeglądy systematyczne, które miałyby na celu bezpośrednio ocenę skuteczności lub bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Paxlovid u pacjentów z COVID-19 nie wymagających tlenoterapii, u których występuje wysokie ryzyko progresji choroby. W przeglądzie badań wtórnych uwzględniono zatem opracowania o szerszych kryteriach włączenia dla populacji. W odnalezionych przeglądach zidentyfikowano tylko jedno badanie z randomizacją, uwzględnione jako oceniające produkt leczniczy Paxlovid u pacjentów z COVID-19 z wysokim ryzykiem progresji, leczonych ambulatoryjnie: badanie z randomizacją *EPIC-HR*, włączone do przeglądów na podstawie publikacji głównej *Hammond 2022* (*Amani 2022, Cheema 2023, Reis 2022, Zheng 2023*). Ponadto przegląd systematyczny *Cheema 2023* uwzględniał również badanie *EPIC-SR*, w którym produkt Paxlovid był stosowany u pacjentów ze standardowym ryzykiem progresji – wyników i wniosków opartych o tę próbę nie opisywano ze względu na populację odmienną od docelowej dla niniejszego wniosku.

Biorąc pod uwagę daty wyszukiwania oraz kryteria włączenia do poszczególnych przeglądów zewnętrznych oraz własnego przeglądu badań pierwotnych wyniki identyfikacji publikacji oceniających efektywność kliniczną i bezpieczeństwo produktu leczniczego Paxlovid w opublikowanych przeglądach są w pełni spójne z wynikami wyszukiwania do własnego przeglądu systematycznego badań pierwotnych. Podobnie jak w odnalezionych przeglądach, do analizy własnej włączono jedno duże badanie z randomizacją *EPIC-HR* (publikacja *Hammond 2022*). Drugie włączane do niektórych przeglądów badanie produktu Paxlovid (*EPIC-SR*) nie zostało uwzględnione w przeglądzie własnym ze względu na odmienną od wnioskowanej populację docelową. Ponadto w metaanalizach uwzględniano badania obserwacyjne, których zakres był różnicowany, odpowiednio do różnic w szczegółowych kryteriach włączenia/wykluczenia, zdefiniowanych punktach końcowych oraz datach ostatnich wyszukiwań. Niemniej w badaniach wtórnych nie zidentyfikowano żadnego badania spełniającego kryteria włączenia do analizy własnej, które zostałyby pominięte w wyszukiwaniu własnym do systematycznego przeglądu badań pierwotnych.

W analizowanych przeglądach systematycznych do oceny skuteczności klinicznej ocenie poddano takie punkty końcowe jak ryzyko zgonu, ryzyko hospitalizacji, ryzyko hospitalizacji związanej z COVID-19 lub zgonu, wizyta na oddziale ratunkowym, nawrót wirerii, czas do ujemnego wyniku testu PCR i ocena bezpieczeństwa – częstość AEs, ciężkich AEs (SAEs) oraz AEs związanych z leczeniem (TRAEs). Uzyskane wyniki wskazują, na istotne korzyści kliniczne ze stosowania NIR+RIT, w porównaniu z SoC, przede wszystkim w postaci zmniejszenia ryzyka zgonu, a także ryzyka hospitalizacji lub zgonu leczonych pacjentów. Profil bezpieczeństwa NIR+RIT uznawano za korzystny, jakkolwiek zwracano uwagę na liczne interakcje, ograniczające możliwość stosowania tej terapii u niektórych chorych z chorobami współistniejącymi oraz ryzyko nawrotu choroby po ukończeniu leczenia. Ponadto w poszczególnych pracach

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

zwracano uwagę, że leczenie NIR+RIT jest skuteczne także u pacjentów nieuwzględnionych w rejestrowanym RCT – zakażonych wariantem Omikron SARS-CoV-2 i zaszczepionych przeciwko COVID-19, a nawrót choroby nie jest zjawiskiem specyficznym dla terapii NIR+RIT (występuje także u chorych poddawanych nieleczonych, jak i poddawanych terapii innym lekami przeciwwirusowymi). Według autorów jednego z przeglądów systematycznych stosowanie inhibitorów proteazy w warunkach ambulatoryjnych może potencjalnie zmniejszyć znaczne obciążenie systemów opieki zdrowotnej na całym świecie spowodowane przez COVID-19, a skuteczność i profil bezpieczeństwa leku Paxlovid są w tym względzie bardzo obiecujące. Dla osiągnięcia tych korzyści kluczowe znaczenie ma zwiększenie świadomości pracowników służby zdrowia i pacjentów w zakresie dostępności i stosowania produktu leczniczego Paxlovid, zwłaszcza w populacjach wysokiego ryzyka.

4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku wykonanego 10 lutego 2023 r. wyszukiwania w 3 bazach danych uzyskano następującą liczbę trafień: 541 w Pubmed, 711 w Embase oraz 44 w Cochrane (łącznie 1296). Wśród nich zidentyfikowano zduplikowane rekordy, ogółem 303.

Po wykluczeniu duplikatów, pozostałe rekordy (w liczbie 993) analizowano następnie w postaci tytułów i streszczeń, spośród których 884 wykluczono na tym etapie, wykorzystując kryteria PICOS – liczba wykluczonych rekordów w poszczególnych kategoriach wykluczenia przedstawiała się następująco:

- nieprawidłowy rodzaj badania – 255;
- nieprawidłowa interwencja – 15;
- nieprawidłowa populacja – 5;
- nieprawidłowy komparator – 0;
- nieprawidłowy punkt końcowy – 0.

Ponadto, na tym etapie wyszukiwania badań pierwotnych wykluczano również publikacje opisane w języku innym niż polski lub angielski (48), a także rekordy zidentyfikowane jako doniesienia konferencyjne (39) oraz opracowania wtórne (522). Zarówno wykluczone na tym etapie doniesienia konferencyjne oraz opracowania wtórne zostały następnie poddane analizie w celu identyfikacji dodatkowych materiałów z uwzględnionych badań pierwotnych oraz przeglądów systematycznych.

Do analizy w pełnym tekście zakwalifikowano pozostałe 109 rekordów, spośród których 87 nie spełniło przyjętych kryteriów włączenia. Liczba wykluczonych rekordów, według przyczyny, w analizie pełnych tekstów była następująca:

- nieodpowiedni język publikacji – 1;
- nieodpowiedni typ publikacji – 11;
- artykuły poglądowe/opracowania wtórne – 3;
- nieprawidłowy rodzaj badania pierwotnego – 10;
- nieprawidłowa interwencja – 7;
- nieprawidłowa populacja – 14;
- brak prawidłowego komparatora w badaniu klinicznym (eksperymentalnym) – 1;
- nieprawidłowy punkt końcowy – 7;
- zbyt niska liczebność pacjentów leczonych NIR+RIT w badaniu obserwacyjnym ($N < 100$) – 33.

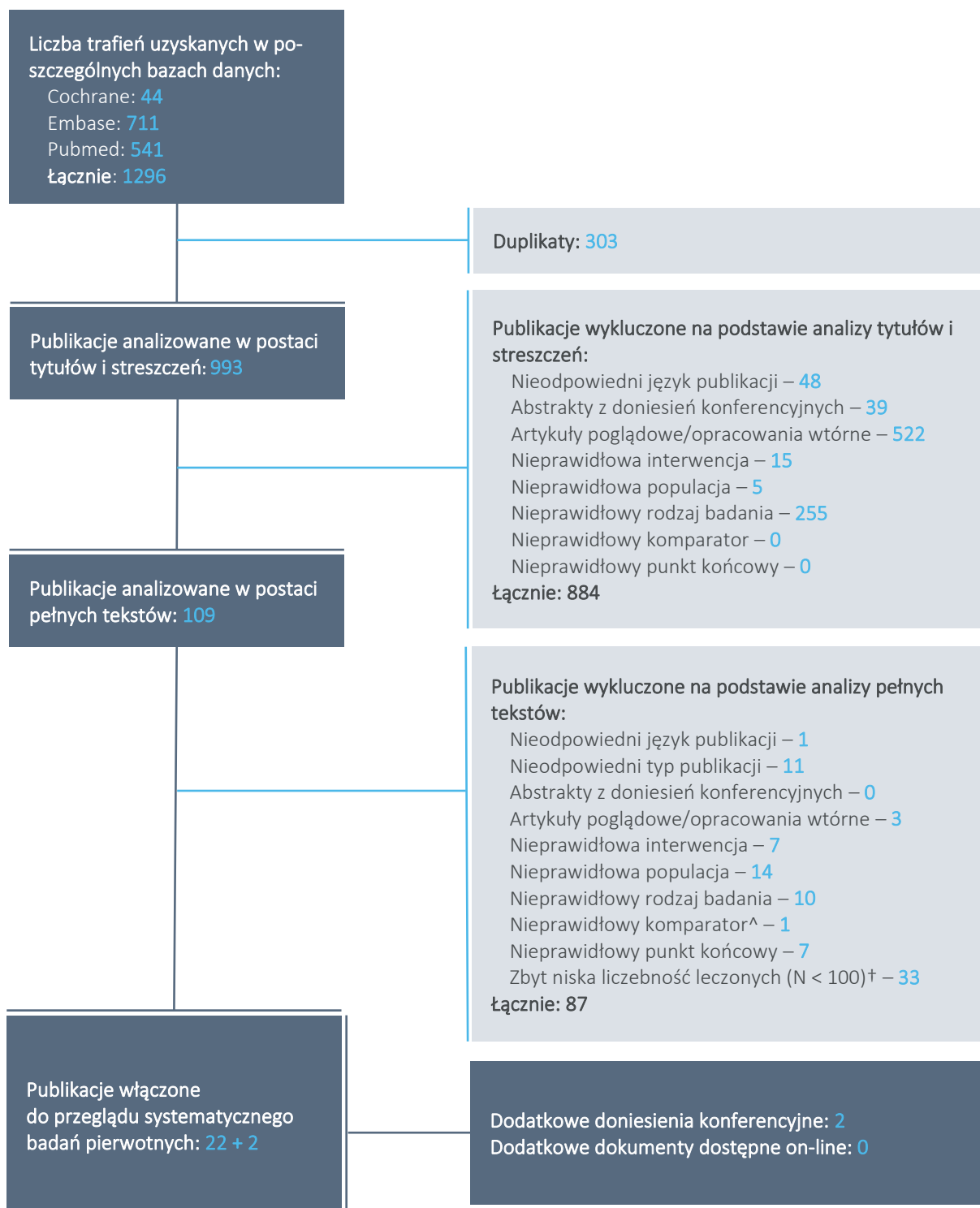
Pozostałe 22 publikacje zostały włączone do przeglądu systematycznego badań pierwotnych. W ramach analizy piśmiennictwa włączonych publikacji nie zidentyfikowano dodatkowych artykułów pełnotekstowych spełniających kryteria włączenia. W wyniku odrębnego wyszukiwania materiałów konferencyjnych zidentyfikowano 2 doniesienia prezentujące dodatkowe wyniki włączonych badań. Szczegółową listę publikacji analizowanych w pełnym tekście, wraz z przyczynami wykluczenia, przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy.

Do przeglądu systematycznego badań pierwotnych włączono zatem 24 publikacje źródłowe (22 artykuły pełnotekstowe + 2 doniesienia konferencyjne) zidentyfikowane w ramach przeprowadzonego wyszukiwania. Publikacje te opisywały ogółem wyniki 20 pierwotnych badań, w tym:

- 1 badanie kliniczne z randomizacją: *EPIC-HR*, opisane w 4 publikacjach (artykuły pełnotekstowe *Hammond 2022* i *Anderson 2022* oraz doniesienia konferencyjne *Hammond 2022a* i *Hammond 2022b*);
- 19 badań obserwacyjnych, opisanych w 20 publikacjach; w tym:
 - 13 badań obserwacyjnych z właściwą grupą kontrolną (14 publikacji): *Arbel 2022*, *Dryden-Peterson 2023*, *Ganatra 2022*, *Gentry 2023*, *Hashash 2022*, *Liu 2023*, *Najjar-Debiny 2022*, *Park 2022*, *Shah 2022* (publikacje *Shah 2022* i *Shah 2023*), *Wai 2023*, *Wong 2022*, *Wong 2023*, *Yip 2022*;
 - 6 badań obserwacyjnych bez właściwej grupy kontrolnej / pojedynczych kohort (6 publikacji): *Bruno 2022*, *Gentile 2022*, *Malden 2022*, *Ranganath 2022*, *Razonable 2022*, *Tiseo 2022*.

Proces i wyniki poszczególnych etapów selekcji przedstawiono graficznie poniżej – za pomocą diagramu PRISMA (*Liberati 2009*, *Moher 2009*).

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.



[^] kryterium wykluczenia dotyczące wyłącznie badań klinicznych (eksperymentalnych)

[†] kryterium wykluczenia dotyczące wyłącznie badań obserwacyjnych

5 Nirmatrelwir z rytonawirem vs SoC + placebo – badanie RCT *EPIC-HR*

5.1 Opis metodyki włączonych badań

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono jedno międzynarodowe, wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją II-III fazy, podwójnie zaślepienie i z grupą kontrolną placebo: *EPIC-HR* (publikacja *Hammond 2022*). Jego celem była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania nirmatrelwiru z rytonawirem (NIR+RIT) w zapobieganiu hospitalizacjom z powodu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19) lub zgonom u dorosłych objawowych, niezaszczepionych niehospitalizowanych chorych, z wysokim ryzykiem progresji do ciężkiej postaci COVID-19. Poza publikacją główną opisano także publikację *Anderson 2022* (ocena nawrotu wirerii SARS-CoV-2 [*rebound*]) oraz 2 doniesienia konferencyjne (razem z plakatem i prezentacją do nich): *Hammond 2022a* (ocena trwałego złagodzenia i ustąpienia docelowych objawów dla COVID-19) i *Hammond 2022b* (ocena wpływu terapii NIR+RIT na hospitalizacje i inne wizyty medyczne związane z COVID-19).

Pacjentów przydzielono losowo w stosunku 1:1 do dwóch równoległych grup – w jednej z nich stosowano nirmatrelwir w dawce 300 mg/dzień z rytonawirem w dawce 100 mg/dzień, a w drugiej placebo. Interwencje podawano co 12 godzin przez 5 dni. W obu grupach chorzy mogli otrzymywać jednocześnie najlepsze leczenie standardowe (SoC), zgodnie z aktualnymi lokalnymi wytycznymi, w tym terapeutyczne przeciwciała monoklonalne (ang. *monoclonal antibody*, mAb) stosowane w leczeniu COVID-19.

Ocenianym punktem badania było porównanie odsetka pacjentów z hospitalizacją związaną z COVID-19 lub zgonem bez względu na przyczynę w okresie 28 dni pomiędzy grupą NIR+RIT vs PBO.

Ocenę skuteczności klinicznej przeprowadzono w następujących populacjach:

- FAS (*Full Analysis Set*) – składająca się z wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, bez względu na to czy otrzymali przypisany lek (2246; 1120 vs 1126);
- mITT – obejmująca chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę interwencji, byli na co najmniej 1 wizycie kontrolnej poza wyjściową w okresie 28 dni obserwacji, a leczenie zostało rozpoczęte w ciągu ≤ 3 dni od wystąpienia objawów i żaden z nich na początku badania nie przyjmował ani nie spodziewano się, że będzie przyjmował terapeutyczne przeciwciała monoklonalne (ang. *monoclonal antibody*, mAb) stosowane w leczeniu COVID-19 (1379 [61,4%]; 697 vs 682) – główny punkt końcowy;

- mITT1 – obejmująca chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę interwencji, byli na co najmniej 1 wizycie kontrolnej poza wyjściową w okresie 28 dni obserwacji, a leczenie zostało rozpoczęte w ciągu ≤ 5 dni od wystąpienia objawów [zgodnie z kryteriami włączenia] i żaden z nich na początku badania nie przyjmował ani nie spodziewano się, że będzie przyjmował terapeutyczne przeciwciało monoklonalne (ang. *monoclonal antibody*, mAb) stosowane w leczeniu COVID-19 (2085 [92,8%]; 1039 vs 1046) – drugorzędowy kluczowy punkt końcowy;
- mITT2 – obejmująca chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę interwencji, byli na co najmniej 1 wizycie kontrolnej poza wyjściową w okresie 28 dni obserwacji, a leczenie zostało rozpoczęte w ciągu ≤ 5 dni od wystąpienia objawów [zgodnie z kryteriami włączenia] (2224 [99,0%]; 1109 vs 1115) – drugorzędowy punkt końcowy (odpowiada populacji rejestracyjnej).

Analiza bezpieczeństwa została wykonana w populacji bezpieczeństwa (SAS, z ang. *Safety Analysis Set*), która składała się z wszystkich randomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę analizowanego leku.

Badanie *EPIC-HR* zarejestrowano w bazie *ClinicalTrials.gov* pod nazwą NCT04960202. W tabeli zamieszczonej poniżej zebrano najważniejsze informacje dotyczące metodologii opisywanej próby.

Tabela 8. Charakterystyka metodyki badania *EPIC-HR*.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMIT/ punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>EPIC-HR</i> (<i>Hammond 2022</i>) NCT04960202	<i>superiority</i>	IIA / 5/5 (R2;B2;W1)	28 dni dla oceny skuteczności i 34 dla oceny bezpieczeństwa	Tak	NIR+RIT vs PBO: 1120 vs 1126*	Różne w zależności od ocenianego punktu końcowego^	343 w 21 krajach (w tym 7 w Polsce)	Pfizer

* chorzy poddani randomizacji;

^ szczegółowe informacje przedstawiono w opisie nad tabelą.

W ramach skryningu ocenie poddano 2396 chorych, z których 2246 poddano randomizacji, odpowiednio 1120 pacjentów do grupy NIR+RIT i 1126 chorych do grupy kontrolnej. Leczenie rozpoczęło odpowiednio 1109 i 1115 chorych (99% w obu analizowanych grupach), a ukończyło go odpowiednio 1053 (94%) i 1039 (92,3%) pacjentów. Najczęstszą przyczyną przedwczesnego przerwania terapii były AEs oraz wycofanie chorego z badania, odpowiednio 3,1% i 2,6%. Natomiast udział w badaniu przerwało 67 (6,0%) chorych z grupy NIR+RIT i 77 (6,8%) pacjentów z grupy PBO – najczęstszą przyczyną było

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

wycofanie chorego z badania (3,8% w obu analizowanych grupach interwencji). Całkowity okres obserwacji ukończyło 94,0% z grupy analizowanej interwencji i 93,2% pacjentów z grupy kontrolnej. Istotne różnice między grupami w tym zakresie odnotowano na korzyść NIR+RIT pod względem przerwania leczenia z powodu AEs (RR = 0,48 [95% CI: 0,29; 0,80], p = 0,0046, NNT = 48 [95% CI: 29; 146]) i przerwania udziału w badaniu na skutek zgonu (RR = 0,04 [95% CI: 0,00; 0,62], p = 0,0219, NNT = 87 [95% CI: 56; 198]).

Przebieg pacjentów w badaniu *EPIC-HR* został podsumowany w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przebieg pacjentów w badaniu *EPIC-HR*.

Populacja	NIR+RIT	PBO
Pacjenci poddani screeningowi, n	2396	
Pacjenci poddani randomizacji, n (%)	2246	
	1120	1126
Pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie, n (%)	1109 (99,0%*)	1115 (99,0%*)
Pacjenci, którzy ukończyli zaplanowane leczenie, n (%)	1053 (94,0%*)	1039 (92,3%*)
Pacjenci, którzy przegrali leczenie przedwcześnie, n (%)	67 (6,0%*)	87 (7,7%*)
Przyczyny przerwania leczenia, n (%)		
• AEs [^]	23 (2,1%*)	47 (4,2%*)
• Wycofania chorego z badania	32 (2,9%*)	27 (2,4%*)
• Brak dostępności	3 (0,3%*)	1 (0,08%*)
• Błąd medyczny (bez związanych z nim AE)	0 (0%)	1 (0,08%*)
• Inna przyczyna	9 (0,8%*)	11 (1,0%*)
Pacjenci, którzy przegrali udział w badaniu, n (%)	67 (6,0%*)	77 (6,8%*)
Przyczyny przerwania udziału w badaniu, n (%)		
• Utrata z obserwacji	11 (1,0%*)	9 (0,8%*)
• Zgon [^]	0 (0%)	13 (1,1%*)
• Wycofania chorego z badania	43 (3,8%*)	43 (3,8%*)
• Inna przyczyna	13 (1,2%*)	12 (1,1%*)
Chorzy, którzy ukończyli całkowity okres obserwacji, n (%)	1053 (94,0%*)	1049 (93,2%*)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] różnice istotne statystycznie na korzyść NIR+RIT na podstawie przeprowadzonych przez autorów raportu obliczeń.

Badanie *EPIC-HR* jako poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją zostało sklasyfikowane na poziomie IIA w klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii zgodnie z wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2016*).

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Za prawidłowy sposób randomizacji i zaślepienia oraz opis wykluczenia pacjentów z badania jakość badania została oceniona w skali Jadad na 5 punktów, co oznacza, że jest to badanie najwyższej jakości według tej analizy. Ocenę w skali Jadad wraz z komentarzami podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 10. Ocena jakości badania EPIC-HR w skali Jadad.

Charakterystyka	Komentarz	Ocena
Randomizacja	Randomizacja w stosunku 1:1 Zaślepiena randomizacja komputerowa przy użyciu IRT (z ang. <i>Interactive Response Technology</i>) Stratyfikacja: region geograficzny oraz otrzymanie lub przewidywanie otrzymania terapii przeciwciałami monoklonalnymi w kierunku COVID-19	2/2
Zaślepienie	Podwójne zaślepienie obejmowało pacjentów i badaczy; NIR i dopasowane do niego placebo było produkowane przez firmę Pfizer, tabletki rytonawiru przez Hetero Labs, a zaślepienie z użyciem tabletek zostało przeprowadzone poprzez ich zamknięcie w kapsułkach; sponsor badania także był poddany zaślepieniu, z wyjątkiem małego zespołu, który współpracował z komitetem monitorującym dane dotyczące bezpieczeństwa; ponadto wybrany personel sponsora został odślepiony po wcześniejszym przerwaniu badania z uwagi na wyniki dotyczące skuteczności, a pozostali byli dalej zaślepieni aż do momentu, gdy wszyscy pacjenci ukończyli lub przerwali terapię przed dniem 34, w którym to próba miała być kontynuowana w sposób niezaślepiony	2/2
Wykluczenia	Podano szczegółowe informacje dotyczące utraty pacjentów z badania	1/1

Bardziej szczegółową ocenę ryzyka błędu statystycznego przeprowadzono przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration. Wyniki oceny dla wybranych punktów końcowych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu EPIC-HR przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration.

Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
Hospitalizacje z powodu COVID-19 lub zgon bez względu na przyczynę w okresie 28 dni (populacja mITT)	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Trwałe złagodzenie i ustąpienie objawów	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Ocena obecnego/trwającego nawrotu wirerii	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Ocena bezpieczeństwa	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

Proces randomizacji został przeprowadzony centralnie z wykorzystaniem systemu komputerowego i z zachowaniem utajnienia alokacji. Pacjentów przydzielano do poszczególnych grup w stosunku 1:1

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

wykorzystując stratyfikację względem regionu geograficznego oraz otrzymania lub przewidywania otrzymania terapii przeciwciałami monoklonalnymi w kierunku COVID-19. Przedstawiona przez autorów tabela z wyjściowymi charakterystykami pacjentów obu grup potwierdza skuteczną randomizację uczestników badania w zakresie przedstawionych zmiennych. W efekcie ryzyko błędu systematycznego związanego z tą domeną oceniono jako niskie.

Niskie ryzyko błędu systematycznego stwierdzono także w przypadku odstępstw od zaplanowanych interwencji. Zarówno pacjenci, jak i osoby sprawujące opiekę medyczną nad nimi, a także pozostałe osoby zaangażowane w przeprowadzenie lub analizę wyników badania do chwili zamknięcia bazy danych nie byli świadomi, jaką interwencję stosowano wobec pacjentów w trakcie badania. Ocenę głównego punktu końcowego skuteczności klinicznej przeprowadzono w populacji mITT, natomiast analizę bezpieczeństwa w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leczenia. Drugorzędowym kluczowym punktem końcowym była ocena w populacji mITT1, obejmującej chorych, u których leczenie zostało rozpoczęte w ciągu ≤ 5 dni od wystąpienia objawów i żaden z nich na początku badania nie przyjmował ani nie spodziewano się, że będzie przyjmował terapeutyczne mAb stosowane w leczeniu COVID-19. W ramach analizy dodatkowej przeprowadzono ocenę w populacji mITT2, czyli pacjentów, u których leczenie zostało rozpoczęte w ciągu ≤ 5 dni od wystąpienia objawów, włączając chorych, którzy na początku badania przyjmowali lub spodziewano się, że będą przyjmowali terapeutyczne mAb stosowane w leczeniu COVID-19 (6,2%). Ocenę przeprowadzono sekwencyjnie, najpierw jako głównego punktu końcowego, następnie po wykazaniu istotności jako kluczowy drugorzędowy punkt końcowy i następnie inne drugorzędowe punkty końcowe.

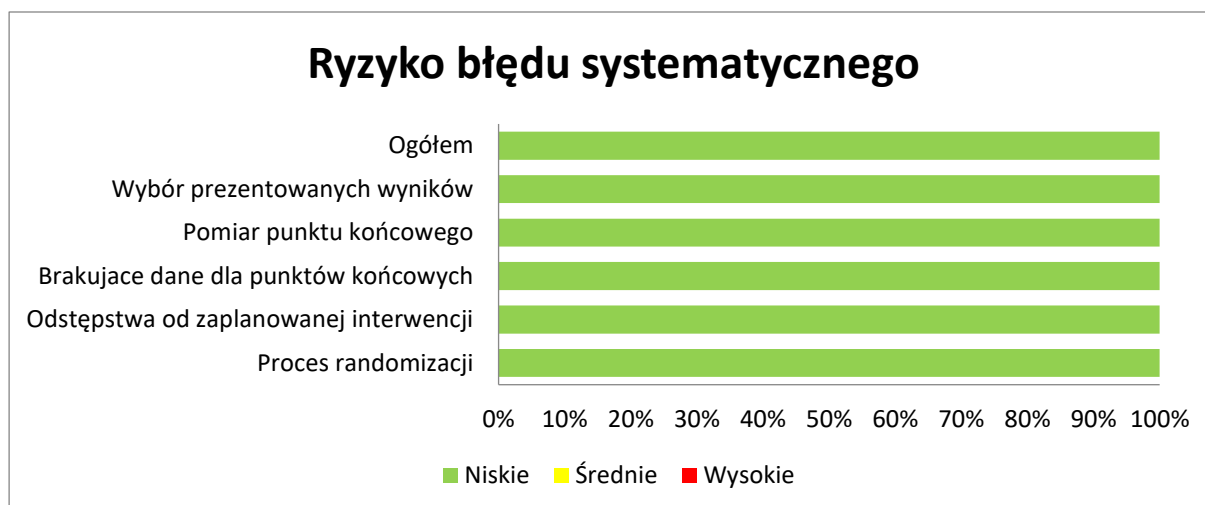
Wyniki dla obiektywnie zdefiniowanego głównego punktu końcowego, drugorzędowych punktów końcowych oraz dla zdefiniowanych szczegółowo zdarzeń niepożądanych były dostępne dla większości pacjentów. Pacjenci, którzy ukończyli całkowity okres obserwacji stanowili 94,0% grupy NIR+RIT i 93,2% grupy kontrolnej. Z obserwacji utracono w tym zakresie odpowiednio 11 (1,0%) i 9 (0,8%) chorych. Podsumowując, ryzyko błędu systematycznego wynikające z brakujących danych, jak i metod pomiaru punktów końcowych, oceniono jako niskie. W przypadku selekcji raportowanego wyniku ryzyko błędu systematycznego zostało ocenione jako niskie. Wyniki liczbowe poddane ocenie zostały wybrane i zaprezentowane zgodnie z wcześniej zaplanowanym sposobem w protokole.

Ogółem, badanie *EPIC-HR* charakteryzowało się bardzo dobrą jakością i niskim ryzykiem występowania błędu systematycznego. Wynik oceny podsumowano na wykresie poniżej.

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Wykres 2. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniu EPIC-HR.



5.2 Charakterystyka włączonej populacji

5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do badania EPIC-HR włączano dorosłych pacjentów z potwierdzonym zakażeniem SARS-CoV-2 za pomocą RT-PCR w dowolnej próbce, zebranej w okresie 5 dni przed randomizacją. Preferowaną metodą potwierdzenia był analiza RT-PCR, ale wraz z rozwojem podejścia do tego zagadnienia, dopuszczano także inne testy molekularne lub antygenowe wykrywające RNA lub białko wirusowe – uczestnicy mogli być także zakwalifikowani do badania z uwagi na dodatni wynik szybkiego testu antygenowego na SARS-CoV-2 podczas wizyty skryningowej.

U chorych początek wymienionych poniżej objawów przedmiotowych lub podmiotowych związanych z COVID-19 musiał wystąpić w okresie 5 dni przed randomizacją i co najmniej jeden objaw docelowy specyficzny dla COVID-19 był obecny w dniu randomizacji (wyróżniony pogrubioną czcionką):

- **kaszel;**
- **duszność lub trudności w oddychaniu;**
- **gorączka (udokumentowana temperatura >38 °C lub subiektywne objawy [np. uczucie gorączki]);**
- **dreszcze lub drżenia;**
- **osłabienie (brak energii lub zmęczenie);**
- **bóle mięśni lub ciała;**
- **biegunka;**

- nudności;
- wymioty;
- ból głowy;
- zapalenie gardła;
- zatkany nos lub katar;
- uczucie gorączki;
- utrata węchu;
- utrata smaku.

Ponadto wymagano odnotowania u pacjenta ≥ 1 charakterystycznego lub podstawowego stanu zdrowotnego związanego ze zwiększonym ryzykiem progresji do ciężkiej postaci COVID-19:

- Wiek ≥ 60 lat;
- BMI ≥ 25 kg/m²;
- Aktualne palenie papierosów (palenie w okresie ostatnich 30 dni) i wywiad wskazujący na wypalenie co najmniej 100 papierosów w okresie całego życia;
- Choroba immunosupresyjna (np. przeszczepienie szpiku kostnego lub narządu bądź pierwotne niedobory odporności) lub długotrwałe stosowanie immunosupresantów:
 - Kortykosteroidy w dawce równoważnej ≥ 20 mg prednizonu dziennie przez 14 następujących po sobie dni w okresie 30 dni przed włączeniem do próby;
 - Terapia biologiczna (np. infliksymab, ustekinumab), leki immunomodulujące (np. metotreksat, 6MP, azatiopryna) lub leczenie przeciwnowotworowe w okresie 90 dni przed włączeniem do badania;
 - Zakażenie wirusem HIV z liczbą komórek CD4 < 200 mm³ i wiramią mniejszą niż 400 kopii/ml;
- Przewlekła choroba płuc (w przypadku astmy wymóg przepisanej codziennej terapii);
- Znane rozpoznanie nadciśnienia tętniczego;
- Choroby sercowo-naczyniowe, definiowane jako wywiad w kierunku: zawał serca, udar, przemijający atak niedokrwienny (TIA), niewydolność serca, dławica piersiowa z przepisaną nitrogliceryną, pomostowanie aortalno-wieńcowe, przezskórne interwencje wieńcowe, endarterektomia tętnicy szyjnej czy pomostowanie aorty;
- Cukrzyca typu 1 lub 2;

- Przewlekła choroba nerek (z wyłączeniem chorych dializowanych lub znana, umiarkowana do ciężkiej niewydolność nerek, tj. $< 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ w okresie 6 miesięcy przed wizytą skryningową);
- Niedokrwistość sierpowatokrwinkowa;
- Zaburzenia neurorozwojowe (np. porażenie mózgowe, zespół Downa) lub inne stany, które powodują złożoność stanu medycznego (*medical complexity*; np. genetyczne lub metaboliczne zespoły i ciężkie wady wrodzone);
- Aktywny nowotwór, inny niż miejscowy rak skóry, w tym te wymagające leczenia, o ile terapia, która musi być podawana lub kontynuowana podczas trwania badania, nie należy do zabronionych leków w protokole;
- Zależność od urządzeń medycznych (np. stałe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych [niezwiązane z COVID-19]).

Z udziału w badaniu wykluczało pacjentów przebycie hospitalizacji w celu leczenia COVID-19 lub aktualna jej potrzeba bądź jej przewidywanie w okresie 48 godzin po randomizacji, a także jakkolwiek choroba współistniejąca wymagająca hospitalizacji i/lub operacji w okresie 7 dni przed włączeniem do badania lub która jest uznawana za zagrażającą życiu w okresie 30 dni przed włączeniem do badania. Chory nie mogli mieć także wcześniejszych epizodów zakażeń SARS-CoV-2, jak również aktywnej choroby wątroby w wywiadzie czy też prowadzonych dializ lub znanej, od umiarkowanej do ciężkiej niewydolności nerek. Kryterium wykluczenia stanowiło również rozpoznanie zakażenia wirusa HIV z wiremią > 400 kopii/ml bądź przyjmowanie zabronionej terapii celowanej na HIV, historia nadwrażliwości lub innych przeciwwskazań względem któregośkolwiek składnika analizowanej interwencji oraz inny stan medyczny lub psychiczny, w tym niedawny (w okresie ostatniego roku) lub aktywne myśli/zachowania samobójcze bądź nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych, które mogą zwiększać ryzyko udziału w badaniu lub czynić go niezdolnym do takiego uczestnictwa.

Biorąc pod uwagę zagadnienie stosowanego leczenia, z udziału w próbie wykluczano chorych, którzy otrzymują lub mogą otrzymywać jakiegokolwiek leki lub substancje, które są wysoce zależne od klirensu CYP3A4 i których wzrost stężenia w osoczu może być związany z poważnymi lub zagrażającymi życiu zdarzeniami podczas terapii lub w okresie 4 dni od ostatniej dawki NIR+RIT oraz pacjentów, którzy dostawali leki lub substancje, będące silnymi induktorami CYP3A4 w okresie 28 dni przed pierwszą dawką NIR/RIT, jak i podczas terapii. Pacjenci nie mogli także otrzymać lub planować otrzymania osocza ozdrowieńców, jak również jakiegokolwiek dawki szczepienia przeciw SARS-CoV-2. Niedopuszczalne było również podawanie jakiegokolwiek leku lub szczepionki w fazie badań w okresie 30 dni lub w trakcie 5

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

okresów ich półtrwania poprzedzających pierwszą dawkę interwencji stosowanych w próbie (w zależności od tego, co dłuższe). Kryterium wykluczającym były też nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych, co szczegółowo opisano poniżej, jak i ciąża i karmienie piersią.

Szczegółowo kluczowe kryteria włączenia i wyłączenia zastosowane w procesie kwalifikacji do badania EPIC-HR zestawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 12. Kryteria selekcji pacjentów do badania EPIC-HR.

Kryteria	Opis
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • Wiek ≥ 18 lat (lub minimalny wiek dorosłości przyjęty w danym kraju, jeśli > 18 lat) w czasie wizyty skryningowej • Kobiety z potencjałem rozrodczym mogły uczestniczyć w próbie – wymagano, aby płodni uczestnicy stosowali wysoko skuteczną metodę antykoncepcji • Potwierdzenie zakażenia SARS-CoV-2 za pomocą RT-PCR w dowolnej próbce, zebranej w okresie 5 dni przed randomizacją (preferowaną metodą potwierdzenia był analiza RT-PCR, ale wraz z rozwojem podejścia do tego zagadnienia, dopuszczano także inne testy molekularne lub antygenowe wykrywające RNA lub białko wirusowe; uczestnicy mogą być także zakwalifikowani do badania z uwagi na dodatni wynik szybkiego testu antygenowego na SARS-CoV-2 podczas wizyty skryningowej) • Wystąpienie objawów związanych z COVID-19 w okresie 5 dni przed randomizacją i co najmniej jednego specyficznego objawu COVID-19 w dniu randomizacji (kaszel, duszność lub trudności w oddychaniu, gorączka-udokumentowana temperatura >38 °C lub subiektywne objawy, np. uczucie gorączki, dreszcze lub drżenia, osłabienie [brak energii lub zmęczenie], bóle mięśni lub ciała, biegunka, nudności, wymioty, ból głowy, zapalenie gardła albo zatłoczony nos lub katar; objawy niespecyficzne to: uczucie gorączki, utrata węchu, utrata smaku) • ≥ 1 charakterystyczny lub podstawowy stan chorobowy związany ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na ciężką postać COVID-19, w tym: <ul style="list-style-type: none"> ○ Wiek ≥ 60 lat ○ BMI ≥ 25 kg/m² ○ Obecne palenie papierosów (w okresie ostatnich 30 dni) i wywiad obciążony paleniem co najmniej 100 papierosów w okresie całego życia ○ Choroba immunosupresyjna (np. przeszczepienie szpiku kostnego lub narządu bądź pierwotne niedobory odporności) lub długotrwałe stosowanie immunosupresantów: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kortykosteroidy w dawce równoważnej ≥ 20 mg prednizonu dziennie przez 14 następujących po sobie dni w okresie 30 dni przed włączeniem do próby ▪ Terapia biologiczna (np. infliksymab, ustekinumab), leki immunomodulujące (metotreksat, 6MP, azatiopryna) lub leczenie przeciwnowotworowe w okresie 90 dni przed włączeniem do badania ▪ Zakażenie wirusem HIV z liczbą komórek CD4 < 200 mm³ i wiremią mniejszą niż 400 kopii/ml ○ Przewlekła choroba płuc (w przypadku astmy wymóg przepisanej codziennej terapii) ○ Znana diagnoza nadciśnienia tętniczego ○ Choroby sercowo-naczyniowe, definiowane jako przebyte: zawał serca, udar, przemijający atak niedokrwienny, niewydolność serca, dławica piersiowa z przepisaniem nitrogliceryną, pomostowanie aortalno-wieńcowe, przeszłokórne interwencje wieńcowe, endarterektomia tętnicy szyjnej czy pomostowanie aorty ○ Cukrzyca typu 1 lub 2 ○ Przewlekła choroba nerek ○ Niedokrwistość sierpowatokrwinkowa ○ Zaburzenia neurorozwojowe (np. porażenie mózgowe, zespół Downa) lub inne stany, które powodują złożoność medyczną (<i>medical complexity</i>; np. genetyczne lub metaboliczne zespoły i ciężkie wady wrodzone)

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Kryteria	Opis
	<ul style="list-style-type: none"> o Aktywny nowotwór, inny niż zlokalizowany rak skóry, w tym te wymagające leczenia, o ile terapia, która musi być podawana lub kontynuowana podczas trwania badania, nie należy do zabronionych leków w protokole o Zależność od urządzeń medycznych (np. stałe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych [niezwiązane z COVID-19]) • Zdolność do podporządkowania się zaplanowanym wizytom, leczeniu, badaniom, modyfikacją trybu życia i innym procedurom badawczym • Wyrażenie świadomej zgody na udział w badaniu
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • Przebyta hospitalizacja w celu leczenia COVID-19 • Aktualna potrzeba hospitalizacji lub jej przewidywanie w okresie 48 godzin po randomizacji, zgodnie z opinią kliniczną badacza danego ośrodka • Wcześniejsze od aktualnego, epizody potwierdzonego zakażenia SARS-CoV-2, określone testem molekularnym (antygenowym lub wykorzystującym kwas nukleinowy) z dowolnie zebranej próbki • Aktywna choroba wątroby w wywiadzie (inna niż bezalkoholowe stłuszczenie wątroby), w tym przewlekłe lub aktywne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C, pierwotna marskość żółciowa wątroby, klasyfikacja B lub C w skali Child-Pugh lub ostra niewydolność wątroby • Dializy lub znana, umiarkowana do ciężkiej niewydolność nerek (tj. $< 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ w okresie 6 miesięcy przed wizytą skryningową, przy użyciu formuły CKD-EPI w oparciu o stężenie kreatyniny w osoczu) • Rozpoznane zakażenie wirusem HIV z wiremią > 400 kopii/ml lub przyjmowanie zabronionego leczenia celowanego na HIV (ze znanej historii medycznej w okresie 6 miesięcy przed skryningiem) • Podejrzewane lub potwierdzone współistniejące aktywne zakażenie ogólnoustrojowe inne niż COVID-19, które mogą wpływać na ocenę odpowiedzi na interwencję stosowaną w próbie • Jakakolwiek choroba współistniejąca wymagająca hospitalizacji i/lub operacji w okresie 7 dni przed włączeniem do badania lub która jest uznawana za zagrażającą życiu w okresie 30 dni przed włączeniem do badania, zgodnie z oceną badacza • Historia nadwrażliwości lub innych przeciwwskazań względem któregośkolwiek składnika analizowanej interwencji, zgodnie z oceną badacza • Inny stan medyczny lub psychiczny, w tym niedawny (w okresie ostatniego roku) lub aktywne myśli/zachowania samobójcze bądź nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych, które mogą zwiększać ryzyko udziału w badaniu lub czynić go niezdolnym do takiego uczestnictwa • Aktualne lub przewidywane stosowanie jakichkolwiek leków lub substancji, które są wysoce zależne od klirensu CYP3A4 i których wzrost stężenia w osoczu może być związany z poważnymi lub zagrażającymi życiu zdarzeniami podczas terapii lub w okresie 4 dni od ostatniej dawki NIR+RIT • Współtowarzyszące stosowanie leków lub substancji, które są silnymi induktorami CYP3A4 było zabronione w okresie 28 dni przed 1 dawką NIR/RIT i podczas okresu leczenia • Otrzymanie lub planowanie otrzymania osocza ozdrowieńca (osoby w fazie rekonwalescencji) • Otrzymanie lub planowanie otrzymania jakiegokolwiek dawki szczepienia przeciw SARS-CoV-2 przed wizytą w dniu 34 • Uczestnictwo w innym badaniu klinicznym z substancją lub urządzeniem w fazie badań, w tym leków dotyczących COVID-19, z długookresową obserwacją • Podanie jakiegokolwiek leku lub szczepionki w fazie badań w okresie 30 dni (lub zgodnie z lokalnymi wymogami) bądź w trakcie 5 okresów ich półtrwania poprzedzających pierwszą dawkę interwencji stosowanych w próbie (z zależności o tego, co dłuższe) • Wcześniejszy udział w prowadzonym badaniu lub innej próbie z wykorzystaniem NIR • Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych w okresie 6 miesięcy przed wizytą skryningową (w przypadku podejrzeń badacza, że uczestnik może mieć takie wyniki, testy potwierdzające należy wykonać podczas skryningu przed podaniem pierwszej dawki interwencji stosowanej w próbie): <ul style="list-style-type: none"> o AST lub ALT $\geq 2,5 \times \text{GGN}$ o Bilirubina całkowita $\geq 2 \times \text{GGN}$ ($\geq 3 \times \text{GGN}$ w przypadku zespołu Gilberta)

Kryteria	Opis
	<ul style="list-style-type: none"> o Bezwzględna liczba neutrofilii < 1000/m³ o GFR < 45 ml/min/1,73 m² podczas 6 miesięcy przed wizytą skryningową, przy użyciu formuły CKD-EPI w oparciu o stężenie kreatyniny w osoczu
	<ul style="list-style-type: none"> • Nasycenie tlenem < 92% w pomieszczeniu, uzyskane w stanie spoczynku w okresie 24 godzin przed randomizacją (w przypadku chorego, który otrzymuje regularnie przewleklą suplementację tlenem, saturacja powinna być mierzona w czasie ich standardowej suplementacji tlenem w domu) • Kobiety w ciąży lub karmiące piersią • Pracownicy placówki badawczej lub pracownicy firmy Pfizer bezpośrednio zaangażowani w prowadzenie badania, personel placówki nadzorowany w inny sposób przez badacza oraz ich rodziny

5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W badaniu *EPIC-HR* łącznie uwzględniono 2346 pacjentów (*Full Analysis Population*) – 1120 w grupie NIR+RIT+PBO i 1126 w grupie PBO. Autorzy podkreślili, że wyjściowe charakterystyki między grupami były podobne.

Mediana wieku w grupie NIR+RIT wyniosła 45 lat, a w placebo 46,5 lat. Stosunek płci w analizowanej próbie był bliski 1:1. Większość pacjentów stanowili chorzy rasy białej (71,5%). Przeważnie (66,3%) czas od wystąpienia pierwszego objawu był równy lub krótszy niż 3 dni. Leczenie COVID-19 przeciwciałami monoklonalnymi podano lub zaplanowano u 6,2% pacjentów w obu wyróżnionych grupach. Status serologiczny ujemny miało 47,0% chorych, a dodatni 51,2%. U 6,2% chorych w momencie randomizacji podano lub planowano podanie terapeutycznych przeciwciał monoklonalnych (ang. *monoclonal antibody*, mAb) stosowanych w leczeniu COVID-19. Mediana wirerii wynosiła 5,41 w grupie NIR+RIT+PBO i 5,30 w grupie kontrolnej, natomiast wiramię większą lub równą 10⁴ kopii/ml stwierdzono odpowiednio u 60,4% i 60,0% pacjentów. Pierwotnym wariantem SARS-CoV-2 w obu ramionach leczenia była Delta (98%), głównie kład 21J (na podstawie analizy *interim*) (*ChPL Paxlovid 2023*).

Szczegóły wyjściowej charakterystyki demograficznej i klinicznej grupy NIR+RIT i grupy kontrolnej zostały przedstawione tabelarycznie.

Tabela 13. Wyjściowa charakterystyka demograficzna i kliniczna pacjentów w badaniu *EPIC-HR* (*Full Analysis Population*).

Charakterystyka	NIR+RIT N = 1120	PBO N = 1126
Wiek, mediana (zakres) [lata]	45,00 (18,00-86,00)	46,50 (18,00-88,00)
Mężczyźni, n (%)	566 (50,5%)	582 (51,7%)
Biała	800 (71,4%)	807 (71,7%)

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Charakterystyka		NIR+RIT N = 1120	PBO N = 1126
Rasa (raportowana przez pacjenta), n (%)	Czarna	60 (5,4%)	50 (4,4%)
	Azjatycka	154 (13,8%)	161 (14,3%)
	Indianie amerykańscy lub rdzenni mieszkańcy Alaski	96 (8,6%)	95 (8,4%)
	Wielorasowość	1 (0,1%)	2 (0,2%)
	Brak danych	8 (0,7%)	9 (0,8%)
	Inna lub nieznana	1 (0,1%)	2 (0,2%)
Czas od wystąpienia pierwszego objawu	≤ 3 dni, n (%)	754 (67,3%)	735 (65,3%)
	> 3 dni, n (%)	366 (32,7%)	391 (34,7%)
	Średnia (SD)	2,93 (1,12)	2,99 (1,09)
	Mediana (zakres)	3,00 (0,00-7,00)	3,00 (0,00-9,00)
Leczenie COVID-19 przeciwciałami monoklonalnymi	Podane lub planowane	70 (6,2%)	70 (6,2%)
	Niepodane i nieplanowane	1050 (93,8%)	1056 (93,8%)
Status serologiczny	Ujemny	518 (46,2%)	537 (47,7%)
	Dodatni	581 (51,9%)	568 (50,4%)
Mediana wirerii (zakres) [\log_{10} kopii/ml]		5,41 (0,00-9,16)	5,30 (0,00-9,15)
Wirurgia $\geq 10^4$ kopii/ml, n (%)		677 (60,4%)	676 (60,0%)

5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

Interwencję ocenianą w badaniu *EPIC-HR* stanowił nirmatrelwir z rytonawirem lub placebo, podawane do terapii standardowej (SoC) co 12 godzin przez 5 dni (łącznie 10 dawek). NIR i dopasowane do niego placebo było produkowane przez firmę Pfizer, tabletki rytonawiru przez Hetero Labs, a zaślepienie z użyciem tabletek zostało przeprowadzone poprzez ich zamknięcie w kapsułkach. Nirmatrelwir stosowano w dawce 300 mg/dzień, a rytonawir w dawce 100 mg/dzień.

Konieczność trwałego przerwania terapii zachodziła w przypadku: wystąpienia AEs w ≥ 3 stopniu ciężkości, które zostało uznane przez badacza za związane z leczeniem, stwierdzenia ciężkiego (*serious*) zdarzenia niepożądane uznanego przez badacza za związane z leczeniem, konieczności zastosowania leków zabronionych, zgonu, ciąży, zakończenia badania przez sponsora, wycofania zgody przez uczestnika lub opuszczenia > 2 dawek analizowanej interwencji.

Dane te podsumowuje kolejna tabela.

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Tabela 14. Podsumowanie schematów terapii stosowanych w badaniu EPIC-HR.

EPIC-HR	
Interwencja	Nirmatrelwir w dawce 300 mg/dzień + rytonawir w dawce 100 mg/dzień, podawane co 12 godzin przez 5 dni (łącznie 10 dawek), modyfikacja dawki nie była dozwolona
Grupa kontrolna	PBO, podawane co 12 godzin przez 5 dni (łącznie 10 dawek)

W obrębie SoC pacjenci mogli stosować dowolne leczenie dodatkowe, które nie zostało wskazane jako zakazane protokołem badania (w tym wymienione w kryteriach wykluczających udział chorych w badaniu). Po dopuszczeniu w ramach procedury dopuszczenia leku do obrotu w sytuacji wyjątkowej (EUA) do stosowania na terenie Stanów Zjednoczonych leków z grupy przeciwciał monoklonalnych również one mogły być stosowane w ramach SoC. [REDACTED]

W ramach SoC pacjenci stosowali leki z różnych grup, co podsumowano w tabeli poniżej. Należy zwrócić uwagę, że wskazane grupy leków nie reprezentują wyłącznie terapii uznawanych za leczenie objawowe COVID-19, ale również leki stosowane z innych przyczyn np. z uwagi na występujące w ocenianej grupie chorych schorzenia współistniejące.

Tabela 15. [REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

5.4 Skuteczność kliniczna

5.4.1 Hospitalizacje z powodu COVID-19 lub zgon bez względu na przyczynę w okresie 28 dni

W poniższej tabeli zebrano informacje na temat częstości hospitalizacji z powodu COVID-19 lub zgonu z jakiegokolwiek powodu do 28 dnia badania. Dane zaprezentowano w publikacji *Hammond 2022*, analizę przeprowadzono w zmodyfikowanej populacji ITT (mITT), obejmującej pacjentów, u których leczenie zostało rozpoczęte w ciągu ≤ 3 dni od wystąpienia objawów i żaden z nich na początku badania nie przyjmował ani nie spodziewano się, że będzie przyjmował terapeutyczne przeciwciała monoklonalne (ang. *monoclonal antibody*, mAb) stosowane w leczeniu COVID-19 (główny punkt końcowy). Drugorzędowym kluczowym punktem końcowym była ocena w populacji mITT1, obejmującej chorych, u których leczenie zostało rozpoczęte w ciągu ≤ 5 dni od wystąpienia objawów i żaden z nich na początku badania nie przyjmował ani nie spodziewano się, że będzie przyjmował terapeutyczne mAb stosowane w leczeniu COVID-19. W ramach analizy dodatkowej przeprowadzono ocenę w populacji mITT2, czyli pacjentów, u których leczenie zostało rozpoczęte w ciągu ≤ 5 dni od wystąpienia objawów, włączając chorych, którzy na początku badania przyjmowali lub spodziewano się, że będą przyjmowali terapeutyczne mAb stosowane w leczeniu COVID-19 (6,2%). Analizę przeprowadzono metodą Kaplana-Meiera, by uwzględnić wszystkich pacjentów, także tych wyłączonych przedwcześnie z badania lub utraconych z obserwacji. Ocenę tego punktu końcowego przeprowadzono sekwencyjnie, najpierw jako głównego punktu końcowego, następnie po wykazaniu istotności jako kluczowy drugorzędowy punkt końcowy i następnie inne drugorzędowe punkty końcowe.

Autorzy zaplanowali także analizę wstępną (*interim*) po zakończeniu oceny w dniu 28 około 45% zaplanowanej populacji. W tej ocenie w populacji mITT obejmującej łącznie 774 chorych istotnie mniej pacjentów w grupie NIR+RIT wymagało hospitalizacji z powodu COVID-19 lub zmarło w okresie 28 dni (3/389 [0,77%], 0 zgonów) w porównaniu do grupy placebo (27/385 [7,01%], 7 zgonów), bezwzględna różnica ryzyka -6,32 p.p. (95% CI: -9,04; -3,59); $p < 0,001$; RRR = 89,1%.

Tabela 16. Hospitalizacja z powodu COVID-19 lub zgon bez względu na przyczynę w okresie 28 dni; NIR+RIT vs PBO; badanie EPIC-HR.

Punkt końcowy	Średni okres obserwacji [dni], NIR+RIT vs PBO	NIR+RIT		PBO		RR (95% CI)*	RD [SE] (95% CI) {p,p}*
		n (%)	Skumulowane prawdopodobieństwo [%] (95% CI)	n (%)	Skumulowane prawdopodobieństwo [%] (95% CI)		
Rozpoczęcie leczenia w okresie ≤ 3 dni od wystąpienia objawów, brak mAb (populacja mITT; N = 697 vs 682)							
Hospitalizacja z powodu COVID-19 lub zgon bez względu na przyczynę w okresie 28 dni (główny punkt końcowy)		5 (0,72%)	0,72 (0,30; 1,73)	44 (6,45%)	6,53 (4,90; 8,68)	0,10 (0,04; 0,27) p < 0,0001; RRR = 88,9%^	-5,81 [1,01] (-7,78;-3,84), p < 0,001^; NNT = 18 (14; 27), p < 0,0001
Hospitalizacja z powodu COVID-19	27,45 vs 27,25	5 (0,72%)	bd.	44 (6,45%)	bd.	0,10 (0,04; 0,27) p < 0,0001, RRR = 88,9%	-5,73 (-7,68;-3,79); NNT = 18 (14; 27), p < 0,0001
Zgon bez względu na przyczynę w okresie 28 dni		0 (0%)	bd.	9 (1,32%)	bd.	0,05 (0,00; 0,87) p = 0,0402; RRR = 94,8%	-1,32 (-2,22;-0,42); NNT = 76 (46; 239), p = 0,0041
Rozpoczęcie leczenia w okresie ≤ 5 dni od wystąpienia objawów, brak mAb (populacja mITT1; N = 1039 vs 1046)							
Dane z publikacji Hammond 2022							
Hospitalizacja z powodu COVID-19 lub zgon bez względu na przyczynę w okresie 28 dni (drugorzędowa kluczowa analiza)#		8 (0,770%)	0,78 (0,39; 1,56)	66 (6,310%)	6,40 (5,06; 8,08)	0,12 (0,06; 0,24) p < 0,0001; RRR = 87,8%^	-5,619 [0,81] (-7,207;-4,031) p < 0,001^; NNT = 19 (15; 26), p < 0,0001
Hospitalizacja z powodu COVID-19***#	27,20 vs 27,05	8 (0,77%)	bd.	65 (6,21%)	bd.	0,12 (0,06; 0,25) p < 0,0001; RRR = 87,6%	-5,44 (-7,00;-3,89); NNT = 19 (15; 26), p < 0,0001
Zgon bez względu na przyczynę w okresie 28 dni		0 (0%)	bd.	12 (1,15%)	bd.	0,04 (0,00; 0,67) p = 0,0255; RRR = 96,0%	-1,15 (-1,82;-0,48); NNT = 88 (55; 211), p = 0,0008
Dane z doniesienia konferencyjnego Hammond 2022b							
Zgon bez względu na przyczynę w okresie do 24 tygodnia	bd.	0 (0%)	bd.	15 (1,4%)	bd.	0,03 (0,00; 0,54) p = 0,0170; RRR = 100%, p < 0,0001	-0,01 (-0,02;-0,01); NNT = 70 (46; 145), p = 0,0002
Rozpoczęcie leczenia w okresie ≤ 5 dni od wystąpienia objawów (populacja mITT2; N = 1109 vs 1115)							

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Punkt końcowy	Średni okres obserwacji [dni], NIR+RIT vs PBO	NIR+RIT		PBO		RR (95% CI)*	RD [SE] (95% CI) {p.p}*
		n (%)	Skumulowane prawdopodobieństwo [%] (95% CI)	n (%)	Skumulowane prawdopodobieństwo [%] (95% CI)		
Hospitalizacja z powodu COVID-19 lub zgon bez względu na przyczynę w okresie 28 dni (drugorzędowy punkt końcowy)	27,216 vs 27,083	9 (0,812%)	0,822 (0,429; 1,574)	68 (6,099%)	6,185 (4,909; 7,779)	0,13 (0,07; 0,27) p < 0,0001; RRR = 86,7%	-5,363 [0,776] (-6,884; -3,842) p < 0,0001 [^] ; NNT = 19 (15; 27), p < 0,0001
Hospitalizacja z powodu COVID-19		9 (0,812%)	bd.	67 (6,009%)	bd.	0,14 (0,07; 0,27) p < 0,0001; RRR = 86,5%	-0,05 (-0,07; -0,04); NNT = 20 (15; 27), p < 0,0001
Zgon bez względu na przyczynę w okresie 28 dni		0 (0%)	bd.	12 (1,076%)	bd.	0,04 (0,00; 0,68) p = 0,0258; RRR = 96,0%	-0,01 (-0,02; 0,00); NNT = 93 (59; 225), p = 0,0008

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** w doniesieniu konferencyjnym *Hammond 2022b* podano, że średnia (SD)/mediana (zakres) hospitalizacji z powodu COVID-19 wyniosły odpowiednio 9,63 (4,07)/9,00 (5,00-16,00) dni i 11,23 (8,95)/9,00 (2,00-57,00) dni – MD (95% CI) przez autorów raportu wyniosła -1,6 (-5,16; 1,96), p = 0,3787; dodatkowo w prezentacji do wspomnianego doniesienia podano, że średnia liczba dni/100 pacjentolat wyniosła odpowiednio 8,2 vs 73,3 i różnice te były znamienne: p < 0,0001, RRR = 88,8%; ponadto autorzy podali, że wśród hospitalizowanych pacjentów ze znanym statusem wypisu, z grupy NIR+RIT wypisano do domu 100% chorych, a z grupy PBO 52,9% pacjentów;

w prezentacji do doniesienia konferencyjnego *Hammond 2022b* podano następujące dane (NIR+RIT vs PBO) dla hospitalizacji z powodu COVID-19 lub zgonu bez względu na przyczynę w okresie 28 dni: odpowiednio 9 (0,87%), skumulowane prawdopodobieństwo = 0,88 (95% CI: 0,46; 1,68) vs 66 (6,31%), skumulowane prawdopodobieństwo = 6,40 (95% CI: 5,06; 8,08) i RD = -5,52 (SE: 0,82); a dla hospitalizacji z powodu COVID-19: odpowiednio 9 (0,87%) vs 65 (6,21%), RRR = 86,1%; za główne uznano jednak wartości przedstawione w głównej publikacji do badania *EPIC-HR Hammond 2022*;

[^] dane z publikacji *Hammond 2022*; autorzy przedstawili odsetki pacjentów oszacowane metodą Kaplan-Meiera, celem uwzględniania pacjentów przedwcześnie kończących badanie lub utraconych z obserwacji;

^{^^} w publikacji podano wartość p < 0,001.

W ramach analizy końcowej głównego punktu końcowego w populacji mITT, czyli chorych, u których leczenie zostało rozpoczęte w ciągu ≤ 3 dni od wystąpienia objawów i żaden z nich na początku badania nie przyjmował ani nie spodziewano się, że będzie przyjmował terapeutyczne mAb stosowane w leczeniu COVID-19 (1379/2246 [61,4%]; 697 vs 682) w grupie NIR+RIT u 5 chorych (0,72%) wystąpiła hospitalizacja z powodu COVID-19 lub zgon bez względu na przyczynę w okresie 28 dni, natomiast w grupie placebo u 44 pacjentów (6,45%). Oszacowane w analizie Kaplan-Meiera prawdopodobieństwa wyniosły odpowiednio 0,72% vs 6,53%, co odpowiada bezwzględnemu zmniejszeniu ryzyka o 5,81 p.p. (95% CI: 3,84; 7,78), p < 0,001 oraz względnemu zmniejszeniu ryzyka o 88,9% (RR = 0,10 [95% CI: 0,04; 0,27], NNT = 18 [95% CI: 14; 27]). Podobną, zmienną wartość redukcji ryzyka odnotowano także dla analizy hospitalizacji z powodu COVID-19 (RRR = 88,9%, p < 0,0001). W grupie placebo odnotowano 9 zgonów

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

(1,32%) i żadnego w NIR+RIT, różnice istotne statystycznie: RR = 0,05 (95% CI: 0,00; 0,87); p = 0,0402; NNT = 76 (95% CI: 46; 239).

Ponieważ wyniki analizy głównego punktu końcowego były znamienne statystycznie, przeprowadzono ocenę drugorzędowego kluczowego punktu końcowego w populacji mITT1, czyli pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie w ciągu ≤ 5 dni od wystąpienia objawów i żaden z nich na początku badania nie przyjmował ani nie spodziewano się, że będzie przyjmował terapeutyczne mAb stosowane w leczeniu COVID-19 (2085/2246 [92,8%]; 1039 vs 1046). W grupie NIR+RIT odnotowano 8 (0,77%) hospitalizacji z powodu COVID-19 lub zgonów bez względu na przyczynę, a w placebo – 66 (6,31%). Oszacowane w analizie Kaplan-Meiera prawdopodobieństwa wyniosły odpowiednio 0,78% vs 6,40%, co odpowiada bezwzględnemu zmniejszeniu ryzyka o 5,62 p.p. (95% CI: 4,03; 7,21), p < 0,001 oraz względnemu zmniejszeniu ryzyka o 87,8% (RR = 0,12 [95% CI: 0,06; 0,24], p < 0,0001, NNT = 19 [95% CI: 15; 26]). Podobną, znamiennej wartość redukcji ryzyka odnotowano także dla oceny hospitalizacji z powodu COVID-19 (RRR = 87,6%, p < 0,0001). W grupie placebo odnotowano 12 zgonów (1,15%) i żadnego w NIR+RIT, różnice są istotne statystycznie: RR = 0,04 (95% CI: 0,00; 0,67), p = 0,0255, NNT = 88 (95% CI: 55; 211).

Podobne wyniki odnotowano także w ramach oceny drugorzędowego punktu końcowego w populacji mITT2, odpowiadającej populacji rejestracyjnej, czyli chorych, u których leczenie zostało rozpoczęte w ciągu ≤ 5 dni od wystąpienia objawów (uwzględniającej zatem małą podgrupę 139 [6,25%] pacjentów, którzy w momencie randomizacji zostali poddani lub spodziewano się, że zostaną poddani leczeniu terapeutycznymi mAb, stosowanymi w leczeniu COVID-19 [uczestników tych wykluczono z analiz mITT i mITT1]) (2224/2246 [99,0%]; 1109 vs 1115). W grupie NIR+RIT u 9 chorych (0,81%) wystąpiła hospitalizacja z powodu COVID-19 lub zgon bez względu na przyczynę w okresie 28 dni, natomiast w grupie placebo u 68 pacjentów (6,10%). Oszacowane w analizie Kaplan-Meiera prawdopodobieństwa wyniosły odpowiednio 0,82% vs 6,19%, co odpowiada bezwzględnemu zmniejszeniu ryzyka o 5,36 p.p. (95% CI: 3,84; 6,88), p < 0,0001 oraz względnemu zmniejszeniu ryzyka o 86,7% (RR = 0,13 [95% CI: 0,07; 0,27], NNT = 19 [95% CI: 15; 27]). Podobną, znamiennej wartość redukcji ryzyka odnotowano także dla analizy hospitalizacji z powodu COVID-19 (RRR = 86,5%, p < 0,0001). W grupie placebo odnotowano 12 zgonów (1,08%) i żadnego w NIR+RIT, różnice są istotne statystycznie: RR = 0,04 (95% CI: 0,00; 0,68); p = 0,0258; NNT = 93 (95% CI: 59; 225).

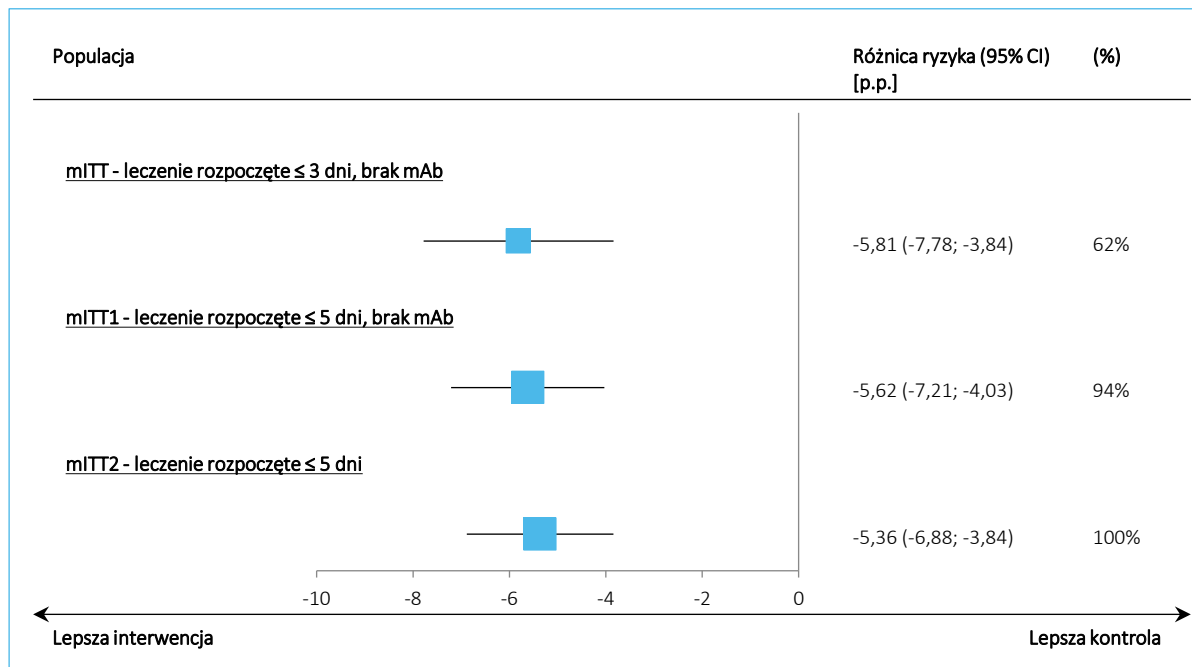
Dodatkowo w doniesieniu konferencyjnym *Hammond 2022b* wykazano istotną wartość redukcji ryzyka dla zgonów bez względu na przyczynę w okresie do 24 tygodnia (RRR = 100%, p < 0,0001).

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Na poniższym wykresie zestawiono wyniki głównego punktu końcowego (populacja mITT), drugorzędowego kluczowego punktu końcowego (populacja mITT1) oraz drugorzędowego punktu końcowego (populacja mITT2), która odpowiada populacji rejestracyjnej (wyniki przedstawiono jako bezwzględne zmniejszenie ryzyka wyrażone w punktach procentowych).

Wykres 3. Hospitalizacje z powodu COVID-19 lub zgon bez względu na przyczynę w okresie 28 dni – podsumowanie wyników głównego punktu końcowego (populacja mITT), drugorzędowego kluczowego punktu końcowego (populacja mITT1) oraz drugorzędowego punktu końcowego (populacja mITT2 – populacja rejestracyjna); badanie EPIC-HR.



5.4.1.1 Hospitalizacje z powodu COVID-19 lub zgon bez względu na przyczynę w okresie 28 dni – analiza w podgrupach (populacja mITT1)

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki oceny częstości hospitalizacji z powodu COVID-19 lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w okresie 28 dni w wyróżnionych podgrupach w populacji mITT1 (leczenie zostało rozpoczęte ≤ 5 dni od wystąpienia objawów i żaden z pacjentów na początku badania nie przyjmował ani nie spodziewano się, że będzie przyjmował terapeutyczne mAb w leczeniu COVID-19).

W analizowanych podgrupach, w tym wyróżnionych ze względu na płeć, wiek, liczbę chorób towarzyszących, czy wartość BMI, wielkość i kierunek efektu był zgodny z obserwowanym w populacji ogólnej badania. W większości przypadków wyniki były istotne statystycznie, utrata znamienności była obserwowana w mniejszych liczebnie podgrupach o niższej mocy statystycznej. Co ważne, wyjściowo seropozytywność stwierdzono u 1068/2085 (51,2%) chorych (obecność przeciwciał przeciw białku S wirusa [obecnych po przechorowaniu lub szczepieniu] lub N [obecność po przechorowaniu]), niemniej odnotowane wyniki wskazywały na spójną i znamienne, o około 88% redukcję ryzyka hospitalizacji z powodu COVID-19 lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w okresie 28 dni dla porównania NIR+RIT vs PBO, zarówno u osób serodatnych (RR = 0,12 [95% CI: 0,02; 0,97]), jak i seroujemnych (RR = 0,13 [95% CI: 0,06;

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

0,27]). Autorzy podali wyniki także dla małej podgrupy 6,2% pacjentów, którzy w okresie randomizacji zostali poddani lub spodziewano się, że zostaną poddani leczeniu terapeutycznymi mAb, stosowanymi w leczeniu COVID-19 (uczestników tych wykluczono z analiz mITT i mITT1), ale różnice nie przekroczyły progu znaczenia statystycznego: 1/70 (1,43%) vs 2/69 (2,90%), RD = -1,51 (95% CI: -6,40; 3,37).

Tabela 17. Hospitalizacje z powodu COVID-19 lub zgon bez względu na przyczynę w okresie 28 dni, populacja mITT1 – analiza w podgrupach; NIR+RIT vs PBO; badanie EPIC-HR.

Populacja	NIR+RIT, n/N	PBO, n/N	RR (95% CI), p, NNT (95% CI)*	Różnica ryzyka (95% CI) [p.p.]
Ogółem (mITT1)	8/1039 (0,770%)	66/1046 (6,310%)	0,12 (0,06; 0,25), p < 0,0001, NNT = 19 (15; 26)	-5,619 (-7,207;-4,031)
Wiek				
< 65 lat	7/908 (0,771%)	46/909 (5,061%)	0,15 (0,07; 0,34), p < 0,0001, NNT = 24 (18; 37)	-4,351 (-5,907;-2,795)
≥ 65 lat	1/131 (0,763%)	20/137 (14,599%)	0,05 (0,01; 0,38), p = 0,0037, NNT = 8 (6; 13)	-13,933 (-20,066;-7,800)
Płeć				
Mężczyźni	4/520 (0,769%)	41/540 (7,593%)	0,10 (0,04; 0,28), p < 0,0001, NNT = 15 (11; 23)	-6,926 (-9,317;-4,534)
Kobiety	4/519 (0,771%)	25/506 (4,941%)	0,16 (0,05; 0,45), p = 0,0005, NNT = 24 (17; 47)	-4,226 (-6,286;-2,167)
Rasa				
Biała	8/738 (1,084%)	52/748 (6,952%)	0,16 (0,07; 0,33), p < 0,0001, NNT = 18 (13; 26)	-5,943 (-7,938;-3,947)
Czarna lub Afroamerykanie	0/50 (0%)	1/44 (2,273%)	0,29 (0,01; 7,04), p = 0,4500	-2,273 (-6,676; 2,131)
Azjatycka	0/146 (0%)	7/150 (4,667%)	0,07 (0,00; 1,19), p = 0,0655	-4,709 (-8,115;-1,303)
Inne	0/105 (0%)	6/104 (5,769%)	0,08 (0,00; 1,34), p = 0,0781	-5,946 (-10,562;-1,330)
BMI (kg/m²)				
< 25	1/209 (0,478%)	9/207 (4,348%)	0,11 (0,01; 0,86), p = 0,0355, NNT = 26 (15; 107)	-3,882 (-6,826;-0,937)
≥ 25 do < 30	3/458 (0,655%)	28/466 (6,009%)	0,11 (0,03; 0,36), p = 0,0002, NNT = 19 (14; 33)	-5,436 (-7,747;-3,126)

**Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)**

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Populacja	NIR+RIT, n/N	PBO, n/N	RR (95% CI), p, NNT (95% CI)*	Różnica ryzyka (95% CI) [p.p.]
≥ 30	4/371 (1,078%)	29/373 (7,775%)	0,14 (0,05; 0,39), p = 0,0002, NNT = 15 (11; 27)	-6,847 (-9,823;-3,871)
Wiremia (kopii/ml)				
< 10 ⁴	1/382 (0,262%)	3/387 (0,775%)	0,34 (0,04; 3,23), p = 0,3462	-0,514 (-1,528; 0,500)
≥ 10 ⁴	7/628 (1,115%)	60/632 (9,494%)	0,12 (0,05; 0,25), p < 0,0001, NNT = 12 (10; 17)	-8,543 (-11,018;-6,069)
< 10 ⁷	6/734 (0,817%)	36/762 (4,724%)	0,17 (0,07; 0,41), p < 0,0001, NNT = 26 (19; 45)	-3,950 (-5,607;-2,292)
≥ 10 ⁷	2/276 (0,725%)	27/257 (10,506%)	0,07 (0,02; 0,29), p = 0,0002, NNT = 11 (8; 17)	-9,929 (-13,877;-5,981)
Wyjściowy status serologiczny				
Ujemny	7/487 (1,437%)	58/505 (11,485%)	0,13 (0,06; 0,27), p < 0,0001, NNT = 10 (8; 15)	-10,247 (-13,279;-7,214)
Dodatni	1/540 (0,185%)	8/528 (1,515%)	0,12 (0,02; 0,97), p = 0,0471, NNT = 76 (42; 442)	-1,337 (-2,445;-0,229)
Liczba chorób współtowarzyszących				
0-1	4/829 (0,483%)	43/832 (5,168%)	0,09 (0,03; 0,26), p < 0,0001, NNT = 22 (16; 33)	-4,763 (-6,365;-3,160)
2-3	4/206 (1,942%)	23/211 (10,900%)	0,18 (0,06; 0,51), p = 0,0012, NNT = 12 (8; 23)	-8,958 (-13,592;-4,323)
≥ 4	0/4 (0%)	0/3 (0%)	-	-
Palenie papierosów				
Tak	4/405 (0,988%)	17/424 (4,009%)	0,25 (0,08; 0,73), p = 0,0110, NNT = 34 (20; 109)	-3,045 (-5,164;-0,926)
Nie	4/632 (0,633%)	49/622 (7,878%)	0,08 (0,03; 0,22), p < 0,0001, NNT = 14 (11; 20)	-7,380 (-9,627;-5,134)
Cukrzyca				
Tak	2/125 (1,600%)	9/127 (7,087%)	0,23 (0,05; 1,02) p = 0,0537	-5,512 (-10,510;-0,515)
Nie	6/913 (0,657%)	57/919 (6,202%)	0,11 (0,05; 0,24), p < 0,0001, NNT = 19 (14; 26)	-5,634 (-7,305;-3,963)

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Populacja	NIR+RIT, n/N	PBO, n/N	RR (95% CI), p, NNT (95% CI)*	Różnica ryzyka (95% CI) [p.p.]
Immunosupresja				
Tak	0/6 (0%)	0/6 (0%)	-	-
Nie	8/1032 (0,775%)	66/1040 (6,346%)	0,12 (0,06; 0,25), p < 0,0001, NNT = 18 (14; 26)	-5,651 (-7,249; 0,)
Przewlekła choroba płuc				
Tak	0/58 (0%)	2/34 (5,882%)	0,12 (0,01; 2,40) p = 0,1648	-5,974 (-14,006; 2,057)
Nie	8/980 (0,816%)	64/1012 (6,324%)	0,13 (0,06; 0,27), p < 0,0001, NNT = 19 (15; 26)	-5,585 (-7,209;-3,961)
Nadciśnienie tętnicze				
Tak	5/338 (1,479%)	42/351 (11,966%)	0,12 (0,05; 0,31), p < 0,0001, NNT = 10 (8; 15)	-10,614 (-14,294;-6,935)
Nie	3/700 (0,429%)	24/695 (3,453%)	0,12 (0,04; 0,41), p = 0,0006, NNT = 34 (23; 64)	-3,066 (-4,526;-1,605)
Choroba sercowo-naczyniowa				
Tak	0/39 (0%)	11/46 (23,913%)	0,05 (0,00; 0,84), p = 0,0373, NNT = 5 (3; 9)	-23,913 (-36,240;-11,586)
Nie	8/999 (0,801%)	55/1000 (5,500%)	0,15 (0,07; 0,30), p < 0,0001, NNT = 22 (17; 32)	-4,770 (-6,309;-3,231)
Przewlekła choroba nerek				
Tak	0/6 (0%)	0/7 (0%)	-	-
Nie	8/1032 (0,775%)	66/1039 (6,352%)	0,12 (0,06; 0,25), p < 0,0001, NNT = 18 (14; 25)	-5,658 (-7,257;-4,059)
Zależność od urządzeń medycznych				
Tak	0/3 (0%)	0/1 (0%)	-	-
Nie	8/1025 (0,780%)	65/1037 (6,268%)	0,12 (0,06; 0,26), p < 0,0001, NNT = 19 (15; 26)	-5,557 (-7,148;-3,966)
Zakażenie HIV				
Tak	0/0 (0%)	0/1 (0%)	-	-
Nie	8/1038 (0,771%)	66/1044 (6,322%)	0,12 (0,06; 0,25), p < 0,0001, NNT = 19 (15; 26)	-5,631 (-7,222;-4,039)

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

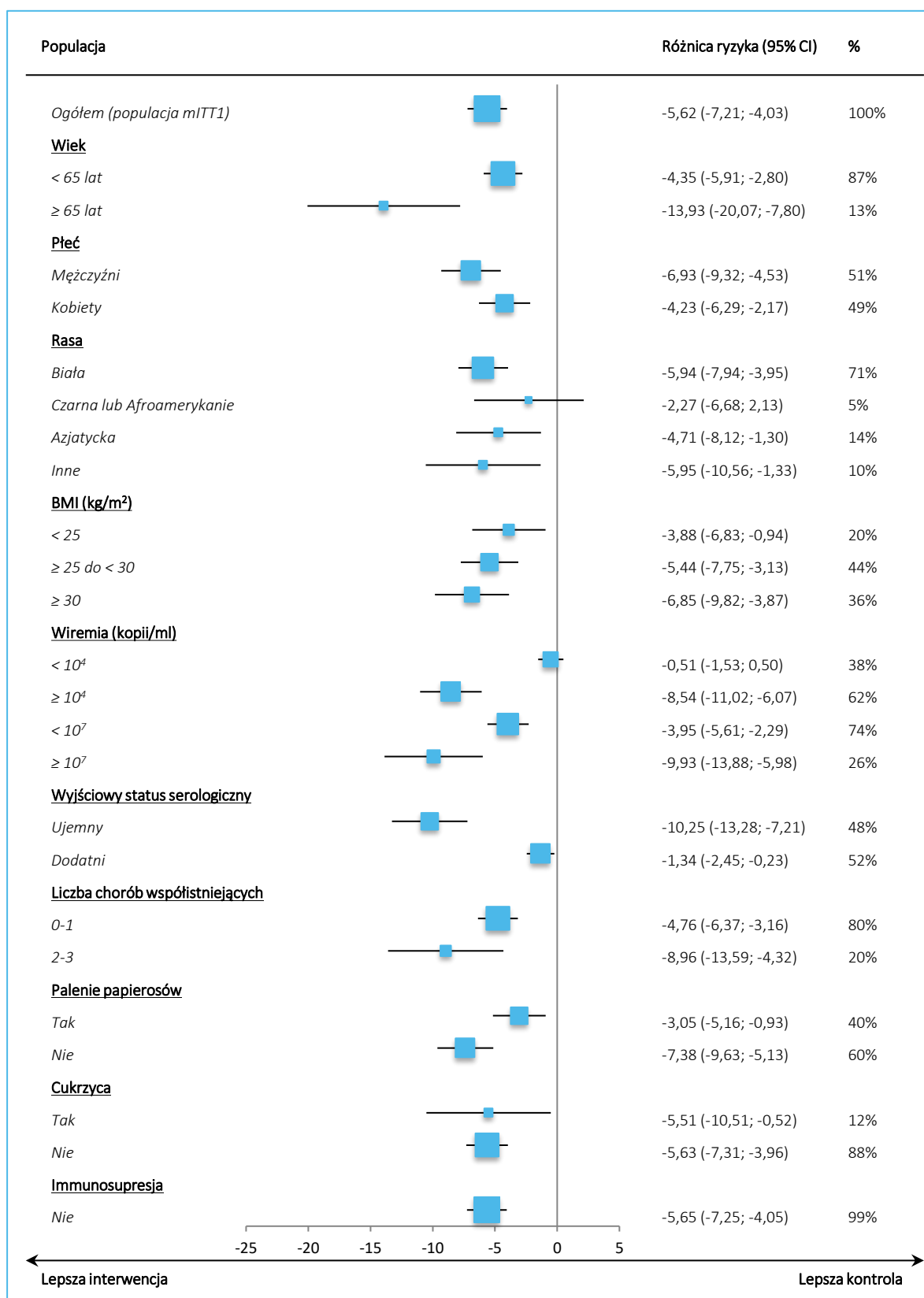
w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Populacja	NIR+RIT, n/N	PBO, n/N	RR (95% CI), p, NNT (95% CI)*	Różnica ryzyka (95% CI) [p.p.]
Anemia sierpowata				
Nie	8/1038 (0,771%)	66/1046 (6,310%)	0,12 (0,06; 0,25), p < 0,0001, NNT = 19 (15; 26)	-5,618 (-7,207;-4,030)
Choroby neurorozwojowe				
Tak	0/1 (0%)	0/1 (0%)	-	-
Nie	8/1037 (0,771%)	66/1045 (6,316%)	0,12 (0,06; 0,25), p < 0,0001, NNT = 19 (15; 26)	-5,624 (-7,214;-4,034)
Nowotwór				
Tak	0/5 (0%)	0/6 (0%)	-	-
Nie	8/1033 (0,774%)	66/1040 (6,346%)	0,12 (0,06; 0,25), p < 0,0001, NNT = 18 (14; 26)	-5,652 (-7,250;-4,055)
Czas od momentu wystąpienia objawów				
≤ 3 dni	5/697 (0,717%)	44/682 (6,451%)	0,11 (0,04; 0,28), p < 0,0001, NNT = 18 (14; 27)	-5,81 (-7,78;-3,84)
> 3 dni	3/342 (0,877%)	22/364 (6,044%)	0,15 (0,04; 0,48), p = 0,0016, NNT = 20 (13; 40)	-5,23 (-7,91;-2,55)
Otrzymanie lub planowane podanie terapii monoklonalnymi przeciwciałami w leczeniu COVID-19				
Tak	1/70 (1,429%)	2/69 (2,899%)	0,49 (0,05; 5,31) p = 0,5597	-1,51 (-6,40; 3,37)
Nie	8/1039 (0,770%)	66/1046 (6,310%)	0,12 (0,06; 0,25), p < 0,0001, NNT = 19 (15; 26)	-5,62 (-7,21;-4,03)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Wyniki analizy w podgrupach zaprezentowano także graficznie na poniższym wykresie.

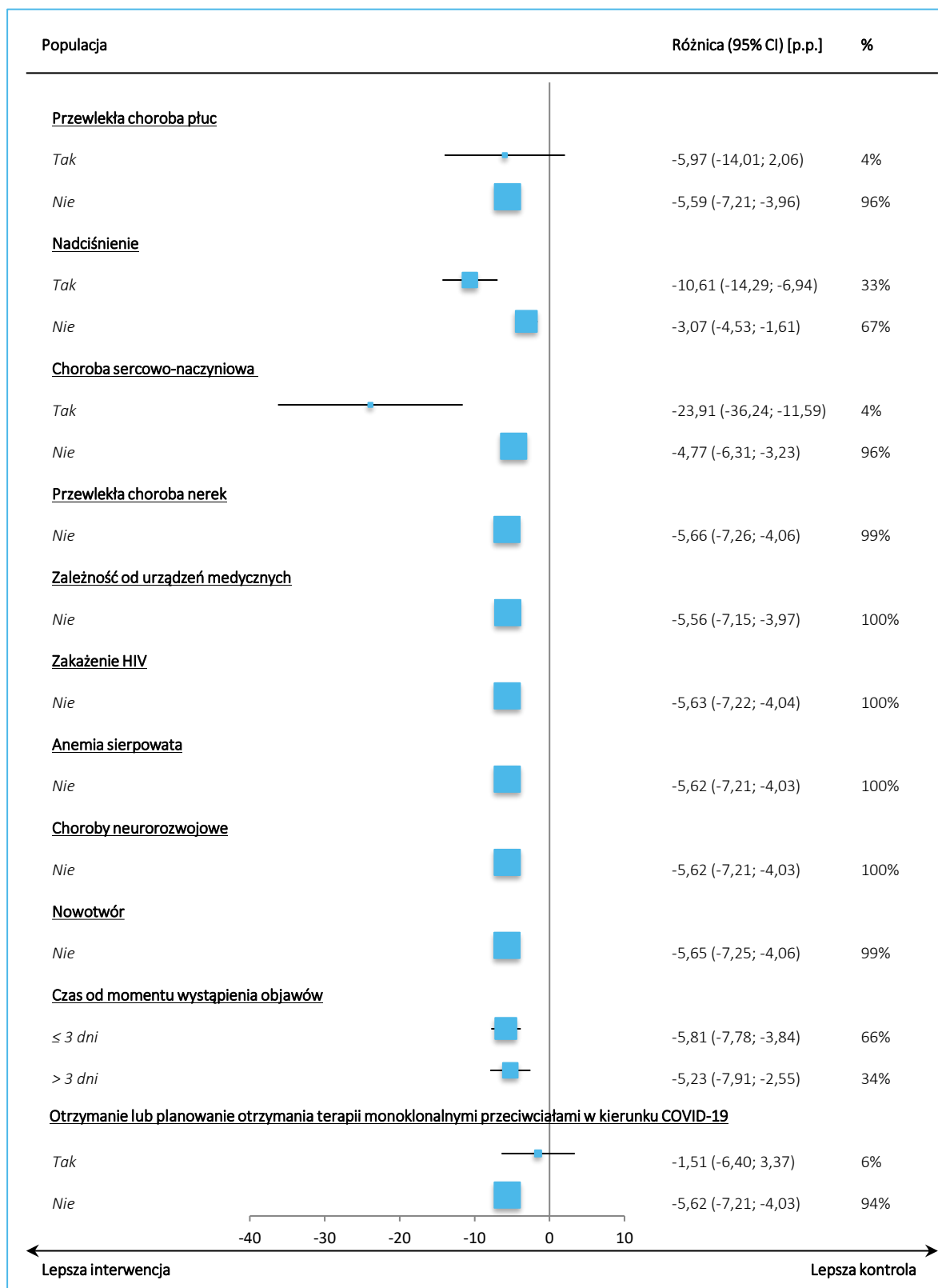
Wykres 4. Hospitalizacje z powodu COVID-19 lub zgon bez względu na przyczynę w okresie 28 dni, populacja mITT1 – analiza w podgrupach, część I; NIR+RIT vs PBO; badanie EPIC-HR.



Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Wykres 5. Hospitalizacje z powodu COVID-19 lub zgon bez względu na przyczynę w okresie 28 dni, rozpoczęcie leczenia w okresie ≤ 5 dni od wystąpienia objawów – analiza w podgrupach, część II; NIR+RIT vs PBO; badanie EPIC-HR.



Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

5.4.1.2 Szczegółowy opis hospitalizacji z powodu COVID-19

W doniesieniu konferencyjnym *Hammond 2022b* i prezentacji do niego zaprezentowano informacje na temat szczegółów hospitalizacji z powodu COVID-19, w tym długości jej trwania oraz częstości przyjęć na oddział intensywnej terapii i stosowania wentylacji mechanicznej, jak i tlenoterapii.

Dane te zebrano w tabeli zamieszczonej poniżej – ponieważ część danych różniła się między treścią doniesienia, a informacjami zamieszczonymi w prezentacji, za główne uznano dokładniejsze dane z treści abstraktu, a informacje z prezentacji przedstawiono jedynie w celach informacyjnych.

Tabela 18. Szczegółowy opis hospitalizacji z powodu COVID-19; NIR+RIT vs PBO; badanie *EPIC-HR* (*Hammond 2022b*).

Punkt końcowy	Średni okres obserwacji [dni], NIR+RIT vs PBO	NIR+RIT		PBO		RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*	MD (95% CI), p*
		n (%)	średnia (SD)/mediana (zakres) czasu trwania [dni]	n (%)	średnia (SD)/mediana (zakres) czasu trwania [dni]			
Rozpoczęcie leczenia w okresie ≤ 5 dni od wystąpienia objawów, brak mAb (populacja mITT1; N = 1039 vs 1046)								
Przyjęcie na oddział intensywnej terapii		0 (0%)	0/0	9 (0,9%)	1,45 (4,24)/0 (0-22,00)	0,05 (0,00; 0,91) p = 0,0428; RRR = 100%	-0,01 (-0,01; 0,00) NNT = 117 (69; 370) p = 0,0042	-
Hospitalizacja bez przyjęcia na oddział intensywnej terapii	27,20 vs 27,05	8 [^] (0,8%)	9,63 (4,07)/9,00 (5,00-16,00)	57 (5,4%)	9,80 (9,24)/8,00 (0-57,00)	0,14 (0,07; 0,29) p < 0,0001; RRR = 84,1%	-0,05 (-0,06; -0,03) NNT = 22 (17; 32) p < 0,0001	-0,17 (-3,87; 3,53) p = 0,9283
Konieczność zastosowania tlenoterapii		9/1120 (0,8%)	bd.	54/1126 (4,8%)	bd.	0,17 (0,08; 0,34) p < 0,0001	-0,04 (-0,06; -0,03) NNT = 24 (18; 36) p < 0,0001	-
Konieczność zastosowania mechanicznej wentylacji		0 (0%)		3 (0,3%*)		0,14 (0,01; 2,78) p = 0,1994	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,1330	

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] w prezentacji do doniesienia konferencyjnego *Hammond 2022b* podano, że liczba chorych wynosiła 9, a RRR = 84,1%.

Ryzyko przyjęcia na oddział intensywnej terapii podczas hospitalizacji z powodu COVID-19 było o 95% niższe u pacjentów z grupy NIR+RIT w porównaniu do chorych z grupy kontrolnej, RR = 0,05 (95% CI: 0,00; 0,91), p = 0,0428, NNT = 117 (95% CI: 69, 370). Podobnie było także dla oceny hospitalizacji z powodu COVID-19 bez konieczności przyjęcia na oddział intensywnej terapii – ryzyko jej wystąpienia było

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

o 86% niższe podczas terapii NIR+RIT, RR = 0,14 (95% CI: 0,070; 0,29), $p < 0,0001$, NNT = 22 (95% CI: 17, 32). Nie stwierdzono natomiast istotnych różnic między analizowaną interwencją a PBO w czasie trwania takiej hospitalizacji, która średnio wyniosła odpowiednio 9,63 vs 9,80 dnia, MD = -0,17 (95% CI: -3,87; 3,53), $p = 0,9283$.

Także ryzyko konieczności wdrożenia tlenoterapii było znamienne niższe podczas leczenia NIR+RIT, RR = 0,17 (95% CI: 0,08; 0,34), $p < 0,0001$, NNT = 24 (95% CI: 18; 36). Nie odnotowano natomiast istotnych różnic między wyróżnionymi grupami pod względem konieczności stosowania mechanicznej wentylacji.

5.4.2 Trwałe złagodzenie i ustąpienie objawów docelowych dla COVID-19

W doniesieniu konferencyjnym *Hammond 2022a* i plakacie do niego przedstawiono informacje o częstości trwałego złagodzenia (zdefiniowanego jako uznanie za łagodne lub nieobecne wszystkich objawów wyjściowo ocenionych jako umiarkowane lub ciężkie oraz uznanie za nieobecne wszystkich objawów wyjściowo ocenionych jako łagodne lub nieobecne; za datę pierwszego zdarzenia przyjmowano pierwszy dzień z 4 kolejnych) i ustąpienia (określonego jako uznanie wszystkich docelowych objawów za nieobecne; za datę pierwszego zdarzenia przyjmowano pierwszy dzień z 4 kolejnych) objawów docelowych dla COVID-19 (szczegółowo wymieniono je w opisie kryteriów selekcji do badania *EPIC-HR* zamieszczonym wyżej). Dane te zebrano w tabelach zamieszczonej poniżej – ponieważ część danych różniła się między treścią doniesienia, a informacjami zamieszczonymi na plakacie, za główne uznano dokładniejsze dane z tego ostatniego.

Czas do zdarzenia był obliczany poprzez odjęcie od daty wystąpienia pierwszego zdarzenia daty otrzymania pierwszej dawki terapii i dodanie 1. Dla pacjentów, którzy byli obserwowani przez 28 dni lub zakończyli udział w badaniu przed 28 dniem bez osiągnięcia trwałego złagodzenia/ustąpienia objawów czas do zdarzenia był cenzorowany w momencie ostatniej daty, w której oceniano trwałe złagodzenie/ustąpienie objawów i obliczany przez odjęcie od daty cenzorowania daty pierwszej dawki terapii i dodanie 1 lub przyjmowany jako 25 dni, w zależności od tego, co wystąpiło pierwsze.

Tabela 19. Trwałe złagodzenie i ustąpienie objawów docelowych dla COVID-19 w okresie 28 dni; NIR+RIT vs PBO; badanie EPIC-HR (Hammond 2022a).

Punkt końcowy	Średni okres obserwacji [dni], NIR+RIT vs PBO	NIR+RIT		PBO		HR (95% CI), p
		n (%)	mediana czasu do wystąpienia zdarzenia (95% CI) [dni]	n (%)	mediana czasu do wystąpienia zdarzenia (95% CI) [dni]	
Rozpoczęcie leczenia w okresie ≤ 5 dni od wystąpienia objawów, brak mAb (populacja mITT1; N = 1039 vs 1046)						
Trwałe złagodzenie objawów docelowych dla COVID-19	27,20 vs 27,05	758/1026 [^] (73,9%)	13,0 (12,0; 13,0)	684/1037 [^] (66,0%)	15,0 (14,0; 16,0)	1,3 (1,1; 1,4), p < 0,0001
Trwałe ustąpienie objawów docelowych dla COVID-19		671/1026 [^] (65,4%)	16,0 (15,0; 17,0)	609/1037 [^] (58,7%)	19,0 (17,0; 20,0)	1,2 (1,1; 1,4), p = 0,0008

[^] chorzy uwzględnieni w analizie.

Wykazano, że mediana czasu do osiągnięcia przez pacjentów trwałego złagodzenia objawów docelowych dla COVID-19 była istotnie mniejsza dla grupy NIR+RIT w porównaniu do grupy placebo, 13 vs 15 dni, HR = 1,3 (95% CI: 1,1; 1,4), p < 0,0001. Podobnie było dla oceny trwałego ustąpienia objawów docelowych dla COVID-19, odpowiednio 16 vs 19 dni, HR = 1,1 (95% CI: 1,1; 1,4), p = 0,0008. Dodatkowo podano, że krótszy czas do trwałego złagodzenia objawów dotyczył także pacjentów rozpoczynających leczenie w okresie ≤ 3 dni od wystąpienia objawów – 13 dni w grupie NIR+RIT i 15 dni w grupie PBO.

Najczęstszymi objawami w obu analizowanych grupach były: kaszel, bóle mięśni/ciała i ból głowy. Natomiast największy odsetek wśród poważnych (*severe*) objawów stanowiły: ból głowy i bóle mięśni/ciała. Mediana czasu do trwałego złagodzenia kaszlu i bólu głowy była o 2 dni krótsza dla chorych otrzymujących NIR+RIT, a mediana do trwałego ustąpienia bólu mięśni i duszności była o odpowiednio 3 i 4 dni krótsza dla tych pacjentów niż chorych w grupie kontrolnej. Mediana średniego czasu do trwałego złagodzenia/ustąpienia objawów wyniosła odpowiednio: dla kaszlu 8 vs 10/13 vs 15 dni, dla duszności i trudności w oddychaniu 6 vs 9/8 vs 12 dni, dla bólu mięśni lub ciała 6 vs 7/9 vs 12 dni, dla zatkanego nosa lub kataru 6 vs 7/9 vs 10 dni, dla bólu głowy 5 vs 7/8 vs 10 dni, dla nudności 5 vs 6/7 vs 7 dni, dla zapalenia gardła 5 vs 6/7 vs 9 dni, dla uczucia ciepła lub gorączki 3 vs 5/5 vs 7 dni, dla biegunki 5 vs 4/6 vs 6 dni, dla dreszczy lub drzeń 3 vs 4/5 vs 7 dni, a dla wymiotów 3 vs 3/3 vs 3 dni.

Co więcej, wskazano, że odsetek chorych z ciężkimi oznakami/objawami na początku badania był wyższy wśród pacjentów przypisanych do grupy NIR+RIT (21,9% vs 18,8%, p = 0,049), ale po zastosowaniu tej terapii był już znamienne niższy niż w grupie kontrolnej (7,7% vs 11,1%, p = 0,029; RRR = 35,9%, p = 0,0028), co dowodzi, że analizowana interwencja skutecznie redukuje ciężkość objawów związanych

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

z COVID-19 do 28 dnia obserwacji. Wykazano też, że chorzy seronegatywni w odniesieniu do seropozytywnych, jak i pacjenci z wysokim mianem wirusa w porównaniu do niskiego szybciej osiągnęli trwałe złagodzenie objawów podczas terapii NIR+RIT.

Dodatkowo badacze przedstawili informacje na temat mediany dni do uzyskania przez pacjentów trwałego złagodzenia objawów docelowych dla COVID-19 oraz odsetka chorych, u których stwierdzono takie złagodzenie objawów, w podziale na ich wyjściową ciężkość. Wykazano, że mediana ta była mniejsza dla terapii NIR+RIT bez względu niezależnie od wyjściowej ciężkości objawów. Dane zestawiono w następującej tabeli.

Tabela 20. Trwałe złagodzenie objawów docelowych dla COVID-19 w okresie 28 dni; NIR+RIT vs PBO; badanie EPIC-HR (Hammond 2022a).

Podgrupa	Średni okres obserwacji [dni], NIR+RIT vs PBO	NIR+RIT		PBO		HR, p
		n/N (%)	mediana dni do uzyskania trwałego złagodzenia objawów docelowych dla COVID-19	n/N (%)	mediana dni do uzyskania trwałego złagodzenia objawów docelowych dla COVID-19	
Rozpoczęcie leczenia w okresie ≤ 5 dni od wystąpienia objawów, brak mAb (populacja mITT1; N = 1039 vs 1046)						
Wyjściowe objawy łagodne		194/238 (81,5%*)	10	197/264 (74,6%*)	12	1,2, p = 0,0666
Wyjściowe objawy umiarkowane		136/515 (26,4%*)	13	192/546 (35,2%*)	16	1,3, p = 0,0002
Wyjściowe objawy poważne (<i>severe</i>)	27,45 vs 27,25	144/213 (67,6%*)	14	111/189 (58,7%*)	17	1,2, p = 0,1391
Wyjściowe objawy umiarkowane do poważnych		523/728 (71,8%*)	13	465/735 (63,3%*)	16	1,3, p < 0,0001

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

5.4.3 Wizyty medyczne z powodu COVID-19 ogółem

Informacje na temat wizyt medycznych z powodu COVID-19, w tym hospitalizacji, zebrano w kolejnej tabeli – pochodzą one z doniesienia konferencyjnego Hammond 2022b i prezentacji do niego. Ryzyko ich wystąpienia było istotnie, o 75% mniejsze w grupie NIR+RIT w porównaniu do grupy kontrolnej RR = 0,25 (95% CI: 0,16; 0,40), p < 0,0001, NNT = 17 (95% CI: 13; 24).

Ponieważ część danych różniła się między treścią doniesienia, a informacjami zamieszczonymi w prezentacji, za główne uznano dokładniejsze dane z treści abstraktu, a informacje z prezentacji przedstawiono jedynie w celach informacyjnych.

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Tabela 21. Wizyty medyczne z powodu COVID-19; NIR+RIT vs PBO; badanie EPIC-HR (Hammond 2022b).

Punkt końcowy	Średni okres obserwacji [dni], NIR+RIT vs PBO	NIR+RIT		PBO		RR (95% CI), p	RD (95% CI), p
		n (%) / łączna liczba zdarzeń	średnia (SD)/mediana (zakres) liczby wizyt	n (%) / łączna liczba zdarzeń	średnia (SD)/mediana (zakres) liczby wizyt		
Rozpoczęcie leczenia w okresie ≤ 5 dni od wystąpienia objawów, brak mAb (populacja mITT1; N = 1039 vs 1046)							
Wizyty medyczne z powodu COVID-19	27,20 vs 27,05	21* (2,0%)/39	0,04 (0,34)/0 (0-7,00)	85 (8,1%)/134	0,13 (0,56)/0 (0-9,00)	0,25 (0,16; 0,40) p < 0,0001	-0,06 (-0,08; -0,04) NNT = 17 (13; 24) p < 0,0001

* w prezentacji do doniesienia konferencyjnego Hammond 2022b podano następujące dane (NIR+RIT vs PBO) dla wizyt medycznych z powodu COVID-19: odpowiednio 23 (1039%) vs 85 (8,1%), a RRR = 73% i p < 0,0001; obliczone na tej podstawie RR = 0,27 (95% CI: 0,17; 0,43), p < 0,0001, NNT = 17 (95% CI: 13; 25).

5.4.3.1 Inne niż hospitalizacja wizyty medyczne z powodu COVID-19

W doniesieniu konferencyjnym Hammond 2022b i prezentacji do niego przedstawiono również dane na temat odsetka pacjentów wymagających innych wizyty medycznych z powodu COVID-19 do 28 dni obserwacji – informacje podsumowano w kolejnej tabeli.

Ponieważ część danych różniła się między treścią doniesienia, a informacjami zamieszczonymi w prezentacji, za główne uznano dokładniejsze dane z treści abstraktu, a informacje z prezentacji przedstawiono jedynie w celach informacyjnych.

Tabela 22. Inne niż hospitalizacja wizyty medyczne z powodu COVID-19; NIR+RIT vs PBO; badanie EPIC-HR (Hammond 2022b).

Punkt końcowy	Średni okres obserwacji [dni], NIR+RIT vs PBO	NIR+RIT		PBO		RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
		n (%)	średnia (SD)/mediana (zakres) liczby wizyt	n (%)	średnia (SD)/mediana (zakres) liczby wizyt		
Rozpoczęcie leczenia w okresie ≤ 5 dni od wystąpienia objawów, brak mAb (populacja mITT1; N = 1039 vs 1046)							
Wizyty na SOR		6 (0,6%)	0,01 (0,11)/0 (0-2,00)	20 (1,9%)	0,02 (0,21)/0 (0-5,00)	0,30 (0,12; 0,75) p = 0,0098; RRR = 69,8%	-0,01 (-0,02; 0,00) NNT = 75 (44; 260) p = 0,0059
Wizyty w gabinecie lekarskim	27,20 vs 27,05	2 (0,2%)	0,01 (0,13)/0 (0-4,00)	6 (0,6%)	0,01 (0,08)/0 (0-1,00)	0,34 (0,07; 1,66) p = 0,1805; RRR = 66,4%	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,1584
Wizyty domowe		1 (0,1%)	< 0,01 (0,03)/0 (0-1,00)	0 (0%)	0 (0,0)/0 (0-0)	3,02 (0,12; 74,05) p = 0,4983	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4781

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Punkt końcowy	Średni okres obserwacji [dni], NIR+RIT vs PBO	NIR+RIT		PBO		RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
		n (%)	średnia (SD)/mediana (zakres) liczby wizyt	n (%)	średnia (SD)/mediana (zakres) liczby wizyt		
Pomoc doraźna		0 (0%)	0 (0,0)/0 (0-0)	5 (0,5%)	0,01 (0,07)/0 (0-1,0)	0,09 (0,01; 1,65) p = 0,1053; RRR = 100%	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,0407
Konsultacja telefoniczna		7 [^] (0,7%)	0,02 (0,26)/0 (0-7,00)	12 (1,1%)	0,02 (0,29)/0 (0-8,00)	0,59 (0,23; 1,49) p = 0,2610	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,2547
Ambulatoryjny ośrodek wlewów leków (<i>outpatient Infusion center</i>)		0 (0%)	0 (0,0)/0 (0-0)	1 (0,1%)	< 0,01 (0,03)/0 (0-1,00)	0,34 (0,01; 8,23) p = 0,5036; RRR = 100%	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4796
Inny rodzaj wizyt		1 (0,1%)	< 0,01 (0,03)/0 (0-1,00)	7 (0,7)	0,01 (0,10)/0 (0-2,00)	0,14 (0,02; 1,17) p = 0,0695; RRR = 85,6%	-0,01 (-0,01; 0,00) p = 0,0337

* obliczone na podstawie dostępnych danych;

[^] w prezentacji do doniesienia konferencyjnego *Hammond 2022b* podano, że liczba chorych wynosiła 8 i RRR w odniesieniu do grupy kontrolnej 32,8%; obliczone na tej podstawie RR = 0,67 (95% CI: 0,28; 1,64), a RD = 0,00 (95% CI: -0,01; 0,00).

W większości analizowanych rodzajów wizyt medycznych z powodu COVID-19, nieobejmujących hospitalizacji, nie stwierdzono znamienych różnic między NIR+RIT, a PBO. Jedynie w przypadku wizyt na SOR ich ryzyko było znamienne, o 70% niższe podczas analizowanej terapii w odniesieniu do grupy kontrolnej, RR = 0,30 (95% CI: 0,12; 0,75), p = 0,0098, NNT = 75 (95% CI: 44; 260).

5.4.4 Wiremia SARS-CoV-2

Wykrywanie i ocena ilościowa miana wirusa SARS-CoV-2 w wymazach z nosogardzieli za pomocą RT-PCR była dodatkowym punktem końcowym, próbki pobierano w dniu 1 (*baseline*) oraz 3, 5, 10 i 14. Oceniano różnicę zmian w porównaniu do *baseline* zlogarytmowanych mian wirusa, pacjenci bez wykrywalnego miana w dniu 1 byli wykluczani z analizy.

Dane na temat miana wirusa SARS-CoV-2 zebrane wyjściowo i w dniu 5 zostały ocenione u 1574 chorych (70% z 2246 pacjentów). Po dostosowaniu różnic zmian do wyjściowego miana wirusa, statusu serologicznego i regionu geograficznego terapia NIR+RIT zmniejszała istotnie (p < 0,001) wiremię w 5 dniu badania średnio o 0,868 [SE: 0,105] (95% CI: -1,074; -0,6615) log₁₀ kopii/ml więcej w porównaniu do PBO w populacji mITT (rozpoczęcie leczenia w okresie ≤ 3 dni od wystąpienia objawów, chorzy nie przyjmowali ani nie spodziewano się, że będą przyjmowali terapeutyczne mAb w leczeniu COVID-19), także znamienne (p < 0,001) o 0,695 [SE: 0,085] (95% CI: -0,861; -0,530) log₁₀ kopii/ml więcej w populacji mITT1 (rozpoczęcie leczenia w okresie ≤ 5 dni od wystąpienia objawów, pacjenci nie przyjmowali ani nie

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

spodziewano się, że będą przyjmowali terapeutyczne mAb w leczeniu COVID-19) oraz istotnie o 0,689 [SE: 0,082] (95% CI: -0,849; -0,529) \log_{10} kopii/ml więcej w populacji mITT2 (rozpoczęcie leczenia w okresie ≤ 5 dni od wystąpienia objawów). Dodatkowo w publikacji *Hammond 2022* wskazano, że analizy podgrup były zgodne z analizą w populacji ogólnej niezależnie od wyjściowego miana wirusa i statusu serologicznego.

Szczegółowe informacje o ocenie wiremii wykonanej w badaniu *EPIC-HR* zebrano w kolejnej tabeli.

Tabela 23. Ocena zmian wiremii SARS-CoV-2; NIR+RIT vs PBO; badanie *EPIC-HR*.

Dzień oceny	NIR+RIT vs PBO (N vs N)	Różnica średnich zmian vs baseline (SE), p NIR+RIT vs PBO
Populacja mITT (552 vs 553)		
Dzień 3	529 vs 525	-0,55 (0,11), p < 0,001
Dzień 5	508 vs 507	-0,8 (0,10), p < 0,001
Dzień 10	502 vs 475	-0,44 (0,10), p < 0,001
Dzień 14	507 vs 500	-0,16 (0,08), p < 0,045
Populacja mITT – seroujemni wyjściowo (318 vs 312)		
Dzień 3	304 vs 294	-0,56 (0,14), p < 0,001
Dzień 5	297 vs 284	-1,20 (0,13), p < 0,001
Dzień 10	296 vs 267	-0,67 (0,14), p < 0,001
Dzień 14	293 vs 273	-0,21 (0,12) p = 0,07
Populacja mITT – serodatni wyjściowo (231 vs 233)		
Dzień 3	222 vs 223	-0,58 (0,18), p = 0,001
Dzień 5	208 vs 215	-0,44 (0,16), p = 0,01
Dzień 10	203 vs 200	-0,11 (0,12), p = 0,37
Dzień 14	211 vs 219	-0,06 (0,11), p = 0,60
Populacja mITT – wyjściowa wiremia >10⁴ kopii/ml (443 vs 442)		
Dzień 3	424 vs 419	-0,66 (0,12), p < 0,001
Dzień 5	408 vs 402	-1,00 (0,12), p < 0,001
Dzień 10	408 vs 379	-0,43 (0,12), p < 0,001
Dzień 14	408 vs 396	-0,15 (0,10), p = 0,13
Populacja mITT – wyjściowa wiremia >10⁷ kopii/ml (224 vs 202)		
Dzień 3	213 vs 191	-0,88 (0,16), p < 0,001
Dzień 5	209 vs 185	-1,39 (0,15), p < 0,001
Dzień 10	204 vs 171	-0,73 (0,17), p < 0,001
Dzień 14	208 vs 176	-0,16 (0,14), p = 0,25

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Dzień oceny	NIR+RIT vs PBO (N vs N)	Różnica średnich zmian vs baseline (SE), p NIR+RIT vs PBO
Populacja mITT1 (814 vs 831)		
Dzień 3	767 vs 779	-0,468 (0,091), bd
Dzień 5	736 vs 741	-0,695 (0,085), p < 0,001
Dzień 10	730 vs 709	-0,351 (0,078), bd
Dzień 14	740 vs 744	-0,168 (0,067), bd
Populacja mITT1 – seroujemni wyjściowo (447 vs 451)		
Dzień 3	419 vs 417	-0,503 (0,116), bd
Dzień 5	408 vs 377	-0,985 (0,112), bd
Dzień 10	403 vs 377	-0,529 (0,118), bd
Dzień 14	404 vs 391	0,222 (0,096), bd
Populacja mITT1 – serododatni wyjściowo (359 vs 370)		
Dzień 3	341 vs 352	-0,446 (0,138), bd
Dzień 5	321 vs 337	-0,357 (0,124), bd
Dzień 10	319 vs 322	-0,126 (0,094), bd
Dzień 14	328 vs 344	-0,069 (0,084), bd
Populacja mITT1 – wyjściowa wiremia >10⁴ kopii/ml (617 vs 623)		
Dzień 3	579 vs 580	-0,596 (0,100), bd
Dzień 5	558 vs 546	-0,882 (0,098), bd
Dzień 10	559 vs 546	-0,413 (0,097), bd
Dzień 14	560 vs 550	-0,185 (0,079), bd
Populacja mITT1 – wyjściowa wiremia >10⁷ kopii/ml (272 vs 250)		
Dzień 3	256 vs 234	-0,715 (0,149), bd
Dzień 5	249 vs 224	-1,312 (0,139), bd
Dzień 10	245 vs 209	-0,623 (0,156), bd
Dzień 14	251 vs 216	-0,184 (0,126), bd
Populacja mITT2 (873 vs 888)		
Dzień 3	821 vs 829	-0,493 (0,085), bd
Dzień 5	789 vs 792	-0,689 (0,082), IS
Dzień 10	782 vs 760	-0,356 (0,075), bd
Dzień 14	794 vs 800	-0,163 (0,065), bd

5.4.4.1 Nawrót wiremii SARS-CoV-2 (*viral load rebound*)

W publikacji *Anderson 2022* odnaleziono informacje na temat odsetka chorych z nawrotem wiremii SARS-CoV-2 (*viral load rebound*) wśród pacjentów z badania *EPIC-HR*. Dane na temat miana wirusa na

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

początku próby i co najmniej dla jednego pomiaru podczas jej trwania były dostępne dla 1106 chorych z grupy NIR+RIT i 1110 pacjentów z grupy kontrolnej. Dla daty odcięcia danych przypadającej na grudzień 2021 r. liczba chorych, dla których wykonano pomiary miana wirusa w 5 dniu i w trakcie nawrotu, wyniosła odpowiednio 990 i 980 pacjentów. Szczegółowe informacje o odsetku chorych z obecnym/trwającym (zdefiniowanym jako: brak pomiaru w dniu 14 + zmiana miana wiremii w dniu 10 w odniesieniu do dnia 5 wynosząca $\geq 0,5 \times \log_{10}$ kopii/ml i miano wirusa w dniu 10 $\geq 2,7 \times \log_{10}$ kopii/ml lub obecny pomiar w dniu 14 + zmiana miana wiremii w dniu 14 w odniesieniu do dnia 5 wynosząca $\geq 0,5 \times \log_{10}$ kopii/ml i miano wirusa w dniu 14 $\geq 2,7 \times \log_{10}$ kopii/ml) nawrotem wiremii SARS-CoV-2 zebrane zostały w poniższej tabeli.

Tabela 24. Nawrót wiremii SARS-CoV-2; NIR+RIT vs PBO; badanie EPIC-HR.

Punkt końcowy	NIR+RIT n/990 (%)	PBO n/980 (%)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Obecny/trwający nawrót wiremii SARS-CoV-2	23 (2,32%)	17 (1,73%)	1,34 (0,72; 2,49) p = 0,3562	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,3540

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Nie stwierdzono znamienych różnic między NIR+RIT, a PBO w częstości występowania obecnego/trwającego nawrotu wiremii SARS-CoV-2, który odnotowano u odpowiednio 2,32% i 1,73% pacjentów. Badacze dodali, że wystąpienie nawrotu wiremii SARS-CoV-2 były podobne między analizowanymi grupami dla analiz uwzględniających występowania chorób współistniejących, ekspozycję na nirmatrelwir, nawrót umiarkowanych do ciężkich objawów COVID-19, występowania hospitalizacji lub zgonu, wyjściowego statusu serologicznego SARS-CoV-2 oraz oporności na nirmatrelwir. Podano także, że tylko u 1 pacjenta z grupy NIR+RIT, który był hospitalizowany, po wypisie odnotowano nawrót wiremii SARS-CoV-2. W grupie placebo wśród pacjentów z takim nawrotem nie odnotowano przypadków hospitalizacji. W obu grupach u chorych z nawrotem wiremii SARS-CoV-2 nie zaobserwowano zgonów.

5.5 Bezpieczeństwo

5.5.1 Poszczególne kategorie AEs

W poniższej tabeli zebrano informacje na temat oceny bezpieczeństwa dotyczącej poszczególnych kategorii AEs, przeprowadzonej w badaniu *EPIC-HR*.

W ramach oceny AEs bez względu na ich związek z prowadzoną terapią odnotowano, że w grupie NIR+RIT istotnie rzadziej występują ciężkie zdarzenia niepożądane (RR = 0,23 [95% CI: 0,14; 0,39]), $p < 0,0001$, NNT = 20 [95% CI: 16; 30]; podobne wyniki dały również dane z doniesienia konferencyjnego *Hammond 2022b* i prezentacji do niego), AEs 3 lub 4 stopnia nasilenia (RR = 0,46 [95% CI: 0,32; 0,67]; podobne wyniki dały również dane z doniesienia konferencyjnego *Hammond 2022b* i prezentacji do niego), $p < 0,0001$, NNT = 24 [95% CI: 16; 44]), zdarzenia w 5 stopnia nasilenia (RR = 0,04 [95% CI: 0,00; 0,62], $p = 0,0219$, NNT = 85 [95% CI: 55; 196]) oraz zakończenie leczenia lub podawania PBO z powodu AEs (RR = 0,48 [95% CI: 0,29; 0,80], $p = 0,0046$, NNT = 47 [95% CI: 28; 145]). Nie odnotowano istotnych różnic w ocenie jakichkolwiek AEs (podobne wyniki dały również dane z doniesienia konferencyjnego *Hammond 2022b* i prezentacji do niego), a także redukcji dawki lub czasowego przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.

Z kolei biorąc pod uwagę AEs związane z prowadzonym leczeniem w większości analizowanych kategorii nie stwierdzono istotnych różnic między grupami. Odnotowano natomiast, że jakiegokolwiek AEs związane ze stosowaną terapią występowały ponad 2-krotnie częściej podczas terapii NIR+RIT, RR = 2,15 (95% CI: 1,47; 3,14), $p < 0,0001$, NNH = 26 (95% CI: 17; 49).

Tabela 25. Poszczególne kategorie AEs; NIR+RIT vs PBO; badanie *EPIC-HR* (*Hammond 2022*).

Punkt końcowy	NIR+RIT (N = 1109) n (%)	PBO (N = 1115) n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
AEs				
Dane z publikacji <i>Hammond 2022</i>				
Jakiegokolwiek	251 (22,6%)	266 (23,9%)	0,93 (0,77; 1,14) $p = 0,4947$	-0,01 (-0,05; 0,02) $p = 0,4945$
Ciężkie (<i>serious</i>)	18 (1,6%)	74 (6,6%)	0,23 (0,14; 0,39) $p < 0,0001$	-0,05 (-0,07; -0,03) NNT = 20 (16; 30) $p < 0,0001$
W stopniu 3 lub 4**	45 (4,1%)	93 (8,3%)	0,46 (0,32; 0,67) $p < 0,0001$	-0,04 (-0,06; -0,02) NNT = 24 (16; 44) $p < 0,0001$

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Punkt końcowy	NIR+RIT (N = 1109) n (%)	PBO (N = 1115) n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
W stopniu 5 (zgony) [^]	0 (0%)	13 (1,2%)	0,04 (0,00; 0,62) p = 0,0219	-0,01 (-0,02;-0,01) NNT = 86 (55; 196) p = 0,0005
Zakończenie leczenia lub podawania PBO z powodu AEs ^{^^}	23 (2,1%)	47 (4,2%)	0,48 (0,29; 0,80) p = 0,0046	-0,02 (-0,04;-0,01) NNT = 47 (28; 145) p = 0,0037
Redukcja dawki lub czasowe przerwanie leczenia z powodu AEs	4 (0,4%)	4 (0,4%)	1,01 (0,25; 4,03) p = 0,9939	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,9939
Dane z doniesienia konferencyjnego Hammond 2022b i prezentacji do niego***				
Jakiegokolwiek	256 (23,1%)	270 (24,2%)	0,95 (0,82; 1,11) p = 0,5302	-0,01 (-0,05; 0,02) p = 0,5301
Ciężkie (<i>serious</i>)	19 (1,7%)	74 (6,6%)	0,26 (0,16; 0,42) p < 0,0001	-0,05 (-0,07;-0,03) NNT = 21 (16; 31) p < 0,0001
W stopniu 3 lub 4	47 (4,2%)	94 (8,4%)	0,50 (0,36; 0,71) p < 0,0001	-0,04 (-0,06;-0,02) NNT = 24 (17; 46) p < 0,0001
AEs związane z leczeniem				
Jakiegokolwiek ^{^^^}	86 (7,8%)	42 (3,8%)	2,15 (1,47; 3,14) p < 0,0001	0,04 (0,02; 0,06) NNH = 26 (17; 49) p < 0,0001
Ciężkie (<i>serious</i>)	1 (< 0,1%)	0 (0%)	3,02 (0,12; 74,19) p = 0,4988	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4783
W stopniu 3 lub 4	5 (0,5%)	5 (0,4%)	1,01 (0,29; 3,48) p = 0,9932	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,9932
W stopniu 5	0 (0%)	0 (0%)	-	-
Zakończenie leczenia lub podawania PBO z powodu AEs	9 (0,8%)	7 (0,6%)	1,30 (0,48; 3,49) p = 0,6092	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6083
Redukcja dawki lub czasowe przerwanie leczenia z powodu AEs	2 (0,2%)	3 (0,3%)	0,67 (0,11; 4,02) p = 0,6608	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,6585

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** w tym u odpowiednio 2 i 10 pacjentów AEs zagrażające życiu (4 stopień nasilenia);

*** informacyjnie przedstawiono wyniki, które różniły się od informacji zaprezentowanych w publikacji głównej Hammond 2022;

[^] u 8 pacjentów zapalenie płuc związane z COVID-19, u 3 pacjentów zaostrzenie COVID-19, u 1 pacjenta zapalenie płuc (pneumonitis) oraz u 1 pacjenta ostra niewydolność oddechowa;

^{^^} większość w 1 lub 2 stopniu nasilenia, ustąpiły w momencie analizy;

^{^^^} do najczęstszych należały zaburzenia smaku (odpowiednio 4,5% vs 0,2%; RR = 26,27 [95% CI: 6,38; 108,25], p < 0,0001, NNH = 24 [95% CI: 18;33]) i biegunka (odpowiednio 1,3% vs 0,2%, RR = 7,12 [95% CI: 1,61; 31,38], p = 0,0096, NNH = 93 [95% CI: 57; 263]); większość tych zdarzeń ustąpiła i była w większości w 1 lub 2 stopniu nasilenia, z wyjątkiem 1 przypadku zaburzeń smaku w 3 stopniu nasilenia.

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

5.5.2 Poszczególne TEAEs

W publikacji *Hammond 2022* podano też dane o częstości poszczególnych TEAEs, które podsumowano w tabeli poniżej – obejmowały one zdarzenia odnotowane od początku leczenia do wizyty w 34 dniu badania. W większości przypadków nie odnotowano znamienych różnic między wyróżnionymi w badaniu *EPIC-HR* grupami. Istotnie częściej w grupie NIR+RIT występowała biegunka (RR = 1,93 [95% CI: 1,08; 3,43], p = 0,0259, NNH = 69 [95% CI: 37; 511]), zaburzenia układu nerwowego (RR = 3,26 [95% CI: 2,08; 5,11], p < 0,0001, NNH = 21 [95% CI: 16; 33]) i zaburzenia smaku (RR = 21,95 [95% CI: 6,87; 70,14], p < 0,0001, NNH = 19 [95% CI: 15; 26]). Natomiast znamienne rzadziej podczas wspomnianej terapii w porównaniu do grupy kontrolnej odnotowano zakażenia i zarażenia ogółem (RR = 0,29 [95% CI: 0,18; 0,47], p < 0,0001, NNT = 22 [95% CI: 16; 33]), zaostrzenie COVID-19 (RR = 0,21 [95% CI: 0,06; 0,74], p = 0,0154, NNT = 102 [95% CI: 59; 380]), zapalenie płuc związane z COVID-19 (RR = 0,17 [95% CI: 0,07; 0,37], p < 0,0001, NNT = 33 [95% CI: 24; 55]) oraz zapalenie płuc (RR = 0,13 [95% CI: 0,03; 0,58], p = 0,0073, NNT = 86 [95% CI: 54; 226]).

Tabela 26. Poszczególne TEAEs; NIR+RIT vs PBO; badanie *EPIC-HR* (*Hammond 2022*).

Punkt końcowy	NIR+RIT (N = 1109) n (%)	PBO (N = 1115) n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Układ krwionośny i limfatyczny				
Ogółem	5 (0,5%)	9 (0,8%)	0,56 (0,19; 1,67) p = 0,2949	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,2876
Niedokrwistość	1 (0,1%)	1 (0,1%)	1,01 (0,06; 16,09) p = 0,9970	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,9970
Leukocytoza	2 (0,2%)	0 (0%)	5,04 (0,24; 105,02) p = 0,2969	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,2469
Leukopenia	2 (0,2%)	2 (0,2%)	1,01 (0,14; 7,15) p = 0,9957	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,9957
Limfadenopatia śródpiersiowa	0 (0%)	1 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,23) p = 0,5030	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4795
Niedokrwistość mikrocytowa	0 (0%)	1 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,23) p = 0,5030	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4795
Neutropenia	0 (0%)	2 (0,2%)	0,20 (0,01; 4,19) p = 0,3001	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,2478
Małopłytkowość	0 (0%)	3 (0,3%)	0,14 (0,01; 2,78) p = 0,1989	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,1330
Zaburzenia serca	2 (0,2%)	6 (0,5%)	0,33 (0,07; 1,66) p = 0,1798	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,1581
Kołatanie serca	2 (0,2%)	2 (0,2%)	1,01 (0,14; 7,15) p = 0,9957	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,9957

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Punkt końcowy	NIR+RIT (N = 1109) n (%)	PBO (N = 1115) n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Wysiłek osierdziowy	0 (0%)	1 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,23) p = 0,5030	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4795
Bradykardia zatokowa	0 (0%)	1 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,23) p = 0,5030	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4795
Tachykardia zatokowa	0 (0%)	1 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,23) p = 0,5030	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4795
Niemiarowość komorowa	0 (0%)	1 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,23) p = 0,5030	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4795
Zaburzenia ucha i labiryntu ucha				
Ogółem	1 (0,1%)	2 (0,2%)	0,50 (0,05; 5,55) p = 0,5742	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,5662
Nadwrażliwość (<i>hyperacusis</i>)	0 (0%)	1 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,23) p = 0,5030	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4795
Zawroty głowy (<i>vertigo</i>)	1 (0,1%)	1 (0,1%)	1,01 (0,06; 16,09) p = 0,9970	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,9970
Zaburzenia oka				
Ogółem	1 (0,1%)	0 (0%)	3,02 (0,12; 74,19) p = 0,4988	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4783
Ból oka	1 (0,1%)	0 (0%)	3,02 (0,12; 74,19) p = 0,4988	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4783
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe				
Ogółem	66 (6,0%)	53 (4,8%)	1,27 (0,87; 1,84) p = 0,2103	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2094
Ból brzucha	2 (0,2%)	3 (0,3%)	0,67 (0,11; 4,02) p = 0,6608	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,6585
Ból dolnej części brzucha	1 (0,1%)	0 (0%)	3,02 (0,12; 74,19) p = 0,4988	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4783
Ból górnej części brzucha	3 (0,3%)	2 (0,2%)	1,51 (0,25; 9,05) p = 0,6523	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,6502
Owrodzenie aftowe	1 (0,1%)	0 (0%)	3,02 (0,12; 74,19) p = 0,4988	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4783
Zapalenie jelita grubego	1 (0,1%)	0 (0%)	3,02 (0,12; 74,19) p = 0,4988	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4783
Zaparcie	1 (0,1%)	3 (0,3%)	0,33 (0,03; 3,22) p = 0,3433	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,3187
Biegunka [^]	34 (3,1%)	18 (1,6%)	1,93 (1,08; 3,43) p = 0,0259	0,01 (0,00; 0,03) NNH = 69 (37; 511) p = 0,0235
Suchość w ustach	1 (0,1%)	0 (0%)	3,02 (0,12; 74,19) p = 0,4988	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4783
Niestrawność	6 (0,5%)	5 (0,4%)	1,21 (0,37; 3,97) p = 0,7560	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,7557

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Punkt końcowy	NIR+RIT (N = 1109)	PBO (N = 1115)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	n (%)			
Miękkie stolce	1 (0,1%)	0 (0%)	3,02 (0,12; 74,19) p = 0,4988	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4783
Zapalenie żołądka	1 (0,1%)	1 (0,1%)	1,01 (0,06; 16,09) p = 0,9970	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,9970
Żołądkowo-przełykowa choroba refluksowa	3 (0,3%)	2 (0,2%)	1,51 (0,25; 9,05) p = 0,6523	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,6502
Przepuklina rozworu przełykowego	0 (0%)	2 (0,2%)	0,20 (0,01; 4,19) p = 0,3001	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,2478
Nadkwasota żołądka	0 (0%)	1 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,23) p = 0,5030	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4795
Polip jelita grubego	0 (0%)	1 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,23) p = 0,5030	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4795
Nudności	16 (1,4%)	19 (1,7%)	0,84 (0,43; 1,65) p = 0,6210	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6205
Krwotok z odbytu	0 (0%)	1 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,23) p = 0,5030	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4795
Wymioty^	12 (1,1%)	9 (0,8%)	1,34 (0,56; 3,20) p = 0,5042	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5029
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
Ogółem	17 (1,5%)	16 (1,4%)	1,07 (0,54; 2,13) p = 0,8486	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,8485
Astenia	3 (0,3%)	3 (0,3%)	1,01 (0,20; 4,99) p = 0,9947	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,9947
Ból w miejscu wprowadzenia cewnika	1 (0,1%)	0 (0%)	3,02 (0,12; 74,19) p = 0,4988	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4783
Dyskomfort w klatce piersiowej	2 (0,2%)	0 (0%)	5,04 (0,24; 105,02) p = 0,2969	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,2469
Ból w klatce piersiowej	2 (0,2%)	1 (0,1%)	2,01 (0,18; 22,23) p = 0,5682	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,5606
Dreszcze	5 (0,5%)	0 (0%)	11,11 (0,61; 201,15) p = 0,1032	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,0405
Zmęczenie	2 (0,2%)	5 (0,4%)	0,40 (0,08; 2,07) p = 0,2755	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,2584
Ból niesercowy w klatce piersiowej	1 (0,1%)	0 (0%)	3,02 (0,12; 74,19) p = 0,4988	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4783
Obrzęk z powodu choroby serca	1 (0,1%)	0 (0%)	3,02 (0,12; 74,19) p = 0,4988	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4783
Ból	0 (0%)	3 (0,3%)	0,14 (0,01; 2,78) p = 0,1989	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,1330
Obrzęk obwodowy	0 (0%)	1 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,23) p = 0,5030	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4795

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Punkt końcowy	NIR+RIT (N = 1109) n (%)	PBO (N = 1115) n (%)	RR (95% CI)* p	RD (95% CI)* p
Gorączka	8 (0,7%)	7 (0,6%)	1,15 (0,42; 3,18) p = 0,7877	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,7875
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				
Ogółem	4 (0,4%)	2 (0,2%)	2,01 (0,37; 11,02) p = 0,4192	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4102
Cholestaza	1 (0,1%)	0 (0%)	3,02 (0,12; 74,19) p = 0,4988	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4783
Nieprawidłowa funkcja wątroby	1 (0,1%)	1 (0,1%)	1,01 (0,06; 16,09) p = 0,9970	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,9970
Toksyczne zapalenie wątroby	1 (0,1%)	0 (0%)	3,02 (0,12; 74,19) p = 0,4988	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4783
Hiperbilirubinemia	1 (0,1%)	0 (0%)	3,02 (0,12; 74,19) p = 0,4988	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4783
Uszkodzenie wątroby	0 (0%)	1 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,23) p = 0,5030	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4795
Zaburzenia układu odpornościowego				
Ogółem	2 (0,2%)	0 (0%)	5,04 (0,24; 105,02) p = 0,2969	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,2469
Alergia grzybicza	1 (0,1%)	0 (0%)	3,02 (0,12; 74,19) p = 0,4988	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4783
Alergia sezonowa	1 (0,1%)	0 (0%)	3,02 (0,12; 74,19) p = 0,4988	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4783
Zakażenia i zarażenia				
Ogółem	23 (2,1%)	76 (6,8%)	0,29 (0,18; 0,47) p < 0,0001	-0,05 (-0,06; -0,03) NNT = 22 (16; 33) p < 0,0001
Ropień	1 (0,1%)	0 (0%)	3,02 (0,12; 74,19) p = 0,4988	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4783
Atypowe zapalenie płuc	0 (0%)	1 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,23) p = 0,5030	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4795
Zapalenie oskrzeli	1 (0,1%)	1 (0,1%)	1,01 (0,06; 16,09) p = 0,9970	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,9970
Apergiloza oskrzelowo-płucna	0 (0%)	1 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,23) p = 0,5030	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4795
Zaostrzenie COVID-19	3 (0,3%)	14 (1,3%)	0,21 (0,06; 0,74) p = 0,0154	-0,01 (-0,02; 0,00) NNT = 102 (59; 380) p = 0,0075
Zapalenie płuc związane z COVID-19	7 (0,6%)	41 (3,7%)	0,17 (0,07; 0,37) p < 0,0001	-0,03 (-0,04; -0,02) NNT = 33 (24; 55) p < 0,0001
Wirusowe zapalenie żołądka i jelit	0 (0%)	1 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,23) p = 0,5030	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4795

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Punkt końcowy	NIR+RIT (N = 1109)	PBO (N = 1115)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	n (%)			
Grypa	0 (0%)	1 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,23) p = 0,5030	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4795
Świnka	0 (0%)	1 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,23) p = 0,5030	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4795
Zapalenie nosogardzieli	2 (0,2%)	0 (0,1%)	5,04 (0,24; 105,02) p = 0,2969	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,2469
Kandydoza jamy ustnej	0 (0%)	1 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,23) p = 0,5030	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4795
Opryszczka jamy ustnej	1 (0,1%)	2 (0,2%)	0,50 (0,05; 5,55) p = 0,5742	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,5662
Kandydoza ustno-gardłowa	1 (0,1%)	0 (0%)	3,02 (0,12; 74,19) p = 0,4988	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4783
Zapalenie gardła	1 (0,1%)	0 (0%)	3,02 (0,12; 74,19) p = 0,4988	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4783
Zapalenie płuc	2 (0,2%)	15 (1,3%)	0,13 (0,03; 0,58) p = 0,0073	-0,01 (-0,02; 0,00) NNH = 86 (54; 226) p = 0,0015
Wirusowe zapalenie płuc	0 (0%)	1 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,23) p = 0,5030	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4795
Chroniczne odmiedniczkowe zapalenie nerek	1 (0,1%)	0 (0%)	3,02 (0,12; 74,19) p = 0,4988	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4783
Zakażenie bakteryjne dróg oddechowych	1 (0,1%)	0 (0%)	3,02 (0,12; 74,19) p = 0,4988	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4783
Zakażenie wirusowe dróg oddechowych	2 (0,2%)	0 (0%)	5,04 (0,24; 105,02) p = 0,2969	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,2469
Sepsa	1 (0,1%)	0 (0%)	3,02 (0,12; 74,19) p = 0,4988	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4783
Bakteriemia spowodowana gronkowcem	0 (0%)	1 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,23) p = 0,5030	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4795
Zapalenie migdałków	0 (0%)	1 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,23) p = 0,5030	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4795
Zakażenie górnych dróg oddechowych	1 (0,1%)	0 (0%)	3,02 (0,12; 74,19) p = 0,4988	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4783
Zakażenie dróg moczowych	1 (0,1%)	1 (0,1%)	1,01 (0,06; 16,09) p = 0,9970	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,9970
Wirusowy nieżyt nosa	0 (0%)	1 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,23) p = 0,5030	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4795
Sepsa wirusowa	1 (0,1%)	0 (0%)	3,02 (0,12; 74,19) p = 0,4988	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4783
Kandydoza sromu i pochwy	1 (0,1%)	0 (0%)	3,02 (0,12; 74,19) p = 0,4988	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4783
Urazy, zatrucia i inne powikłania				

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Punkt końcowy	NIR+RIT (N = 1109) n (%)	PBO (N = 1115) n (%)	RR (95% CI)* p	RD (95% CI)* p
Ogółem	0 (0%)	4 (0,4%)	0,11 (0,01; 2,07) p = 0,1410	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,0730
Uraz czaszkowo-mózgowy	0 (0%)	1 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,23) p = 0,5030	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4795
Uraz oka	0 (0%)	1 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,23) p = 0,5030	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4795
Upadek	0 (0%)	1 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,23) p = 0,5030	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4795
Złamanie ręki	0 (0%)	2 (0,2%)	0,20 (0,01; 4,19) p = 0,3001	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,2478
Uraz łękotki	0 (0%)	1 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,23) p = 0,5030	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4795
Wypadek drogowy	0 (0%)	1 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,23) p = 0,5030	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4795
Złamanie nadgarstka	0 (0%)	1 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,23) p = 0,5030	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4795
Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych				
Ogółem	89 (8,0%)	104 (9,3%)	0,85 (0,63; 1,14) p = 0,2758	-0,01 (-0,04; 0,01) p = 0,2752
Wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji	9 (0,8%)	12 (1,1%)	0,75 (0,32; 1,79) p = 0,5201	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5185
Zwiększona aktywność aminotransferazy alani- nowej [^]	17 (1,5%)	27 (2,4%)	0,63 (0,34; 1,16) p = 0,1357	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,1320
Zwiększona aktywność aminotransferazy aspa- raginianowej	10 (0,9%)	14 (1,3%)	0,72 (0,32; 1,62) p = 0,4214	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,4190
Zmniejszenie stężenia al- buminy we krwi	0 (0%)	1 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,23) p = 0,5030	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4795
Zwiększenie stężenia za- sadowej fosfatazy we krwi	1 (0,1%)	0 (0%)	3,02 (0,12; 74,19) p = 0,4988	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4783
Zmniejszenie stężenia wodorowęglanów we krwi	1 (0,1%)	1 (0,1%)	1,01 (0,06; 16,09) p = 0,9970	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,9970
Zmniejszenie stężenia wapnia we krwi	0 (0%)	1 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,23) p = 0,5030	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4795
Zwiększenie stężenia fos- fokinazy kreatynowej we krwi	2 (0,2%)	5 (0,4%)	0,40 (0,08; 2,07) p = 0,2755	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,2584
Zmniejszenie stężenia kreatyniny we krwi	0 (0%)	1 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,23) p = 0,5030	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4795

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Punkt końcowy	NIR+RIT (N = 1109)	PBO (N = 1115)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	n (%)			
Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	0 (0%)	1 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,23) p = 0,5030	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4795
Zmniejszenie stężenia fibrynogenu we krwi	4 (0,4%)	2 (0,2%)	2,01 (0,37; 11,02) p = 0,4192	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,4102
Zmniejszenie stężenia glukozy we krwi	1 (0,1%)	0 (0%)	3,02 (0,12; 74,19) p = 0,4988	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4783
Zwiększenie stężenia glukozy we krwi	2 (0,2%)	7 (0,6%)	0,29 (0,06; 1,38) p = 0,1190	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,0958
Zwiększenie stężenia dehydrogenazy mleczanowej we krwi	0 (0%)	1 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,23) p = 0,5030	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4795
Zmniejszenie stężenia potasu we krwi	1 (0,1%)	0 (0%)	3,02 (0,12; 74,19) p = 0,4988	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4783
Zwiększenie stężenia potasu we krwi	1 (0,1%)	0 (0%)	3,02 (0,12; 74,19) p = 0,4988	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4783
Zwiększenie ciśnienia krwi	1 (0,1%)	0 (0%)	3,02 (0,12; 74,19) p = 0,4988	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4783
Zmniejszenie stężenia sodu we krwi	0 (0%)	2 (0,2%)	0,20 (0,01; 4,19) p = 0,3001	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,2478
Zmniejszenie aktywności hormonu stymulującego tarczycę we krwi	1 (0,1%)	0 (0%)	3,02 (0,12; 74,19) p = 0,4988	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4783
Zwiększenie aktywności hormonu stymulującego tarczycę we krwi	6 (0,5%)	7 (0,6%)	0,86 (0,29; 2,57) p = 0,7886	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,7883
Zwiększenie stężenia mocznika we krwi	1 (0,1%)	1 (0,1%)	1,01 (0,06; 16,09) p = 0,9970	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,9970
Nieprawidłowe odgłosy oddechu	1 (0,1%)	0 (0%)	3,02 (0,12; 74,19) p = 0,4988	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4783
Białko C-reaktywne	2 (0,2%)	1 (0,1%)	2,01 (0,18; 22,23) p = 0,5682	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,5606
Zwiększone stężenie białka C-reaktywnego	9 (0,8%)	13 (1,2%)	0,69 (0,30; 1,63) p = 0,4010	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,3982
Nieprawidłowy klirens kreatyniny	0 (0%)	1 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,23) p = 0,5030	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4795
Zmniejszenie klirensu kreatyniny^	16 (1,4%)	18 (1,6%)	0,89 (0,45; 1,76) p = 0,7417	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,7415
Zwiększenie klirensu kreatyniny	1 (0,1%)	1 (0,1%)	1,01 (0,06; 16,09) p = 0,9970	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,9970
Nieprawidłowa liczba białych krwinek	1 (0,1%)	0 (0%)	3,02 (0,12; 74,19) p = 0,4988	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4783
D-dimer fibryny	2 (0,2%)	0 (0%)	5,04 (0,24; 105,02) p = 0,2969	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,2469

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Punkt końcowy	NIR+RIT (N = 1109)	PBO (N = 1115)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	n (%)			
Zwiększenie stężenia D-dimeru fibryny [^]	21 (1,9%)	31 (2,8%)	0,67 (0,39; 1,18) p = 0,1690	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,1661
Nieprawidłowa filtracja kłębuszkowa	0 (0%)	1 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,23) p = 0,5030	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4795
Obniżenie filtracji kłębuszkowej	3 (0,3%)	2 (0,2%)	1,51 (0,25; 9,05) p = 0,6523	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,6502
Zwiększenie stężenia hemoglobiny glikowanej	0 (0%)	1 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,23) p = 0,5030	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4795
Zwiększenie hematokrytu	1 (0,1%)	1 (0,1%)	1,01 (0,06; 16,09) p = 0,9970	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,9970
Zmniejszenie stężenia hemoglobiny	1 (0,1%)	0 (0%)	3,02 (0,12; 74,19) p = 0,4988	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4783
Zwiększenie stężenia hemoglobiny	0 (0%)	1 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,23) p = 0,5030	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4795
Haptoglobina	1 (0,1%)	0 (0%)	3,02 (0,12; 74,19) p = 0,4988	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4783
Zwiększenie stężenia haptoglobiny	3 (0,3%)	3 (0,3%)	1,01 (0,20; 4,99) p = 0,9947	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,9947
Nieprawidłowa aktywność enzymów wątrobowych	0 (0%)	1 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,23) p = 0,5030	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4795
Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych	2 (0,2%)	3 (0,3%)	0,67 (0,11; 4,02) p = 0,6608	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,6585
Nieprawidłowa wartość INR	1 (0,1%)	0 (0%)	3,02 (0,12; 74,19) p = 0,4988	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4783
Podwyższona wartość INR	3 (0,3%)	5 (0,4%)	0,60 (0,14; 2,53) p = 0,4881	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4831
Zwiększona wartość prób wątrobowych	1 (0,1%)	0 (0%)	3,02 (0,12; 74,19) p = 0,4988	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4783
Zmniejszona liczba limfocytów	0 (0%)	3 (0,3%)	0,14 (0,01; 2,78) p = 0,1989	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,1330
Zmniejszona liczba neutrofilów	0 (0%)	2 (0,2%)	0,20 (0,01; 4,19) p = 0,3001	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,2478
Zwiększona liczba neutrofilów	2 (0,2%)	0 (0%)	5,04 (0,24; 105,02) p = 0,2969	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,2469
Zmniejszone nasycenie tlenem	1 (0,1%)	0 (0%)	3,02 (0,12; 74,19) p = 0,4988	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4783
Zmniejszona liczba płytek krwi	1 (0,1%)	1 (0,1%)	1,01 (0,06; 16,09) p = 0,9970	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,9970
Zwiększona liczba płytek krwi	2 (0,2%)	1 (0,1%)	2,01 (0,18; 22,23) p = 0,5682	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,5606
Prokalcytonina	1 (0,1%)	0 (0%)	3,02 (0,12; 74,19) p = 0,4988	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4783

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Punkt końcowy	NIR+RIT (N = 1109)	PBO (N = 1115)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
	n (%)			
Zwiększone stężenie prokalcytoniny	0 (0%)	2 (0,2%)	0,20 (0,01; 4,19) p = 0,3001	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,2478
Wydłużony czas protrombinowy	3 (0,3%)	5 (0,4%)	0,60 (0,14; 2,53) p = 0,4881	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4831
Zwiększona liczba czerwonych krwinek	0 (0%)	1 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,23) p = 0,5030	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4795
Zmniejszenie stężenia ferrytyny w surowicy	1 (0,1%)	0 (0%)	3,02 (0,12; 74,19) p = 0,4988	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4783
Zwiększenie stężenia ferrytyny w surowicy	2 (0,2%)	6 (0,5%)	0,33 (0,07; 1,66) p = 0,1798	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,1581
Zwiększenie stężenia wolnej tyroksyny	0 (0%)	1 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,23) p = 0,5030	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4795
Zwiększenie stężenia tyroksyny	1 (0,1%)	0 (0%)	3,02 (0,12; 74,19) p = 0,4988	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4783
Zwiększona aktywność transaminaz	0 (0%)	1 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,23) p = 0,5030	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4795
Zwiększenie masy ciała	0 (0%)	1 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,23) p = 0,5030	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4795
Zmniejszenie liczby białych krwinek	2 (0,2%)	3 (0,3%)	0,67 (0,11; 4,02) p = 0,6608	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,6585
Zwiększenie liczby białych krwinek	2 (0,2%)	0 (0%)	5,04 (0,24; 105,02) p = 0,2969	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,2469
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				
Ogółem	17 (1,5%)	14 (1,3%)	1,22 (0,60; 2,50) p = 0,5776	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5771
Zmniejszony apetyt	1 (0,1%)	0 (0%)	3,02 (0,12; 74,19) p = 0,4988	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4783
Odwodnienie	2 (0,2%)	1 (0,1%)	2,01 (0,18; 22,23) p = 0,5682	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,5606
Cukrzyca	2 (0,2%)	0 (0%)	5,04 (0,24; 105,02) p = 0,2969	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,2469
Nieprawidłowa kontrola cukrzyca	1 (0,1%)	1 (0,1%)	1,01 (0,06; 16,09) p = 0,9970	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,9970
Upośledzona tolerancja glukozy	1 (0,1%)	0 (0%)	3,02 (0,12; 74,19) p = 0,4988	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4783
Dna	1 (0,1%)	0 (0%)	3,02 (0,12; 74,19) p = 0,4988	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4783
Hiperglikemia	2 (0,2%)	4 (0,4%)	0,50 (0,09; 2,75) p = 0,4265	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4169
Hiperkaliemia	0 (0%)	1 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,23) p = 0,5030	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4795

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Punkt końcowy	NIR+RIT (N = 1109) n (%)	PBO (N = 1115) n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Hipertriglicydemia	0 (0%)	1 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,23) p = 0,5030	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4795
Hiperwoleミア	0 (0%)	1 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,23) p = 0,5030	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4795
Hipokaliemia	3 (0,3%)	3 (0,3%)	1,01 (0,20; 4,99) p = 0,9947	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,9947
Hipomagnezemia	0 (0%)	1 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,23) p = 0,5030	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4795
Hiponatremia	2 (0,2%)	0 (0%)	5,04 (0,24; 105,02) p = 0,2969	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,2469
Hipofosfatemia	1 (0,1%)	1 (0,1%)	1,01 (0,06; 16,09) p = 0,9970	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,9970
Nieprawidłowa glikemia na czczo	0 (0%)	1 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,23) p = 0,5030	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4795
Brak uczucia sytości	0 (0%)	1 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,23) p = 0,5030	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4795
Cukrzyca typu 2	1 (0,1%)	1 (0,1%)	1,01 (0,06; 16,09) p = 0,9970	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,9970
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				
Ogółem	13 (1,2%)	11 (1,0%)	1,19 (0,53; 2,67) p = 0,6721	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6718
Ból stawów	3 (0,3%)	1 (0,1%)	3,02 (0,31; 29,09) p = 0,3386	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,3148
Ból pleców	3 (0,3%)	2 (0,2%)	1,51 (0,25; 9,05) p = 0,6523	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,6502
Zwyrodnienie dysku międzyżebrowego	0 (0%)	1 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,23) p = 0,5030	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4795
Wypadnięcie dysku międzyżebrowego	0 (0%)	1 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,23) p = 0,5030	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4795
Skurcze mięśni	0 (0%)	2 (0,2%)	0,20 (0,01; 4,19) p = 0,3001	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,2478
Sztywność układu mięśniowo-szkieletowego	0 (0%)	1 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,23) p = 0,5030	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4795
Ból mięśni	7 (0,6%)	2 (0,2%)	3,53 (0,73; 17,05) p = 0,1158	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,0936
Ból kończyn	1 (0,1%)	2 (0,2%)	0,50 (0,05; 5,55) p = 0,5742	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,5662
Choroba zwyrodnieniowa kręgosłupa	0 (0%)	1 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,23) p = 0,5030	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4795
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone				
Ogółem	0 (0%)	1 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,23) p = 0,5030	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4795

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Punkt końcowy	NIR+RIT (N = 1109) n (%)	PBO (N = 1115) n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Gruczolak okrężnicy	0 (0%)	1 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,23) p = 0,5030	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4795
Zaburzenia układu nerwowego				
Ogółem	80 (7,2%)	26 (2,3%)	3,26 (2,08; 5,11) p < 0,0001	0,05 (0,03; 0,07) NNH = 21 (16; 33) p < 0,0001
Amnezja	0 (0%)	1 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,23) p = 0,5030	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4795
Anosmia	3 (0,3%)	0 (0%)	7,06 (0,36; 136,78) p = 0,1964	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,1325
Udar pnia mózgu	1 (0,1%)	0 (0%)	3,02 (0,12; 74,19) p = 0,4988	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4783
Zawroty głowy	3 (0,3%)	6 (0,5%)	0,50 (0,13; 2,01) p = 0,3297	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,3197
Zaburzenia smaku	62 (5,6%)	3 (0,3%)	21,95 (6,87; 70,14) p < 0,0001	0,05 (0,04; 0,07) NNH = 19 (15; 26) p < 0,0001
Paraliż twarzy	1 (0,1%)	0 (0%)	3,02 (0,12; 74,19) p = 0,4988	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4783
Ból głowy^	15 (1,4%)	14 (1,3%)	1,08 (0,52; 2,24) p = 0,8403	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,8403
Nadmierna senność	0 (0%)	1 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,23) p = 0,5030	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4795
Zaburzenia pamięci	1 (0,1%)	0 (0%)	3,02 (0,12; 74,19) p = 0,4988	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4783
Parosmia	1 (0,1%)	0 (0%)	3,02 (0,12; 74,19) p = 0,4988	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4783
Zespół niespokojnych nóg	0 (0%)	1 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,23) p = 0,5030	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4795
Omdlenie	0 (0%)	1 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,23) p = 0,5030	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4795
Drżenie	0 (0%)	1 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,23) p = 0,5030	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4795
Otępienie naczyniopochodne	1 (0,1%)	0 (0%)	3,02 (0,12; 74,19) p = 0,4988	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4783
Zaburzenia psychiatryczne				
Ogółem	7 (0,6%)	4 (0,4%)	1,76 (0,52; 6,04) p = 0,3661	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,3601
Niepokój	3 (0,3%)	1 (0,1%)	3,02 (0,31; 29,09) p = 0,3386	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,3148
Stan splątania	1 (0,1%)	1 (0,1%)	1,01 (0,06; 16,09) p = 0,9970	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,9970

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Punkt końcowy	NIR+RIT (N = 1109) n (%)	PBO (N = 1115) n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Depresja	1 (0,1%)	0 (0%)	3,02 (0,12; 74,19) p = 0,4988	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4783
Bezsenność	2 (0,2%)	2 (0,2%)	1,01 (0,14; 7,15) p = 0,9957	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,9957
Stres	0 (0%)	1 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,23) p = 0,5030	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4795
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				
Ogółem	1 (0,1%)	3 (0,3%)	0,33 (0,03; 3,22) p = 0,3433	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,3187
Przewlekła choroba nerek	1 (0,1%)	1 (0,1%)	1,01 (0,06; 16,09) p = 0,9970	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,9970
Zaburzenia czynności nerek	0 (0%)	2 (0,2%)	0,20 (0,01; 4,19) p = 0,3001	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,2478
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi				
Ogółem	1 (0,1%)	3 (0,3%)	0,33 (0,03; 3,22) p = 0,3433	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,3187
Ciężkie krwawienia menstruacyjne	0 (0%)	1 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,23) p = 0,5030	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4795
Krwawienia międzymenstruacyjne	0 (0%)	1 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,23) p = 0,5030	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4795
Krwotok z pochwy	1 (0,1%)	1 (0,1%)	1,01 (0,06; 16,09) p = 0,9970	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,9970
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
Ogółem	23 (2,1%)	34 (3,0%)	0,67 (0,39; 1,15) p = 0,1480	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,1452
Ostra niewydolność oddechowa	1 (0,1%)	5 (0,4%)	0,20 (0,02; 1,72) p = 0,1425	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,1026
Kaszal alergiczny	1 (0,1%)	0 (0%)	3,02 (0,12; 74,19) p = 0,4988	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4783
Astma	1 (0,1%)	1 (0,1%)	1,01 (0,06; 16,09) p = 0,9970	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,9970
Kaszal	6 (0,5%)	7 (0,6%)	0,86 (0,29; 2,57) p = 0,7886	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,7883
Duszność	7 (0,6%)	9 (0,8%)	0,78 (0,29; 2,10) p = 0,6243	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6233
Krwawienie z nosa	1 (0,1%)	0 (0%)	3,02 (0,12; 74,19) p = 0,4988	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4783
Krwioplucie	1 (0,1%)	0 (0%)	3,02 (0,12; 74,19) p = 0,4988	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4783

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ niecierpki, przeważnie w 1 lub 2 stopniu nasilenia, które ustąpiły.

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

5.5.3 Poszczególne ciężkie (*serious*) TEAEs

Dane odnośnie częstości poszczególnych ciężkich TEAEs odnotowanych w próbie *EPIC-HR* zebrano w kolejnej tabeli – obejmowały one zdarzenia odnotowane od początku leczenia do wizyty w 34 dniu badania. W większości analizowanych przypadków sTEAEs nie stwierdzono istotnych różnic między wyróżnionymi grupami. Jedynie zapalenie płuc związane z COVID-19 oraz zapalenie płuc (*pneumonia*) występowało znamiennie rzadziej podczas terapii NIR+RIT, odpowiednio RR = 0,16 (95% CI: 0,07; 0,38), $p < 0,0001$, NNT = 37 (95% CI: 26, 61) i RR = 0,09 (95% CI: 0,01; 0,70), $p = 0,0216$, NNT = 112 (95% CI: 67; 345). W badaniu podano także, że do 34 dnia żadne z ciężkich AEs nie doprowadziło do śmierci pacjenta.

Tabela 27. Poszczególne ciężkie TEAEs; NIR+RIT vs PBO; badanie *EPIC-HR* (Hammond 2022).

Punkt końcowy	NIR+RIT (N = 1109) n (%)	PBO (N = 1115) n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Ciężkie TEAEs				
Zapalenie płuc związane z COVID-19	6 (0,5%)	37 (3,3%)	0,16 (0,07; 0,38) p < 0,0001	-0,03 (-0,04; -0,02) NNT = 37 (26; 61) p < 0,0001
Zaostrzenie COVID-19	2 (0,2%)	8 (0,7%)	0,25 (0,05; 1,18) p = 0,0799	-0,01 (-0,01; 0,00) p = 0,0577
Zmniejszenie klirensu kreatyniny	2 (0,2%)	3 (0,3%)	0,67 (0,11; 4,02) p = 0,6608	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,6585
Ropień	1 (0,1%)	0 (0%)	3,02 (0,12; 74,19) p = 0,4988	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4783
Udar pnia mózgu	1 (0,1%)	0 (0%)	3,02 (0,12; 74,19) p = 0,4988	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4783
Dyskomfort w klatce piersiowej	1 (0,1%)	0 (0%)	3,02 (0,12; 74,19) p = 0,4988	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4783
Duszność	1 (0,1%)	3 (0,3%)	0,33 (0,03; 3,22) p = 0,3433	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,3187
Paraliż twarzy	1 (0,1%)	0 (0%)	3,02 (0,12; 74,19) p = 0,4988	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4783
Zmniejszenie stężenia hemoglobiny	1 (0,1%)	0 (0%)	3,02 (0,12; 74,19) p = 0,4988	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4783
Kryzys nadciśnieniowy	1 (0,1%)	0 (0%)	3,02 (0,12; 74,19) p = 0,4988	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4783
Zmniejszenie nasycenia tlenem	1 (0,1%)	0 (0%)	3,02 (0,12; 74,19) p = 0,4988	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4783
Kołatanie serca	1 (0,1%)	0 (0%)	3,02 (0,12; 74,19) p = 0,4988	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4783

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Punkt końcowy	NIR+RIT (N = 1109) n (%)	PBO (N = 1115) n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zapalenie płuc (<i>pneumonia</i>)	1 (0,1%)	11 (1,0%)	0,09 (0,01; 0,70) p = 0,0216	-0,01 (-0,02; 0,00) NNT = 112 (67; 345) p = 0,0038
Posocznica	1 (0,1%)	0 (0%)	3,02 (0,12; 74,19) p = 0,4988	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4783
Ostra niewydolność oddechowa	0 (0%)	5 (0,4%)	0,09 (0,01; 1,65) p = 0,1048	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,0407
Wzrost stężenia aminotransferazy alaninowej	0 (0%)	1 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,23) p = 0,5030	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4795
Niedokrwistość	0 (0%)	1 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,23) p = 0,5030	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4795
Atypowe zapalenie płuc	0 (0%)	1 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,23) p = 0,5030	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4795
Gruczolak okrężnicy	0 (0%)	1 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,23) p = 0,5030	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4795
Uraz czaszkowo-mózgowy	0 (0%)	1 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,23) p = 0,5030	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4795
Uraz oka	0 (0%)	1 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,23) p = 0,5030	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4795
Zwiększenie stężenia D-dimeru fibryny	0 (0%)	1 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,23) p = 0,5030	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4795
Złamanie ręki	0 (0%)	1 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,23) p = 0,5030	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4795
Niedotlenienie	0 (0%)	2 (0,2%)	0,20 (0,01; 4,19) p = 0,3001	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,2478
Śródmiąższowa choroba płuc	0 (0%)	2 (0,2%)	0,20 (0,01; 4,19) p = 0,3001	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,2478
Zapalenie płuc (<i>pneumonitis</i>)	0 (0%)	5 (0,4%)	0,09 (0,01; 1,65) p = 0,1048	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,0407
Zator płuczny	0 (0%)	2 (0,2%)	0,20 (0,01; 4,19) p = 0,3001	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,2478
Krwotok z odbytu	0 (0%)	1 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,23) p = 0,5030	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4795
Niewydolność oddechowa	0 (0%)	1 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,23) p = 0,5030	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4795
Wypadek drogowy	0 (0%)	1 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,23) p = 0,5030	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4795
Złamanie nadgarstka	0 (0%)	1 (0,1%)	0,33 (0,01; 8,23) p = 0,5030	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,4795

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

6 Badania obserwacyjne z grupą kontrolną

6.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 13 badań obserwacyjnych z grupą kontrolną, w których porównano stosowanie preparatu Paxlovid (nirmatrelwir + rytonawir) do braku takiej terapii: *Arbel 2022*, *Dryden-Peterson 2023*, *Ganatra 2022*, *Gentry 2023*, *Hashash 2022*, *Liu 2023*, *Najjar-Debbiny 2022*, *Park 2022*, *Shah 2022* (publikacje *Shah 2022* i *Shah 2023*), *Wai 2023*, *Wong 2022*, *Wong 2023* i *Yip 2022*. Wszystkie analizowane próby miały charakter retrospektywny. W większości dane pochodziły z wielu ośrodków, wyjątkiem tutaj jest jednoośrodkowe badanie *Park 2022*.

Przeważnie w badaniach nie przedstawiono informacji o sponsorze, przy czym w badaniach *Arbel 2022*, *Gentry 2022* oraz *Yip 2022* zaznaczono, że nie były one finansowane z zewnętrznych źródeł. Tylko w próbach *Dryden-Peterson 2023* i *Wai 2023* podano, że były one wspierane odpowiednio przez *Harvard University Center for AIDS Research, funded program of the National Institutes of Health (P30 AI060354)* i *the National Cancer Institute (R01 CA236546)* oraz *The Tung's Foundation*.

Szczegóły dotyczące metodyki odnalezionych badań podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 28. Charakterystyka metodyki badań obserwacyjnych z grupą kontrolną włączonych do oceny produktu Paxlovid (NIR+RIT).

Badanie	Rodzaj badania	Klasyfikacja AOT-MiT/skala NOS	Okres obserwacji	Liczebność grup (NIR+RIT vs brak NIR+RIT)	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Arbel 2022</i>	Obserwacyjne retrospektywne z równoczesną grupą kontrolną	IIID NOS: 9/9 (D: 4/4; P: 2/2; W: 3/3)	35 dni Analiza: 9 stycznia – 31 marca 2022 [^]	3902 vs 105352	Wieloośrodkowe (baza danych, Izrael)	Brak
<i>Dryden-Peterson 2023</i>	Obserwacyjne retrospektywne z równoczesną grupą kontrolną	IIID NOS: 9/9 (D: 4/4; P: 2/2; W: 3/3)	14 dni dla oceny hospitalizacji i 28 dni dla oceny zgonów Analiza: 1 stycznia – 14 sierpnia 2022	11797 vs 32248 (dopasowana kontrola)	Wieloośrodkowe (baza danych, USA)	<i>Harvard University Center for AIDS Research, funded program of the National Institutes of Health (P30 AI060354)</i> i <i>the National Cancer Institute (R01 CA236546)</i>
<i>Ganatra 2022</i>	Obserwacyjne retrospektywne z równoczesną	IIID NOS: 9/9 (D: 4/4; P: 2/2; W: 3/3)	30 dni	1130 vs 1130 (dopasowana kontrola)	Wieloośrodkowe (baza danych, USA)	bd.

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Badanie	Rodzaj badania	Klasyfikacja AOT-MIT/skala NOS	Okres obserwacji	Liczebność grup (NIR+RIT vs brak NIR+RIT)	Liczba ośrodków	Sponsor
	grupą kontrolną		Analiza: 1 grudnia 2021 – 18 kwietnia 2022			
<i>Gentry 2023</i>	Obserwacyjne retrospektywne z równoczesową grupą kontrolną	IIID NOS: 9/9 (D: 4/4; P: 2/2; W: 3/3)	30 dni Analiza: 1 stycznia – 8 marca 2022	813 vs 1370 (dopasowana kontrola)	Wieloośrodkowe (baza danych, USA)	Brak
<i>Hashash 2022</i>	Obserwacyjne retrospektywne z równoczesową grupą kontrolną	IIID NOS: 9/9 (D: 4/4; P: 2/2; W: 3/3)	30 dni	531 vs 531 (dopasowana kontrola)	Wieloośrodkowe (baza danych, USA)	bd.
<i>Liu 2023</i>	Obserwacyjne retrospektywne z równoczesową grupą kontrolną	IIID NOS: 9/9 (D: 4/4; P: 2/2; W: 3/3)	1 rok	45764 vs 45764 (dopasowana kontrola)	Wieloośrodkowe (baza danych, USA)	bd.
<i>Najjar-Debbiny 2022</i>	Obserwacyjne retrospektywne z równoczesową grupą kontrolną	IIID NOS: 9/9 (D: 4/4; P: 2/2; W: 3/3)	28 dni Analiza: 1 stycznia – 28 lutego 2022^^	4737 vs 175614	Wieloośrodkowe (baza danych, Izrael)	bd.
<i>Park 2022</i>	Obserwacyjne retrospektywne z równoczesową grupą kontrolną	IIID NOS: 9/9 (D: 4/4; P: 2/2; W: 3/3)	bd.	111 vs 303	Jednośrodkowe (Korea)	bd.
<i>Shah 2022</i> (publikacje <i>Shah 2022</i> i <i>Shah 2023</i>)	Obserwacyjne retrospektywne z równoczesową grupą kontrolną	IIID NOS: 9/9 (D: 4/4; P: 2/2; W: 3/3)	30 dni*	198927 vs 500921	Wieloośrodkowe (baza danych, USA)	bd.
<i>Wai 2023</i>	Obserwacyjne retrospektywne z równoczesową grupą kontrolną	IIID NOS: 9/9 (D: 4/4; P: 2/2; W: 3/3)	28 dni Analiza: 22 lutego – 15 kwietnia 2022	14120,92 vs 23430 (dopasowana kontrola)**	Wieloośrodkowe (baza danych, Hong Kong)	The Tung's Foundation
<i>Wong 2022</i>	Obserwacyjne retrospektywne z równoczesową grupą kontrolną	IIID NOS: 9/9 (D: 4/4; P: 2/2; W: 3/3)	28 dni Analiza: 26 lutego – 26 czerwca 2022	5542 vs 54672 (dopasowana kontrola)	Wieloośrodkowe (baza danych, Hong Kong)	bd.

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Badanie	Rodzaj badania	Klasyfikacja AOT-MIT/skala NOS	Okres obserwacji	Liczebność grup (NIR+RIT vs brak NIR+RIT)	Liczba ośrodków	Sponsor
Wong 2023	Obserwacyjne retrospektywne z równoczesną grupą kontrolną	IIID NOS: 8/9 (D: 4/4; P: 1/2; W: 3/3)	30 dni [@]	4408 vs 165592	Wieloośrodkowe (Hong Kong)	bd.
Yip 2022	Obserwacyjne retrospektywne z równoczesną grupą kontrolną	IIID NOS: 9/9 (D: 4/4; P: 2/2; W: 3/3)	30 dni Analiza: 16 lutego – 31 marca 2022	4921 vs 4758 (dopasowana kontrola)	Wieloośrodkowe (Hong Kong)	Brak

* lub do momentu wystąpienia hospitalizacji, w zależności od tego, co wystąpiło pierwsze;

** z badania zaprezentowano informacje o pacjentach niehospitalizowanych (grupa *outpatient*);

@ chorzy byli obserwowani do momentu wystąpienia poszukiwanych klinicznych punktów końcowych, zgonu, daty odcięcia danych (30 kwietnia 2022 r.) lub do 30 dni, w zależności od tego, co wystąpiło pierwsze;

^ pacjentów obserwowano do pierwszego wystąpienia jednego z następujących czynników: upływu 35 dni od diagnozy COVID-19, zakończenia planowanego okresu obserwacji, lub do daty cenzorowania z uwagi na zgon niezwiązany z COVID-19;

^^ każdego pacjenta obserwowano od dnia dodatniego testu w kierunku SARS-CoV-2 do wystąpienia pierwszego z następujących zdarzeń: COVID-19 o ciężkim przebiegu, zgon, upływanie 28 dni lub do dnia 10.03.2022.

Dane dotyczące pacjentów uwzględnionych w analizowanych badaniach pozyskiwano głównie z dużych baz danych rejestrów medycznych i ogółem odnalezione badania uwzględniały rekordy pacjentów od grudnia 2021 roku do sierpnia 2022 roku. Badania prowadzono więc w większości w okresie, gdzie dominującym wariantem wirusa SARS-CoV-2 w środowisku był wariant omikron (który zaczął przeważać od stycznia 2022 roku). Badania były próbami dobrej jakości – większości przyznano ocenę 9 punktów (na 9 możliwych) w skali NOS (szczegóły skali przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy).

Wszystkie opisywane badania porównywały grupę, w której zastosowano produkt Paxlovid z grupą kontrolną, którą definiowano przez brak leczenia tym preparatem – niektóre badania oceniały również dodatkowe grupy kontrolne, w których stosowano inne preparaty przeciwwirusowe, ale z uwagi na fakt, że nie stanowiły komparatora w niniejszej analizie, zostały pominięte w tym opisie. W 8 analizowanych badaniach (*Dryden-Peterson 2023, Ganatra 2022, Gentry 2023, Hashash 2022, Liu 2023, Wai 2023, Wong 2022 i Yip 2022*) grupa kontrolna była dopasowana do grupy NIR+RIT. W badaniach tych ewentualne czynniki różnicujące analizowane grupy były w pewnym stopniu kontrolowane – do tego celu wykorzystano w większości prób metodę *propensity score matching* lub *inverse probability-weighted models*.

Ogółem, analizowane badania oceniały głównie ryzyko hospitalizacji pacjenta lub zgonu i były to najważniejsze z klinicznego punktu widzenia efekty oceniane w badaniach – część prób analizowała również

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

inne aspekty choroby. Szczegółowe dane o ocenianych w danym badaniu punktach końcowych, jak również ich definicje, podsumowano w podrozdziale dotyczącym oceny skuteczności preparatu Paxlovid.

Informacje o przepływie pacjentów w danym badaniu podsumowano w tabeli poniżej. Z uwagi na retrospektywny charakter badań, utrata pacjentów z obserwacji polegała raczej na braku odpowiednich danych w rekordach analizowanej bazy danych niż fizycznym braku kontaktu z pacjentem biorącym udział w próbie.

Tabela 29. Przepływ pacjentów w badaniach obserwacyjnych z grupą kontrolną włączonych do oceny preparatu Paxlovid (NIR+RIT).

Badanie	Informacje o przepływie pacjentów
Arbel 2022	<ul style="list-style-type: none"> W bazie CHS zidentyfikowano 1 164 902 osoby, które uległy zakażeniu SARS-CoV-2 w przyjętym okresie badania. Z tej wyjściowej grupy chorych 1 017 052 osób nie spełniło kryteriów włączenia (6832 – rezydenci ośrodków opieki długoterminowej; 801 609 – wiek < 40 lat; 208 611 – wynik oceny ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19 < 2 punktów), a 38 480 pacjentów wykluczono z powodu obecności medycznych przeciwwskazań do zastosowania NIR+RIT. Kolejnych 116 osób nie spełniło kryteriów kwalifikacji do leczenia NIR+RIT (55 rozpoczęło leczenie przed uzyskaniem dodatniego wyniku testu w kierunku zakażenia SARS-CoV-2; w 28 przypadkach nie można było ustalić daty rozpoczęcia leczenia; 26 chorych rozpoczęło leczenie NIR+RIT ≥ 6 dni od otrzymania dodatniego wyniku testu w kierunku zakażenia SARS-CoV-2; 7 pacjentów rozpoczęło leczenie po hospitalizacji). Pozostałych 109 254 pacjentów spełniło kryteria włączenia/wykluczenia, z czego 3 902 osób leczono NIR+RIT, a 105 352 osoby nie otrzymały takiego leczenia. W analizie wyników uwzględniono wszystkich pacjentów, którzy spełnili przyjęte kryteria włączenia/wykluczenia.
Dryden-Peterson 2023	<ul style="list-style-type: none"> Wyjściowe kohorty bez dopasowania: W analizowanym przedziale czasowym w ramach bazy <i>Mass General Brigham</i> zdiagnozowano 117385 pacjentów z COVID-19, z czego chorych w wieku 50 lat lub więcej było 51842 (posiadali oni również pomiary masy ciała w ciągu 2 ostatnich lat). Wśród tych chorych 7291 miało przeciwwskazania do zastosowania NIR+RIT bądź pierwsza diagnoza COVID-19 lub dawka preparatu Paxlovid przypadła na 1 dzień hospitalizacji bądź zgon chorego. Pozostali pacjenci (44551) zostali sklasyfikowani jako niehospitalizowani i spełniali kryteria kwalifikacji do terapii NIR+RIT – ostatecznie terapię taką otrzymało 12541 chorych, a 32010 nie miało takiego leczenia. Dopasowane kohorty: W wyniku przeprowadzenia procedury <i>inverse probability-weighted model</i> w obu porównywanych kohortach (NIR+RIT i kontrolnej) pozostało odpowiednio 11797 i 32248 chorych o zbliżonych charakterystykach wyjściowych.
Ganatra 2022	<ul style="list-style-type: none"> Wyjściowe kohorty bez dopasowania: W pierwszym etapie selekcji z wyjściowej puli 88 651 696 pacjentów zarejestrowany w bazie <i>TriNetX Research Network</i> wykluczono 88 404 729 osób niepełniających kryterium rozpoznania zakażenia SARS-CoV-2 lub COVID-19 w okresie po ≥ 1 miesiącu po zaszczepieniu przeciwko COVID-19 w okresie 01.12.2021–18.04.2022. Z pozostałej grupy 231 098 dorosłych (≥ 18 lat) pacjentów, u których rozpoznano zakażenie SARS-CoV-2 lub COVID-19 po ≥ 1 miesiącu od zaszczepienia wykluczono 119 510 chorych wymagających wyjściowo hospitalizacji lub leczonych osoczem ozdrowieńców, przeciwciałem monoklonalnym lub molnupirawirem. Pozostali pacjenci (niepoddani hospitalizacji, zaszczepieni pacjenci z rozpoznaniem zakażeniem SARS-CoV-2 lub Covid-19) zostali włączeni do badania, w tym 1131 chorych, u których w ciągu 5 dni od rozpoznania zastosowano leczenie NIR+RIT oraz 110 457 chorych, u których w ciągu 5 dni od rozpoznania nie zastosowano NIR+RIT. Dopasowane kohorty: W wyniku przeprowadzenia procedury <i>propensity score matching</i> w obu porównywanych kohortach (NIR+RIT i kontrolnej) pozostało po 1130 pacjentów o zbliżonych (dopasowanych) charakterystykach wyjściowych.

Badanie	Informacje o przepływie pacjentów
Gentry 2023	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Wyjściowe kohorty bez dopasowania</u>: Zakażenie SARS-CoV-2 stwierdzono u 135287 chorych z bazy VHA, z czego 49017 pacjentów miało ≥ 65 lat. Z powodu przyjęcia do szpitala zostało wykluczonych 5165 chorych, a z uwagi na otrzymywanie przeciwciał monoklonalnych bądź remdesiwiru 436 pacjentów. Ostatecznie w analizie uwzględniono 43416 chorych, w tym 1370 pacjentów miało przepisane leczenie antywirusowe. ▪ <u>Dopasowane kohorty</u>: W wyniku przeprowadzenia procedury <i>propensity score matching</i> w obu porównywanych kohortach (leczenie antywirusowe i kontrolnej) pozostało po 1370 pacjentów (813 chorych otrzymujących NIR+RIT) o zbliżonych (dopasowanych) charakterystykach wyjściowych.
Hashash 2022	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Wyjściowe kohorty bez dopasowania</u>: W badaniu uwzględniono 29598 chorych z chorobą zapalną jelit i diagnozą COVID-19, z czego produkt Paxlovid otrzymało 532 (1,7%) pacjentów. ▪ <u>Dopasowane kohorty</u>: W wyniku przeprowadzenia procedury <i>propensity score matching</i> w obu porównywanych kohortach (NIR+RIT i kontrolnej) pozostało po 531 pacjentów o zbliżonych (dopasowanych) charakterystykach wyjściowych.
Liu 2023	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Wyjściowe kohorty bez dopasowania</u>: Z analizowanej bazy danych włączono 9474579 chorych w wieku ≥ 18 lat z dodatnim testem na SARS-CoV-2 lub diagnozą COVID-19, z czego niehospitalizowani stanowili 7323884 pacjentów. Po wyłączeniu chorych, którzy otrzymali niedozwolone leki oraz pacjentów z epilepsją i drgawkami w wywiadzie pozostało 45764 chorych w grupie NIR+RIT i 7167577 pacjentów w grupie kontrolnej. ▪ <u>Dopasowane kohorty</u>: W wyniku przeprowadzenia procedury <i>propensity score matching</i> w obu porównywanych kohortach (NIR+RIT i kontrolnej) pozostało po 45764 pacjentów o zbliżonych (dopasowanych) charakterystykach wyjściowych.
Najjar-Debbiny 2022	<ul style="list-style-type: none"> ▪ W analizowanej bazie zidentyfikowano 595 513 pacjentów w wieku ≥ 18 roku życia z pierwszym dodatnim wynikiem testu w kierunku zakażenia SARS-CoV-2 w analizowanym okresie. Z tej puli wykluczono: 367 655 pacjentów bez chorób współistniejących/czynników ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19; 42 889 pacjentów z przeciwwskazaniami do zastosowania leku Paxlovid; 2412 chorych z dodatnim wynikiem testu wykonanego w trakcie hospitalizacji lub dniu przyjęcia do szpitala; 66 pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie NIR+RIT po > 5 dniach od dodatniego testu oraz 2140 leczonych molnupirawirem. Pozostałych 180 351 chorych spełniło przyjęte kryteria i zostało włączonych do badania – w tym 4737 pacjentów, którzy otrzymali Paxlovid i 175 614 pacjentów, którzy nie otrzymali tego leku.
Park 2022	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Do badania zakwalifikowano wstępnie 625 pacjentów, ale 122 chorych nie miało objawów od momentu diagnozy, u 84 pacjentów objawy pojawiły się po 5 dniach, a 5 chorych było hospitalizowanych w 1 dniu obserwacji – dlatego ostatecznie w analizie uwzględniono 414 pacjentów, z czego NIR+RIT otrzymało 111 pacjentów (26,8%)
Shah 2022	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wśród 1713120 osób w wieku ≥ 18 lat z diagnozą COVID-19 w okresie od 1 kwietnia do 31 sierpnia 2022 r. z bazy COSMOS kryteria włączenia spełniło 699848 pacjentów (40,9%), w tym 198927 chorych, którzy rozpoczęli leczenie NIR+RIT w ciągu 5 dni od diagnozy COVID-19 i 500921 bez takiej terapii.
Wai 2023	<ul style="list-style-type: none"> ▪ W okresie trwania badania 33217 pacjentów było poddanych ocenie pozaszpitalnej, z czego produkt Paxlovid otrzymało 4442 chorych ▪ <u>Dopasowane kohorty</u>: W wyniku przeprowadzenia analizy <i>inverse probability of treatment weighting-adjusted</i> w porównywanych kohortach (NIR+RIT i kontrolnej) było odpowiednio 14120,92 i 23430 chorych o zbliżonych charakterystykach wyjściowych.
Wong 2022	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wśród 1074856 chorych z zakażeniem SARS-CoV-2 zidentyfikowanych w okresie badania, 11847 (1,1%) rozpoczęło terapię antywirusową dwoma analizowanymi lekami ▪ <u>Dopasowane kohorty</u>: W wyniku przeprowadzenia procedury <i>propensity score matching</i> w obu porównywanych kohortach (NIR+RIT i kontrolnej) pozostało odpowiednio 5542 i 54672 chorych o zbliżonych charakterystykach wyjściowych.

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Badanie	Informacje o przepływie pacjentów
Wong 2023	<ul style="list-style-type: none"> W analizie uwzględniono 183041 pacjentów, w tym 4408 chorych otrzymujących NIR+RIT i 165592 pacjentów bez leczenia przeciwwirusowego (w tym dane oceny biochemicznej wątroby były dostępne odpowiednio dla 303 i 19103 pacjentów)
Yip 2022	<ul style="list-style-type: none"> Zidentyfikowano 94 167 chorych na COVID-19 zgłaszających się do uwzględnionych w badaniu klinik w okresie od 16 lutego 2022 r. do 31 marca 2022 r. Wśród tych chorych, wykluczono 271 pacjentów z powodu hospitalizacji pierwszego dnia wizyty w klinice oraz 13 chorych otrzymujących jednocześnie NIR+RIT oraz molnupirawir Ostatecznie w analizie 93883 pacjentów: 83154 nieotrzymujących leczenia przeciwwirusowego, 5808 leczonych molnupirawirem oraz 4921 leczonych NIR+RIT <u>Dopasowane kohorty</u>: po przeprowadzeniu dopasowania grupy kontrolnej z użyciem <i>propensity score weighting</i>, w analizie uwzględniono 4921 chorych w grupie NIR+RIT oraz 4758 w grupie kontrolnej

6.2 Charakterystyka włączonej populacji

6.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Kryteria selekcji pacjentów w badaniach obserwacyjnych z grupą kontrolną zestawiono w tabeli poniżej. Ponieważ były to badania retrospektywne przedstawione kryteria w ich przypadku dotyczyły zasad selekcji rekordów z analizowanych baz danych.

Tabela 30. Kryteria włączenia i wykluczenia do badań obserwacyjnych z grupą kontrolną włączonych do oceny preparatu Paxlovid (NIR+RIT).

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Arbel 2022	<ul style="list-style-type: none"> pacjenci uwzględnieni w analizowanej bazie danych wiek przynajmniej 40 lat potwierdzona infekcja wirusem SARS-CoV-2 diagnoza COVID-19 (bez hospitalizacji), przed 24 lutego 2022 roku wysokie ryzyko progresji do ciężkiej postaci choroby (uzyskanie przynajmniej 2 punktów w wyniku oceny ryzyka – szczegóły w załączniku do niniejszej analizy) brak przeciwwskazań do stosowania nirmatrelwiru/ritonawiru baza <i>Clalit Health Services</i> 	<ul style="list-style-type: none"> pacjenci pozostający w domach opieki długoterminowej pacjenci hospitalizowani przed lub w dniu potwierdzenia infekcji SARS-CoV-2 leczenie molnupirawirem lub przeciwciałami przeciw SARS-CoV-2: tixagewimabem oraz cylegawimabem
Dryden-Peterson 2023	<ul style="list-style-type: none"> wiek przynajmniej 50 lat zamieszkanie na terenie Massachusetts lub New Hampshire diagnoza COVID-19 w okresie od 1 stycznia 2022 r. do 17 lipca 2022 r. (brak dodatniego wyniku testu molekularnego w ciągu ostatnich 90 dni) 	<ul style="list-style-type: none"> eGFR < 30 ml/min stosowanie leków, których nie zaleca się podczas terapii NIR+RIT (cyklosporyna, takrolimus, ewerolimus, syrolimus, kłopidogrel, rywaroksaban, amiodaron, karbamazepina, fenytoina i ranolazyna)

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ baza <i>Mass General Brigham</i> 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ brak innego leczenia w ramach wczesnego COVID-19 (molnupirawir, remdesiwir, sotrowimab i bebtelowimab) ▪ brak hospitalizacji w dniu diagnozy i dniu kolejnym ▪ brak pomiarów masy ciała w ciągu 2 lat przez rozpoznaniem COVID-19
<i>Ganatra 2022</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek ≥ 18 lat ▪ przebyte szczepienie przeciwko COVID-19 ▪ rozpoznanie COVID-19 w okresie ≥ 1 mies. po zaszczepieniu, w okresie 01.12.2021–18.04.2022 ▪ pacjenci niepoddani hospitalizacji ▪ baza <i>TriNetX</i> 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ leczenie analizowanego zakażenia COVID-19 przeciwciałem monoklonalnym, osoczem ozdrowieńców lub molnupirawirem
<i>Gentry 2023</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek ≥ 65 lat ▪ udokumentowane zakażenie SARS-CoV-2 w okresie 1 stycznia 2022 r. do 6 lutego 2022r. ▪ nasilenie choroby łagodne do umiarkowanego (zdefiniowane jako brak konieczności hospitalizacji lub brak zgonu w ciągu 24h od diagnozy COVID-19) ▪ przepisania terapii NIR+RIT lub molnupirawirem ▪ baza <i>Veterans Health Administration</i> 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ hospitalizacja lub zgon w ciągu 24 godzin od diagnozy COVID-19 ▪ otrzymanie celowanego przeciwciała monoklonalnego w leczeniu COVID-19 lub remdesiwiru
<i>Hashash 2022</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ chorzy z zapalną chorobą jelit zidentyfikowani w ramach bazy <i>TriNetX</i>, którzy otrzymali NIR+RIT lub molnupirawir 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ nie sprecyzowano
<i>Liu 2023</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ co najmniej dwa spotkania z organizacją zajmującą się opieką zdrowotną w okresie 1 marca 2020 r. do 1 stycznia 2022 r. ▪ wiek ≥ 18 lat ▪ nowa diagnoza COVID-19 ▪ baza <i>TriNetX</i> 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wcześniejsza epilepsja i drgawki ▪ otrzymywanie kiedykolwiek remdesiwiru, molnupirawiru, przeciwciał monoklonalnych i osocza ozdrowieńców ▪ konieczność hospitalizacji
<i>Najjar-Debbiny 2022</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek ≥ 18 lat ▪ pierwszy dodatni wynik testu w kierunku zakażenia SARS-CoV-2 (PCR lub antygenowy), uzyskany w okresie 01.01.2022–28.02.2022 ▪ spełnione kryteria kwalifikacji do leczenia produktem leczniczym Paxlovid (NIR+RIT), tj. obecność ≥ 1 choroby współistniejącej lub stanu związanego z wysokim ryzykiem ciężkiego przebiegu COVID-19 (≥ 1 z poniższych): <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 60 lat • BMI ≥ 30 kg/m² • cukrzyca • nadciśnienie tętnicze • choroba sercowo-naczyniowa • przewlekła choroba wątroby 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ stosowanie leków przeciwwskazanych do stosowania z lekiem Paxlovid ▪ eGFR < 30 ml/min/1,73 m² ▪ dializy ▪ masa ciała < 40 kg ▪ ciąża ▪ leczenie molnupirawirem ▪ rozpoczęcie leczenia lekiem Paxlovid (NIR+RIT) po > 5 dniach od daty dodatniego testu w kierunku zakażenia SARS-CoV-2 ▪ wykonanie pierwszego dodatniego testu w kierunku zakażenia SARS-CoV-2 w ramach hospitalizacji lub w dniu, w którym doszło do przyjęcia do szpitala

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> • przewlekła choroba płuc • przewlekła choroba nerek • choroba neurologiczna • immunosupresja <ul style="list-style-type: none"> ▪ nowotwór złośliwy ▪ bazy <i>Clalit Health Services i the Israeli Ministry of Health COVID-19</i> 	
<i>Park 2022</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ spełnienie kryteriów do włączenia terapii NIR+RIT ▪ od 14 do 21 stycznia 2022: wiek ≥ 65 lat i potwierdzone niedobory odporności ▪ od 22 stycznia do 6 lutego 2022: wiek ≥ 60 lat, pozostałe kryteria te same ▪ od 7 lutego 2022: : wiek ≥ 50 lat i choroby współtowarzyszące (cukrzyca, zaburzenia sercowo-naczyniowe, w tym nadciśnienie), przewlekła choroba nerek, przewlekła choroba płuc, w tym astma, aktywny nowotwór, nadwaga ($BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$), niedobory odporności, niedokrwistość sierpowatokrwinkowa lub zaburzenia neurorozwojowe ▪ rozpoczęcie terapii NIR+RIT w ciągu 5 dni od wystąpienia objawów ▪ brak konieczności tlenoterapii ▪ baza <i>Kangnam Sacred Heart Hospital</i>, który zapewnia opiekę domową 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ pacjenci bezobjawowi ▪ stosowanie leków, które wchodzą w interakcje z NIR+RIT, a których podawanie nie może zostać tymczasowo przerwane ▪ ciężka niewydolność nerek lub wątroby
<i>Shah 2022</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ rozpoznanie COVID-19 lub pozytywny wynik testu CARS-CoV-2 (test antygenowy lub NAAT) w okresie od 1 kwietnia do 31 sierpnia 2022 r. ▪ opieka pozaszpitalna (wizyta telemedyczna lub stacjonarna, oddział ratunkowy bądź pomocy doraźnej lub inne) związana z diagnozą COVID-19 ▪ co najmniej 1 poprzednie osobiste spotkanie w ramach bazy COSMOS w ciągu 3 ostatnich lat poprzedzających diagnozę COVID-19 ▪ wiek ≥ 50 lat lub ≥ 18 lat z chorobami współistniejącymi, zgodnie z ICD-10 lub dokumentacją medyczną, które kwalifikują do wdrożenia terapii NIR+RIT ▪ otrzymanie NIR+RIT w ciągu 5 dni od rozpoznania COVID-19 ▪ brak ciąży ▪ brak przeciwwskazań farmakologicznych lub medycznych do stosowania NIR+RIT (zaawansowana dysfunkcja wątroby lub $eGFR < 30 \text{ ml/min}$) ▪ w przypadku z wieloma zakażeniami SARS-CoV-2 w okresie badania brano pod uwagę tylko pierwsze z nich ▪ baza <i>COSMOS</i> 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ w analizie nie uwzględniono chorych, którym NIR+RIT przepisano w ciągu 90 dni poprzedzających datę analizowanego zakażenia SARS-CoV-2, pacjentów, którzy otrzymali NIR+RIT 6-30 dni po rozpoznaniu COVID-19 bądź chorych, którzy otrzymali inną terapię przeciw COVID-19 przed hospitalizacją

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<i>Wai 2023</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wizyta w klinikach w okresie od 22 lutego do 31 marca 2022 r. ▪ diagnoza COVID-19 na podstawie testu NAAT lub szybkiego testu antygenowego ▪ łagodna do umiarkowanej postać choroby ▪ wiek ≥ 60 lat lub młodszy z co najmniej 1 choroby przewlekłą ▪ baza administracyjna Hong Kongu 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ otrzymywanie remdesiwiru, deksametazonu, interferonu beta-1a i wlewu osocza ▪ otrzymanie NIR+RIT lub molnupirawiru później niż 7 dni po dacie włączenia do analizy ▪ otrzymanie recepty przed datą rozpoczęcia analizy
<i>Wong 2022</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek ≥ 18 lat ▪ potwierdzone zakażenie SARS-CoV-2 w Hong Kongu podczas fali związanej z wariantem omikron ▪ brak hospitalizacji ▪ kryteria do terapii NIR+RIT lub molnupirawirem Hong Kong Hospital ▪ baza <i>Hong Kong Hospital Authority</i> 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ przyjęcie do szpitala przed zakażeniem SARS-CoV-2 ▪ zgon w dniu lub przed zakażeniem SARS-CoV-2 ▪ przeciwwskazania do stosowania NIR+RIT ▪ rozpoczęcie terapii antywirusowej w ciągu > 5 dni od wystąpienia objawów
<i>Wang 2023</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ diagnoza COVID-19 ▪ uczęszczanie do publicznych szpitali lub klinik w Hong Kongu w okresie od 1 stycznia 2022 r. do 31 marca 2022 r. ▪ baza Hong Kongu 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ nie sprecyzowano
<i>Yip 2022</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ pacjenci z COVID-19 zgłaszający się do ośrodka biorącego udział w badaniu w okresie pomiędzy 16 lutego 2022 r. a 31 marcem 2022 roku ▪ zastosowanie terapii molnupirawirem lub NIR+RIT w ciągu 5 dni od początku objawów COVID-19, u starszych pacjentów i chorych z czynnikami ryzyka rozwoju ciężkiej choroby oraz niepełnym szczepieniem przeciw COVID-19, odpowiednio w czasie od 12 marca 2022 roku oraz 16 marca 2022 roku (daty dostępności obu leków) ▪ baza <i>Hong Kong Hospital Authority</i> 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ hospitalizacja w momencie wizyty w ośrodku

Ogółem, we włączonych badaniach uwzględniono pacjentów z diagnozą COVID-19, u których stwierdzono wysokie ryzyko progresji do ciężkiej postaci choroby (najczęściej na podstawie list różnych wyjściowych charakterystyk klinicznych, których szczegóły przedstawiono w kolejnej tabeli). Oceniani pacjenci nie byli hospitalizowani.

W części badań sprecyzowano, że włączano chorych dorosłych (≥ 18 lat, często z chorobami współistniejącymi; badania *Ganatra 2022*, *Liu 2023*, *Najjar-Debbiny 2022*, *Shah 2022* i *Wong 2022*), a nawet starszych, tj. w wieku przynajmniej 40 lat (*Arbel 2022*), 50 lat (*Dryden-Peterson 2023* i *Park 2022*) oraz 65 lat (*Gentry 2023*). Specyficzną (na tle pozostałych badań) populację uwzględniono w próbie *Hashash 2022*, gdzie włączono pacjentów z zapalną chorobą jelit.

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Kryteria wykluczenia obejmowały głównie stosowanie innych terapii przeciwwirusowych lub leków niezalecanych do stosowania razem z preparatem Paxlovid, wartości eGFR < 30 ml/min, a także inne przeciwwskazania do stosowania NIR+RIT oraz zbyt późne rozpoczęcie analizowanej terapii.

6.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W poniższej tabeli zestawiono wyjściowe charakterystyki pacjentów w poszczególnych badaniach obserwacyjnych z grupą kontrolną. Wybrano główne parametry demograficzne i kliniczne, a w przypadku badań, w których zastosowano metody dopasowania grup, prezentowano dane dla grup powstałych już po takim dopasowaniu.

Ogółem w uwzględnionych w analizie badaniach obserwacyjnych z grupą kontrolną uwzględniono 292296 chorych leczonych NIR+RIT oraz 946093 pacjentów bez takiej terapii. Średni wiek analizowanych pacjentów mieścił się w zakresie około 55-74 lat. We większości badań uwzględniono przeważnie kobiety, podczas gdy odsetek mężczyzn znajdował się w przedziale około 36-52% - wyjątek pod tym względem stanowiła próba *Gentry 2023*, gdzie odsetek mężczyzn wyniósł 94%. W części badań przeważała rasa biała, której odsetek wynosił od około 75% do 89%. W trzech badaniach (*Dryden-Peterson 2023*, *Gentry 2023* i *Shah 2022*) podano, że pełne zaszczepienie wraz dawką przypominającą otrzymało odpowiednio 68%, 40,1% i 60,0% chorych z grupy NIR+RIT oraz 65%, 42,6% i 41,9% z grupy kontrolnej. Z kolei odsetek chorych nieszczepionych mieścił się w zakresie około 7-15% i 8-28%. Odsetek pacjentów z chorobami współwystępującymi znajdował się w następujących zakresach dla grupy NIR+RIT: cukrzyca (16-40%), nadciśnienie tętnicze (około 29-52%), niedobory odporności (około 7-36%), choroby sercowo-naczyniowe (około 4-51%), otyłość (około 13-50%) i przewlekła choroba nerek (0,3-15%). Zakresy tych odsetków w grupach kontrolnych analizowanych badań wynosiły z kolei około 15-27%, około 30-51%, około 0,7-35%, 3-15%, około 13-49%, 0,3-15%.

W badaniu *Wang 2023* nie podano szczegółowych charakterystyk dla grupy pacjentów leczonych NIR+RIT oraz grupy chorych nieotrzymujących takiej terapii. Autorzy zaznaczyli tylko, że mediana okresu między diagnozą COVID-19, a rozpoczęciem terapii antywirusowej wyniosła 0 (IQR: 0-2) dni, a większość pacjentów miała prawidłowe wyjściowe wyniki badań laboratoryjnych dotyczących wątroby.

Tabela 31. Wybrane charakterystyki wyjściowe w badaniach obserwacyjnych z grupą kontrolną włączonych do oceny preparatu Paxlovid (NIR+RIT).

Badanie	NIR+RIT	Brak leczenia
Liczba ocenianych pacjentów		
<i>Arbel 2022</i>	3902	105352
<i>Dryden-Peterson 2023</i>	11797	32248
<i>Ganatra 2022</i>	1130	1130
<i>Gentry 2023</i>	813	1370
<i>Hashash 2022</i>	531	531
<i>Liu 2023</i>	45764	45764
<i>Najjar-Debbiny 2022</i>	4737	175614
<i>Park 2022</i>	111	303
<i>Shah 2022</i>	198927	500921
<i>Wai 2023</i>	14120,92	23430
<i>Wong 2022</i>	5542	54672
<i>Yip 2022</i>	4921	4758
Wiek [lata]		
<i>Arbel 2022</i>	średnia (SD): 67,4 (11,2)	średnia (SD): 59,6 (12,8)
<i>Ganatra 2022</i>	średnia (SD): 57,5 (16,3)	średnia (SD): 57,7 (16,3)
<i>Gentry 2023</i>	średnia (SD): 74,2 (6,82)	średnia (SD): 74,4 (6,56)
<i>Hashash 2022</i>	średnia (SD): 55,2 (16,2)	średnia (SD): 56,2 (17,1)
<i>Liu 2023</i>	średnia (SD): 56,3 (16,2)	średnia (SD): 56,3 (16,2)
<i>Najjar-Debbiny 2022</i>	średnia (SD): 68,5 (12,5)	średnia (SD): 53,9 (16,8)
<i>Park 2022</i>	średnia (SD): 66,2 (5,9)	średnia (SD): 63,9 (9,2)
<i>Yip 2022</i>	średnia (SD): 70,8 (12,1)	średnia (SD): 70,5 (12,2)
Płeć: mężczyźni		
<i>Arbel 2022</i>	1553 (40%)*	41987 (40%)*
<i>Dryden-Peterson 2023</i>	4880 (41%)	12603 (39%)
<i>Ganatra 2022</i>	418 (37%)*	406 (36%)*

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Badanie	NIR+RIT	Brak leczenia
<i>Gentry 2023</i>	772 (95,0%)	1324 (96,6%)
<i>Hashash 2022</i>	201 (38%)*	192 (36%)*
<i>Liu 2023</i>	17742 (39%*)	17737 (39%*)
<i>Najjar-Debbiny 2022</i>	1992 (42,1%)	71967 (41,0%)
<i>Park 2022</i>	58 (52,3%)	125 (41,3%)
<i>Shah 2022</i>	75984 (38,2%)	184184 (36,8%)
<i>Wai 2023</i>	6497 (46,0%)	11078 (47,3%)
<i>Wong 2022</i>	2566 (46,3%)	25490 (46,6%)
<i>Yip 2022</i>	2247 (45,7%)	2178 (45,8%)
Rasa/pochodzenie etniczne: biała		
<i>Dryden-Peterson 2023</i>	10164 (86%)	27266 (85%)
<i>Ganatra 2022</i>	925 (81,9%)	941 (83,3%)
<i>Gentry 2023</i>	611 (75,2%)	1042 (76,1%)
<i>Hashash 2022</i>	476 (89%)	467 (87%)
<i>Liu 2023</i>	37154 (81%*)	37167 (81%*)
<i>Shah 2022</i>	158696 (79,8%)	368109 (73,5%)
Pełne zaszczepienie wraz z dawką przypominającą		
<i>Dryden-Peterson 2023</i>	8065 (68%)	20842 (65%)
<i>Gentry 2023</i>	326 (40,1%)	584 (42,6%)
<i>Shah 2022</i>	119324 (60,0%)	209614 (41,9%)
Pełne zaszczepienie		
<i>Dryden-Peterson 2023</i>	2687 (23%)	8316 (26%)
<i>Gentry 2023</i>	601 (73,9%)	1064 (77,7%)
<i>Najjar-Debbiny 2022</i>	3686 (77,8%)	131796 (75,0%)
<i>Shah 2022</i>	36924 (18,6%)	115444 (23,1%)
<i>Wong 2022</i>	1850 (33,4%)	18138 (33,2%)
Częściowe zaszczepienie		
<i>Dryden-Peterson 2023</i>	234 (2%)	653 (2%)

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Badanie	NIR+RIT	Brak leczenia
Brak szczepienia		
<i>Arbel 2022^^</i>	382 (10%)	23491 (22%)
<i>Dryden-Peterson 2023</i>	810 (7%)	2436 (8%)
<i>Shah 2022</i>	30619 (15,4%)	141931 (28,3%)
Cukrzyca		
<i>Arbel 2022</i>	1565 (40%)	27103 (26%)
<i>Dryden-Peterson 2023</i>	2224 (19%)	5922 (18%)
<i>Ganatra 2022</i>	250 (22,1%)	249 (22,0%)
<i>Hashash 2022</i>	113 (21%)	116 (21%)
<i>Liu 2023</i>	7173 (16%*)	6672 (15%*)
<i>Najjar-Debbiny 2022</i>	1826 (38,5%)	35847 (20,4%)
<i>Park 2022</i>	11 (9,9%)	52 (17,2%)
<i>Shah 2022</i>	37750 (19,0%)	76675 (15,3%)
<i>Yip 2022</i>	1323 (26,9%)	1283 (27,0%)
Nadciśnienie tętnicze		
<i>Arbel 2022</i>	1920 (49%)	35218 (33%)
<i>Ganatra 2022</i>	590 (52,2%)	578 (51,2%)
<i>Najjar-Debbiny 2022</i>	2447 (51,7%)	52245 (29,7%)
<i>Park 2022</i>	32 (28,8%)	103 (34,0%)
Niedobory odporności		
<i>Arbel 2022</i>	881 (23%)	9896 (9%)
<i>Dryden-Peterson 2023</i>	4264 (36%)	11397 (35%)
<i>Najjar-Debbiny 2022</i>	316 (6,7%)	1214 (0,69%)
<i>Shah 2022</i>	19606 (9,9%)	45305 (9,0%)
Choroby sercowo-naczyniowe		
<i>Arbel 2022^^^</i>	211 (5%)	2963 (3%)
<i>Dryden-Peterson 2023^</i>	1757 (15%)	4867 (15%)
<i>Gentry 2023</i>	393 (48,3%)	694 (50,7%)

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Badanie	NIR+RIT	Brak leczenia
<i>Najjar-Debbiny 2022</i>	1506 (31,8%)	23493 (13,4%)
<i>Yip 2022</i>	216 (4,4%)	216 (4,5%)
Otyłość[#]		
<i>Arbel 2022</i>	1626 (42%)	36140 (34%)
<i>Dryden-Peterson 2023[^]</i>	1525 (13%)	4099 (13%)
<i>Shah 2022</i>	98892 (49,7%)	243331 (48,6%)
Przewlekła choroba nerek		
<i>Arbel 2022^{##}</i>	85 (2%)	1386 (1%)
<i>Ganatra 2022</i>	91 (8,1%)	80 (7,1%)
<i>Hashash 2022</i>	81 (15%)	81 (15%)
<i>Liu 2023</i>	2158 (5%*)	2182 (5%*)
<i>Najjar-Debbiny 2022</i>	231 (4,9%)	4665 (2,7%)
<i>Wai 2023[@]</i>	274,5 (1,9%)	378,0 (1,6%)
<i>Yip 2022[@]</i>	14 (0,3%)	14 (0,3%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** kohorta ważona metodą *inverse probability of treatment weighting* (stąd przedstawione wartości mogą nie być liczbami całkowitymi);

[^] choroby serca lub udar;

^{^^} brak immunizacji;

^{^^^} przewlekła niewydolność serca;

[#] w sytuacji braku takich informacji podano bezpośrednio, a przedstawianie wartości BMI, za otyłość uznawano BMI ≥ 35 kg/m²;

^{##} niewydolność;

[@] choroba nerek.

6.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

W tabeli poniżej podsumowano informacje o interwencjach zastosowanych w analizowanych badaniach obserwacyjnych z grupą kontrolną. Ogółem, w każdej z włączonych prób oceniano grupę chorych leczonych preparatem Paxlovid (nirmatrelwir z ritonawirem, NIR+RIT) w porównaniu z kontrolą, którą stanowili pacjenci nie otrzymujący takiego leczenia przeciwwirusowego. W części badań (*Gentry 2023*, *Hashash 2022*, *Wai 2023*, *Wong 2022*, *Wong 2023* i *Yip 2022*) uwzględniono również grupę kontrolną w postaci molnupirawiru, ale z uwagi na fakt, że nie stanowił on komparatora przyjętego w niniejszej analizie, pominięto go w dalszym opisie i obliczeniach.

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Tabela 32. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane w badaniach obserwacyjnych z grupą kontrolną włączonych do oceny preparatu Paxlovid (NIR+RIT).

Badanie	Podsumowanie procedur zastosowanych w badaniu
Arbel 2022	<p>Przeprowadzono porównanie dwóch grup pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Grupa leczona – pacjenci leczeni NIR+RIT (wszyscy chorzy, którzy rozpoczęli leczenie). Zgodnie z procedurami CHS leczenie NIR+RIT rozpoczynano u chorych spełniających kryteria kwalifikacji niezwłocznie po uzyskaniu dodatniego wyniku testu w kierunku zakażenia SARS-CoV-2, zgodnie z zaleceniami FDA dla produktu leczniczego Paxlovid. Mediana czasu od otrzymania dodatniego wyniku testu do rozpoczęcia leczenia NIR+RIT wyniosła 2 dni (zakres: 1–5), a 97% (n = 3774) chorych ukończyło 5 dni terapii. ▪ Grupa nieleczona – pacjenci, którzy nie otrzymali leczenia NIR+RIT. <p>Nie podano informacji o innych terapiach stosowanych przez pacjentów.</p>
Dryden-Peterson 2023	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wyróżniono 2 grupy: NIR+RIT (2 × dziennie przez 5 dni) oraz brak leczenia antywirusowego ▪ Nie podano informacji o innych terapiach stosowanych przez pacjentów
Ganatra 2022	<p>Pacjentów włączonych do badania podzielono, na podstawie statusu leczenia NIR+RIT w okresie 5 dni od rozpoznania, na dwie następujące grupy:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Grupa leczona NIR+RIT – pacjenci, którzy otrzymali leczenie nirmatrelwirem z ritonawirem w ciągu 5 dni od rozpoznania zakażenia SARS-CoV-2 lub COVID-19. Nie podano informacji o stosowanych dawkach. ▪ Grupa nieleczona NIR+RIT – pacjenci, którzy nie otrzymali leczenia nirmatrelwirem z ritonawirem w ciągu 5 dni od rozpoznania zakażenia SARS-CoV-2 lub COVID-19. <p>Porównania statystyczne pomiędzy w/w grupami przeprowadzono w kohortach dopasowanych metodą <i>propensity score matching</i>.</p> <p>Nie podano informacji dotyczących innych terapii otrzymywanych przez pacjentów (leczenia standardowego).</p>
Gentry 2023	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wyróżniono 3 grupy: NIR+RIT, brak leczenia antywirusowego oraz chorych stosujących molnupirawir, którzy nie byli uwzględnieni w niniejszym rozdziale ▪ Nie podano szczegółów dotyczących poszczególnych terapii ▪ Nie podano informacji o innych terapiach stosowanych przez pacjentów
Hashash 2022	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wyróżniono 3 grupy: NIR+RIT, brak leczenia antywirusowego oraz chorych stosujących molnupirawir, którzy nie byli uwzględnieni w niniejszym rozdziale ▪ Nie podano szczegółów dotyczących poszczególnych terapii ▪ Nie podano informacji o innych terapiach stosowanych przez pacjentów
Liu 2023	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wyróżniono 2 grupy: NIR+RIT oraz brak leczenia antywirusowego ▪ Nie podano szczegółów dotyczących poszczególnych terapii ▪ Nie podano informacji o innych terapiach stosowanych przez pacjentów
Najjar-Debbiny 2022	<p>Przeprowadzono porównanie dwóch grup pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Grupa leczona – pacjenci leczeni NIR+RIT (wszyscy chorzy, którzy rozpoczęli leczenie w okresie do 5 dni od uzyskania dodatniego wyniku testu w kierunku SARS-CoV-2). Większość (71%) pacjentów rozpoczęła leczenie w okresie do 3 dni od daty testu. ▪ Grupa nieleczona – pacjenci, którzy nie otrzymali leczenia NIR+RIT. <p>W publikacji nie podano charakterystyki innych terapii otrzymywanych przez pacjentów.</p>
Park 2022	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wyróżniono 2 grupy: NIR+RIT oraz brak leczenia antywirusowego ▪ Nie podano szczegółów dotyczących poszczególnych terapii ▪ Nie podano informacji o innych terapiach stosowanych przez pacjentów
Shah 2022	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wyróżniono 2 grupy: NIR+RIT oraz brak leczenia antywirusowego ▪ Nie podano szczegółów dotyczących poszczególnych terapii

Paxlovid
(nirmatrelwir + ryonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Badanie	Podsumowanie procedur zastosowanych w badaniu
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nie podano informacji o innych terapiach stosowanych przez pacjentów
Wai 2023	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wyróżniono 3 grupy: NIR+RIT (stosowany przez 5 dni), brak leczenia antywirusowego oraz chorych stosujących molnupirawir, którzy nie byli uwzględnieni w niniejszym rozdziale ▪ Nie podano informacji o innych terapiach stosowanych przez pacjentów
Wong 2022	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wyróżniono 3 grupy: NIR+RIT (odpowiednio 300 mg i 100 mg, 2 × dziennie przez 5 dni lub odpowiednio 150 mg i 100 mg w przypadku eGFR = 30-59 ml/min/1,73 m²), brak leczenia antywirusowego oraz chorych stosujących molnupirawir, którzy nie byli uwzględnieni w niniejszym rozdziale ▪ Nie podano informacji o innych terapiach stosowanych przez pacjentów
Wong 2023	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wyróżniono 3 grupy: NIR+RIT, brak leczenia antywirusowego oraz chorych stosujących molnupirawir, którzy nie byli uwzględnieni w niniejszym rozdziale ▪ Nie podano szczegółów dotyczących poszczególnych terapii ▪ Mediana czasu trwania leczenia antywirusowego wynosiła 5 dni u 95% chorych ▪ Nie podano informacji o innych terapiach stosowanych przez pacjentów
Yip 2022	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Grupy leczone (NIR+RIT, molnupirawir): uwzględniono pacjentów z klinik w Hong-Kongu, zgłaszających się w okresie 16 lutego – 31 marca 2022 roku, starszych z obecnymi czynnikami ryzyka i niepełnym szczepieniem przeciw COVID-19, otrzymujących leczenie NIR+RIT lub molnupirawirem (grupa nie uwzględniana w niniejszej analizie) w ciągu 5 dni od początku objawów choroby; leki były dostępne odpowiednio od 16 marca 2022 roku oraz 12 marca 2022 roku. ▪ Grupa nieleczona: analogiczni pacjenci, którzy nie otrzymali leczenia molnupirawirem lub nirmatrelwirem/ritonawirem <p>Nie podano szczegółowych informacji o innych potencjalnych terapiach, które mogli otrzymywać pacjenci.</p>

W analizowanych badaniach pacjenci otrzymywali terapię nirmatrelwir + ritonawir według standardowych zaleceń i w przypadku prób, w których opisano stosowane dawkowanie, lek podawano w standardowej dawce 300 mg nirmatrelwiru + 100 mg ritonawiru przez 5 dni bądź zmodyfikowanej z uwagi na wartość eGFR. Grupę kontrolną w analizowanych badaniach stanowili pacjenci, którzy nie otrzymywali leczenia przeciwwirusowego. W analizowanych próbach nie przedstawiono informacji o innych potencjalnych terapiach, które mogli otrzymywać chorzy.

6.4 Skuteczność praktyczna

W niniejszym opisie wypisywano wartości efektów względnych podane w badaniach, a w sytuacji ich braku obliczano samodzielnie RR/RD, jeśli były dostępne dane umożliwiające takie działanie. Wartości RR/RD dla badań obliczano także, gdy w danej próbie przedstawiono wartość innego efektu względnego, a jednocześnie podano w niej informacje pozwalające na obliczenie RR/RD i uwzględniano to badanie w wykonywanej metaanalizie odwrotnych wariacji ryzyka względnego.

6.4.1 Hospitalizacja lub zgon

W badaniach *Gentry 2023* i *Dryden-Peterson 2023* przedstawiono informacje na temat częstości występowania punktu końcowego zdefiniowanego jako hospitalizacja lub zgon, z tym, że w pierwszym z nich były to zdarzenia bez względu na przyczynę, natomiast w drugim z nich określono je jako związane z COVID-19. Dane te zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 33. Ryzyko jakiegokolwiek hospitalizacji lub zgonu bez względu na przyczynę, NIR+RIT vs brak leczenia; badania obserwacyjne z grupą kontrolną.

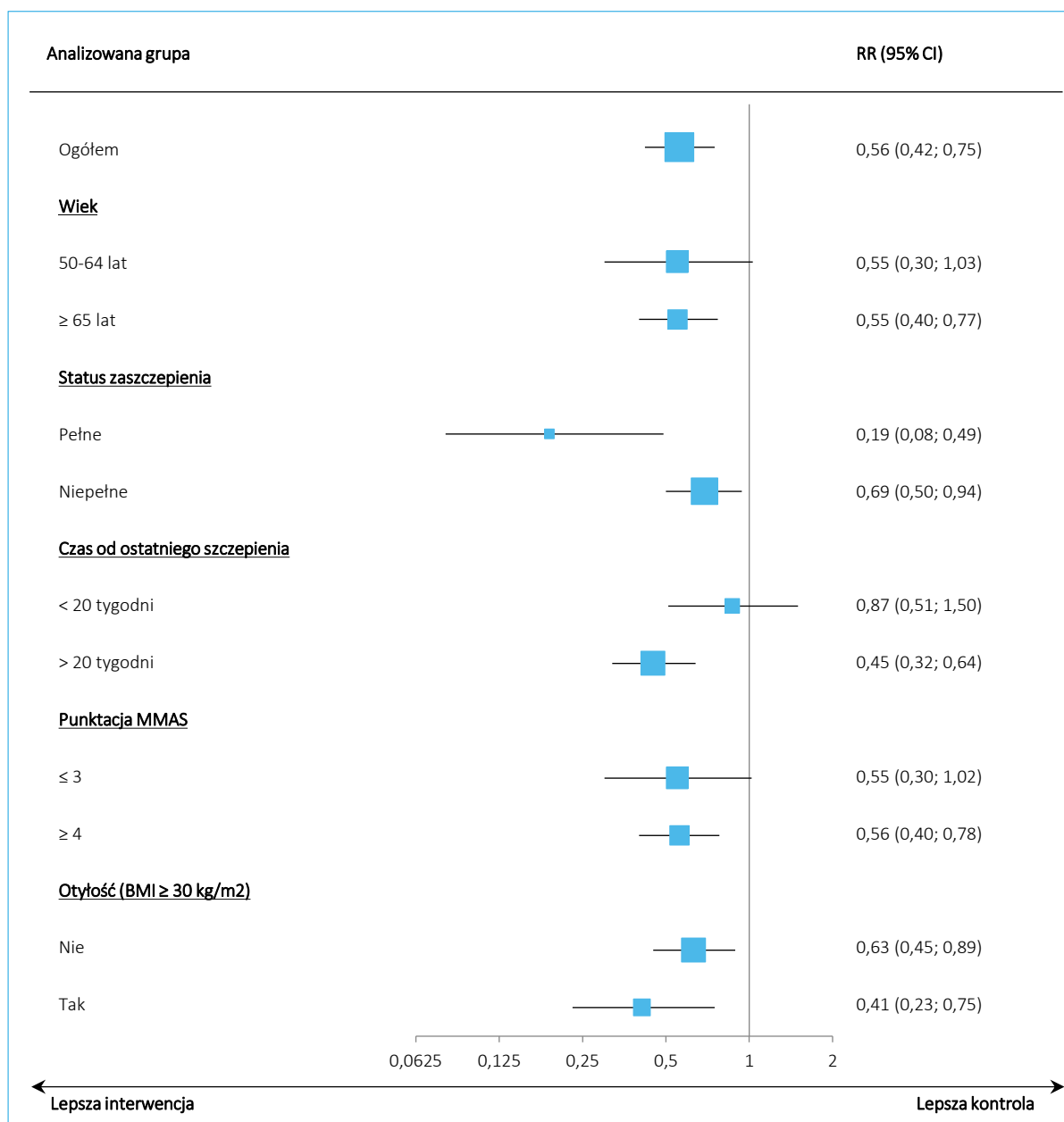
Badanie	Populacja	Okres obserwacji	NIR+RIT	Brak leczenia	Efekt (95% CI)
Bez względu na przyczynę					
<i>Gentry 2023</i>	≥ 65 lat	30 dni	34*/813 (4,19%)	139*/1370 (10,15%)	RR = 0,41 (0,29; 0,59), p < 0,0001* RD = -0,06 (-0,08; -0,04), NNT = 17 (95% CI: 13; 26), p < 0,0001*
Z powodu COVID-19					
<i>Dryden-Peterson 2023</i>	ogółem	14 dni dla hospitalizacji i 28 dni dla zgonów	69/12541 (0,55%)	310/32010 (0,97%)	RR = 0,56 (0,42; 0,75)

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W obu badaniach podczas terapii NIR+RIT odnotowano istotną redukcję analizowanego punktu końcowego. W próbie *Gentry 2023* ryzyko jakiegokolwiek hospitalizacji lub zgonu bez względu na przyczynę było o 59% mniejsze niż w grupie kontrolnej (RR = 0,41 [95% CI: 0,29; 0,59], NNT = 17 [95% CI: 13; 26], p < 0,0001), a w badaniu *Dryden-Peterson 2023* ryzyko hospitalizacji lub zgonu z powodu COVID-19 było o 44% mniejsze niż w grupie bez terapii przeciwwirusowej (RR = 0,56 [95% CI: 0,42; 0,75]).

Dodatkowo w badaniu *Dryden-Peterson 2023* przedstawiono analizę powyższego punktu końcowego w podgrupach. Jej wyniki, zamieszczone na kolejnym wykresie, wskazują ogólnie na spójne wyniki w odniesieniu do populacji ogólnej badania.

Wykres 6. Ryzyko hospitalizacji lub zgonu z powodu COVID-19, wyniki w podgrupach; badanie *Dryden-Peterson 2023*.



Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

6.4.2 Hospitalizacje

Informacje na temat hospitalizacji chorych przedstawiono w 10 analizowanych badaniach obserwacyjnych z grupą kontrolną. W 6 z nich zaprezentowano dane na temat hospitalizacji bez względu na przyczynę lub nie sprecyzowano informacji o przyczynach przyjęć do szpitala (*Gentry 2023, Ganatra 2022, Hashash 2022, Park 2022, Shah 2022 i Yip 2022*), w 5 podano dane na temat hospitalizacji z powodu COVID-19 (*Arbel 2022, Dryden-Peterson 2023, Gentry 2023, Shah 2022 i Wang 2022*), a dodatkowo po jednym z badań zawierało informacje na temat hospitalizacji z powodu ostrych zakażeń układu oddechowego i nieplanowanych ponownych przyjęć do szpitala (odpowiednio *Shah 2022 i Wai 2023*). Uzyskane dane podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 34. Ryzyko hospitalizacji pacjenta, NIR+RIT vs brak leczenia; badania obserwacyjne z grupą kontrolną.

Badanie	Populacja	Okres obserwacji	NIR+RIT	Brak leczenia	Efekt (95% CI)
Bez względu na przyczynę					
<i>Gentry 2023</i>	≥ 65 lat	30 dni	32/813 (3,94%)	106/1370 (7,74%)	RR = 0,51 (0,35; 0,75), p = 0,0006* RD = -0,04 (-0,06; -0,02), NNT = 27 (18; 54), p = 0,0001*
<i>Ganatra 2022</i>	ogółem	30 dni	10/1130 (0,8%)	23/1130 (2,0%)	▪ RD = -0,012 (-0,021; -0,002), NNT = 87 (47; 616)* ▪ OR = 0,430 (0,204; 0,907) ▪ E-value: 4,08 ▪ E-value dla dolnego CI OR: 1,44 ▪ p = 0,023 ▪ RR = 0,43 (0,21; 0,91)*
<i>Hashash 2022</i>	zapalna choroba jelit	30 dni	10 [^] /531 (1,8%)	27/531 (5,0%)	dopasowany OR = 0,35 (0,17; 0,74) RR = 0,37 (0,18; 0,76), p = 0,0065* RD = -0,03 (-0,05; -0,01), NNT = 32 (19; 100), p = 0,0043*
<i>Park 2022</i>	ogółem	bd.	0/111 (0%)	6/303 (2%)	RR = 0,21 (0,01; 3,68), p = 0,2845* RD = -0,02 (-0,04; 0,00), p = 0,0573*
<i>Shah 2022</i>	ogółem	30 dni	bd.	bd.	dopasowany HR = 0,45 (0,43; 0,48)

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Badanie	Populacja	Okres obserwacji	NIR+RIT	Brak leczenia	Efekt (95% CI)
<i>Yip 2022</i>	ogółem	30 dni	Skumulowana 30-dniowa częstość zdarzeń: 3,6% (95% CI: 3,1%; 4,1%)	Skumulowana 30-dniowa częstość zdarzeń: 4,5 (95% CI: 4,0%; 5,0%)	dopasowany HR = 0,79 (0,65; 0,95), p = 0,011
Z powodu COVID-19					
<i>Arbel 2022</i>	≥ 65 lat		<ul style="list-style-type: none"> ▪ 11/2484 (0,4%) ▪ 14,7 zdarzeń na 100000 pacjentodni 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 766/40337 (1,9%) ▪ 58,9 zdarzeń na 100000 pacjentodni 	dopasowany HR = 0,27 (0,15; 0,49)**
	40-64 lat	35 dni	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 7/1418 (0,5%) ▪ 15,2 zdarzeń na 100000 pacjentodni 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 327/65015 (0,5%) ▪ 15,8 zdarzeń na 100000 pacjentodni 	dopasowany HR = 0,74 (0,35; 1,58)
	łącznie		18/3902 (0,5%)*	1093/105352 (1,0%)	RR = 0,44 (0,28; 0,71), p = 0,0006* RD = -0,01 (-0,01; 0,00), NNT = 174 (126; 282), p < 0,0001*
<i>Dryden-Peterson 2023</i>	ogółem	14 dni	bd.	bd.	RR = 0,60 (0,44; 0,81)
<i>Gentry 2023</i>	≥ 65 lat	30 dni	27/813 (3,3%*)	91/1370 (6,6%*)	RR = 0,50 (0,33; 0,76), p = 0,0012* RD = -0,03 (-0,05; -0,02), NNH = 31 (20; 66), p = 0,0003*
<i>Shah 2022</i>	ogółem	30 dni	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 930/198927 (0,47%) ▪ 15,88 zdarzeń na 100000 pacjentodni 	4299/500921 (0,86%)	dopasowany HR = 0,49 (0,46; 0,53) RR = 0,54 (0,51; 0,58), p < 0,0001* RD = 0,00 (0,00; 0,00), NNT = 256 (233; 285), p < 0,0001*
<i>Wong 2022</i>	ogółem		Częstość (liczba zdarzeń/100000 pacjentodni) (95% CI): 48,5 (42,6; 54,9)	Częstość (liczba zdarzeń/100000 pacjentodni) (95% CI): 61,0 (58,9; 63,2)	HR = 0,76 (0,67; 0,86), p < 0,0001
Z powodu ostrych zakażeń układu oddechowego					
<i>Shah 2022</i>	ogółem	30 dni	bd.	bd.	dopasowany HR = 0,48 (0,45; 0,51)
Nieplanowane ponowne przyjęcie do szpitala					
<i>Wai 2023</i>	ogółem	28 dni	bd.	bd.	OR = 0,37 (0,23; 0,60), p < 0,0001

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** w podgrupie pacjentów, którzy rozpoczęli terapię NIR+RIT od 3 dnia obserwacji HR = 0,28 (95% CI: 0,15; 0,55);

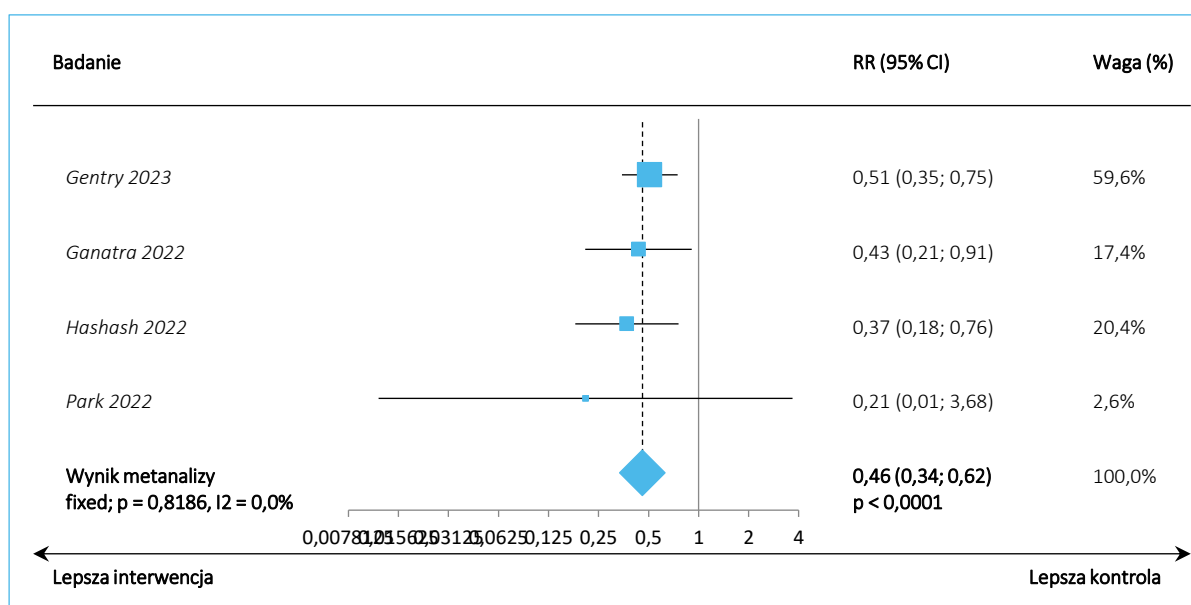
^ zaznaczyć trzeba, że w badaniu założono, że jeśli liczba zdarzeń wynosiła > 1 i < 10 to zaokrąglano ją do 10.

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

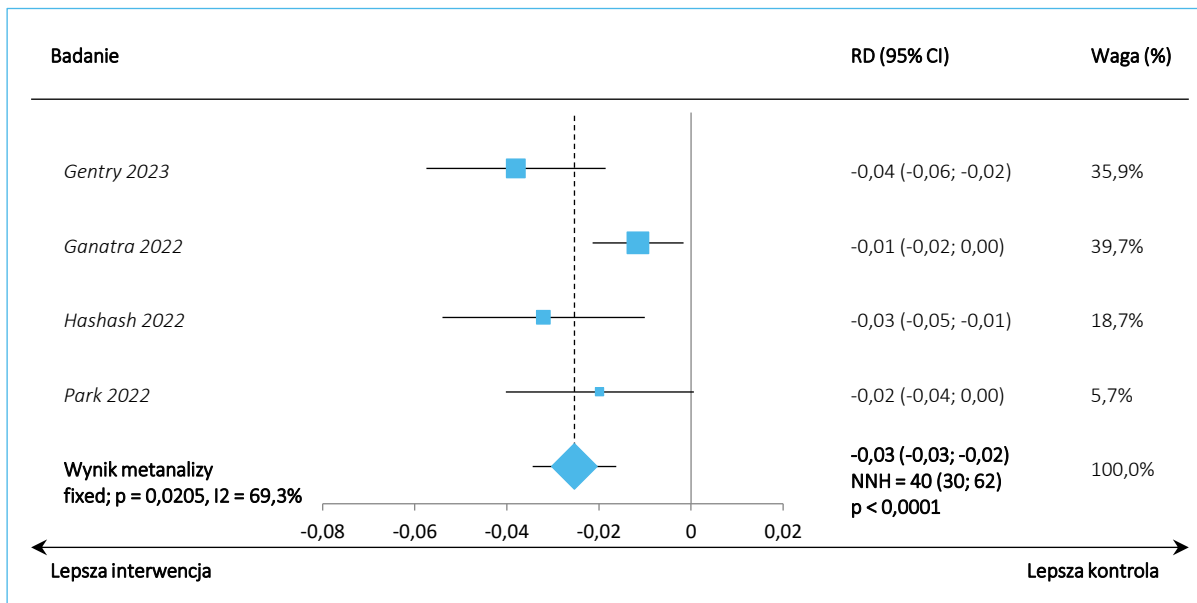
w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

W większości analizowanych badań, w których oceniano jakąkolwiek hospitalizację wykazano, że w okresie maksymalnie 30 dni obserwacji ryzyko jej wystąpienia jest istotnie niższe podczas terapii NIR+RIT. Potwierdziła to metaanaliza danych z badań *Gentry 2023*, *Ganatra 2022*, *Hashash 2022* i *Park 2022*, której wynik (model *fixed*) zaprezentowano na wykresie poniżej. Wskazuje on na znamienne, o 54% zmniejszenie ryzyka hospitalizacji bez względu na przyczynę w grupie nirmatrelwiru i rytonawiru względem braku leczenia: RR = 0,46 (95% CI: 0,34; 0,62), NNT = 40 (95% CI: 30; 62), $p < 0,0001$.

Wykres 7. Metaanaliza ryzyka względnego jakiejkolwiek hospitalizacji, NIR+RIT vs brak leczenia; badania obserwacyjne z grupą kontrolną.

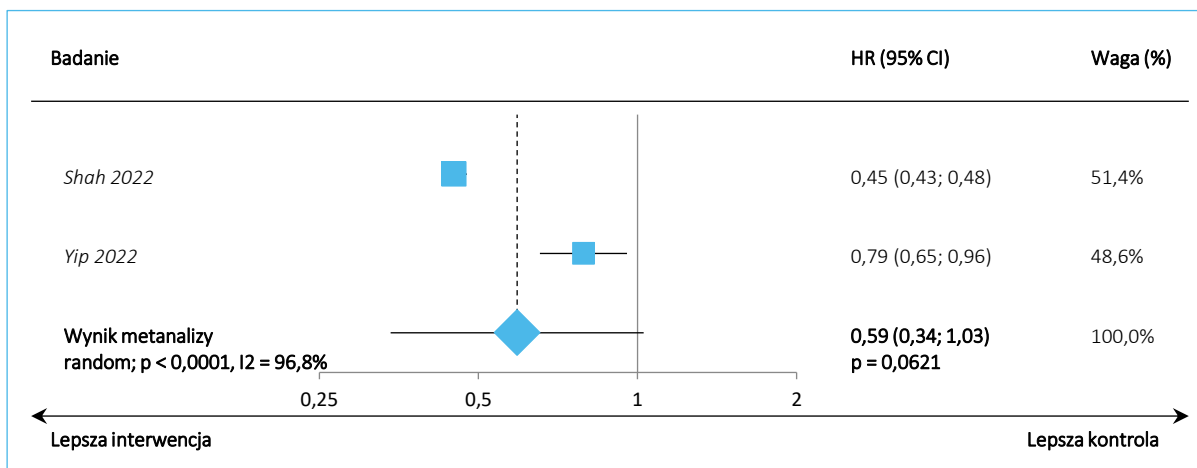


Wykres 8. Metaanaliza różnicy ryzyka jakiegokolwiek hospitalizacji, NIR+RIT vs brak leczenia; badania obserwacyjne z grupą kontrolną.



Zbliżone wyniki dała również metaanaliza odwrotnych wariacji informacji w postaci dopasowanego HR z badań *Shah 2022* i *Yip 2022*. Hazard względny wystąpienia jakiegokolwiek hospitalizacji wyniósł 0,59 (95% CI: 0,34; 1,03), p = 0,0621 – nie był więc znamieny, jednak oscylował w granicy istotności statystycznej i liczbowo wciąż wskazywał na korzystny efekt NIR+RIT.

Wykres 9. Metaanaliza hazardu względnego jakiegokolwiek hospitalizacji, NIR+RIT vs brak leczenia; badania obserwacyjne z grupą kontrolną.



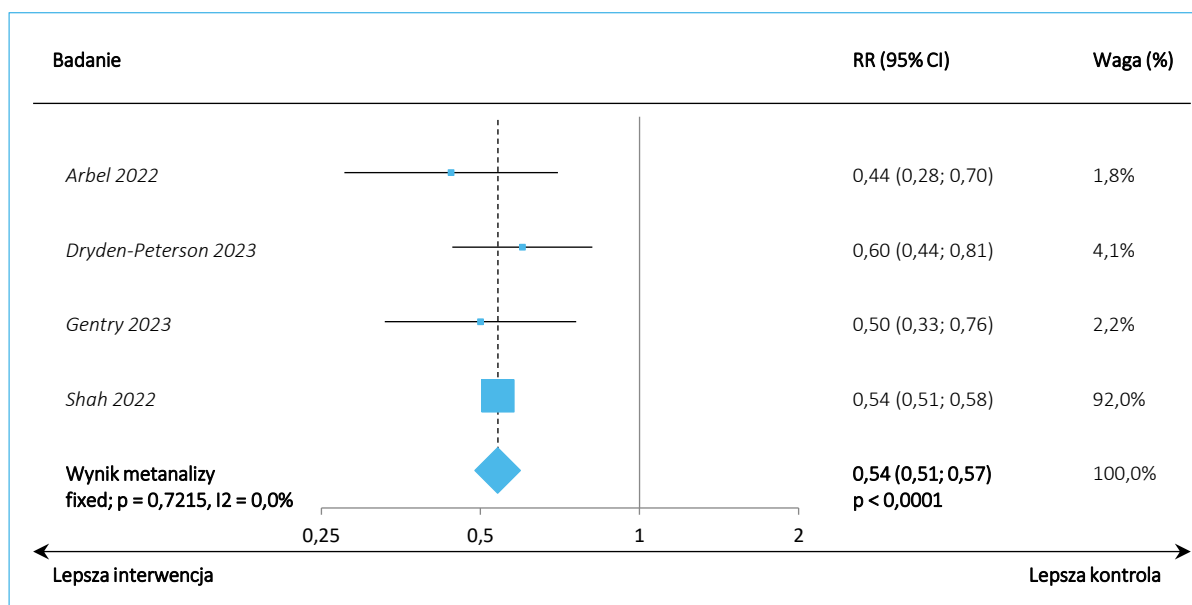
W ramach oceny hospitalizacji z powodu COVID-19 w analizowanych badaniach dowiedziono, że terapia NIR+RIT istotnie redukuje ryzyko jej wystąpienia. Potwierdza to także metaanaliza odwrotnych wariacji danych w postaci ryzyka względnego (badania *Arbel 2022*, *Dryden-Peterson 2023*, *Gentry 2023* i *Shah*

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

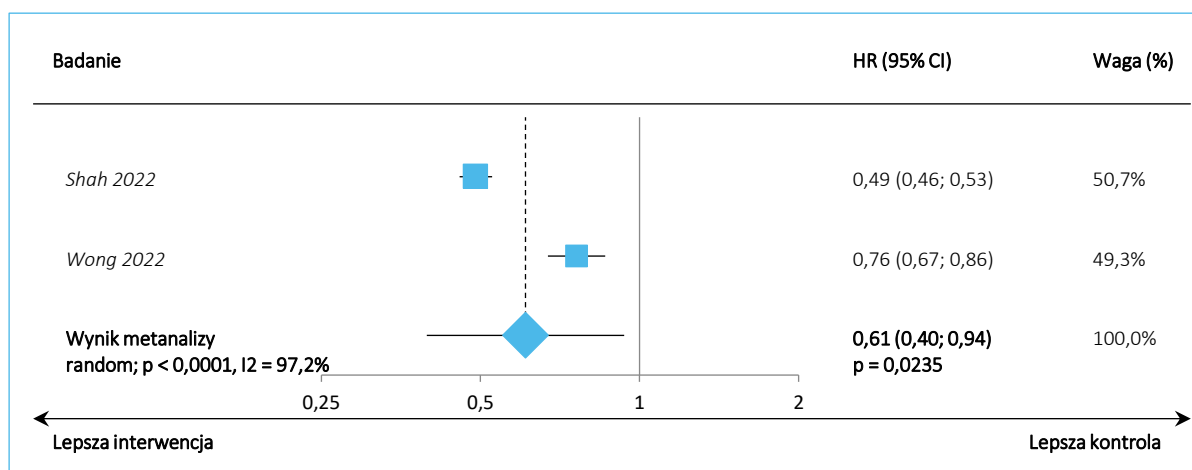
w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

2022), jak i metaanaliza odwrotnych wariacji hazardu względnego (badania *Shah 2022* i *Wong 2022*), odpowiednio $RR = 0,54$ (95% CI: 0,51; 0,57) $p < 0,0001$ i $HR = 0,61$ (95% CI: 0,40; 0,94), $p = 0,0235$. Wyniki przeprowadzonych obliczeń zaprezentowano graficznie na wykresach poniżej.

Wykres 10. Metaanaliza ryzyka względnego hospitalizacji z powodu COVID-19, NIR+RIT vs brak leczenia; badania obserwacyjne z grupą kontrolną.



Wykres 11. Metaanaliza hazardu względnego hospitalizacji z powodu COVID-19, NIR+RIT vs brak leczenia; badania obserwacyjne z grupą kontrolną.



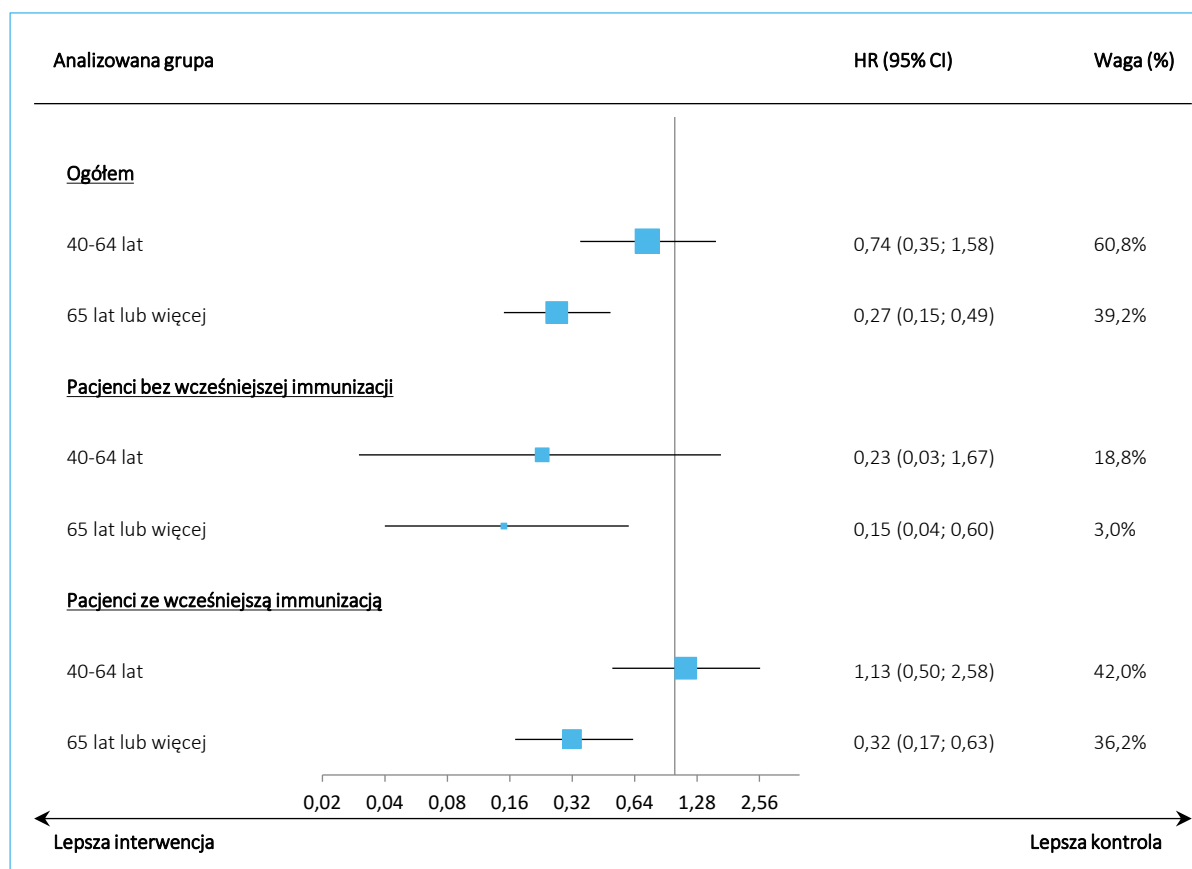
Ponadto istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia podczas terapii NIR+RIT w porównaniu do braku takiego leczenia dotyczyło też oceny hospitalizacji z powodu ostrych zakażeń układu oddechowego ($HR = 0,48$ [95% CI: 0,45; 0,51]), jak i ponownej nieplanowanej hospitalizacji ($OR = 0,37$ [95% CI: 0,23, 0,60]).

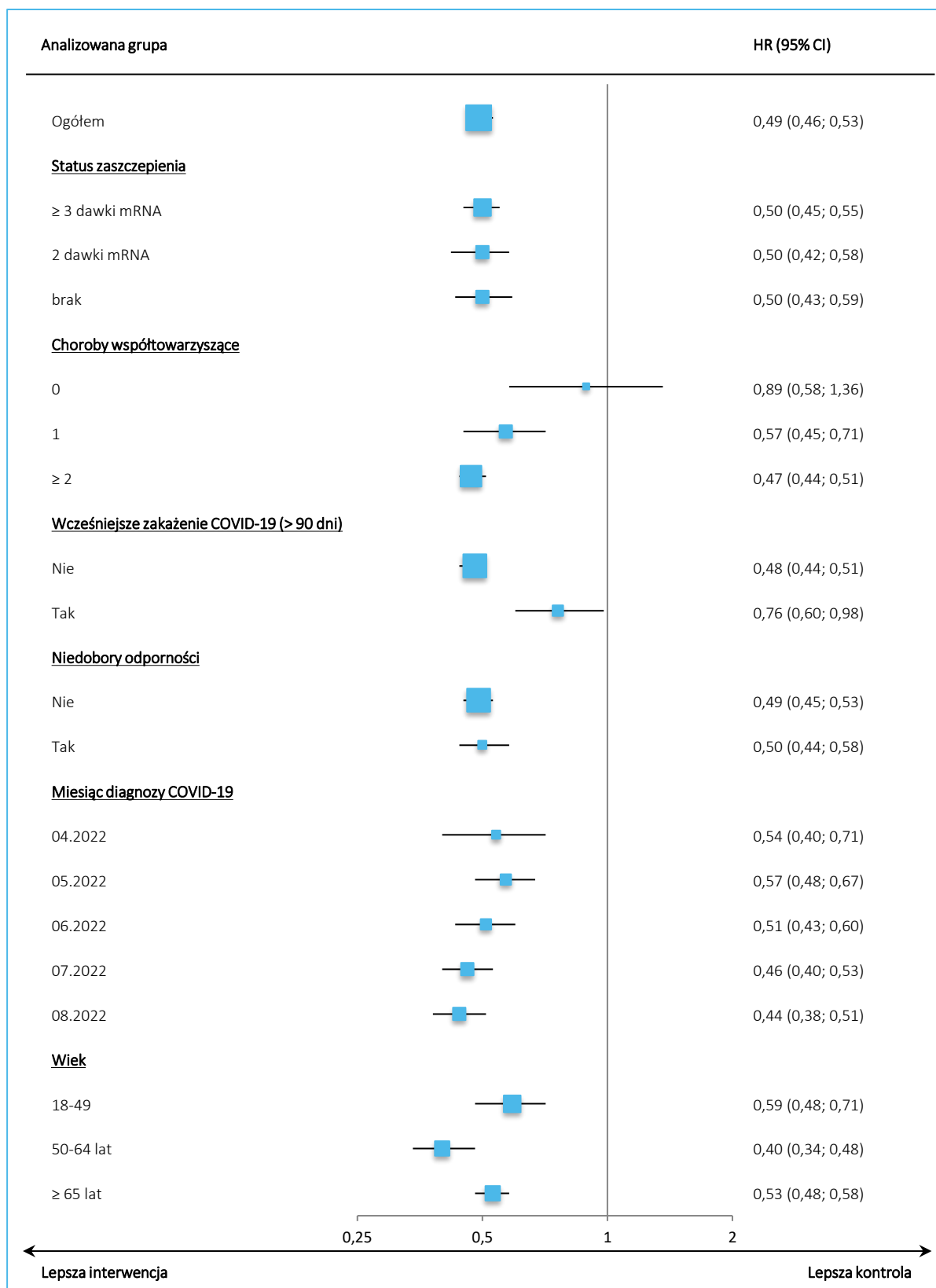
Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Dodatkowo w badaniach *Arbel 2022*, *Shah 2022*, *Wong 2022* i *Yip 2022* przeprowadzono analizy ryzyka wystąpienia poszczególnych hospitalizacji w podziale na wybrane podgrupy pacjentów. Dane te podsumowano na wykresach poniżej – w większości przypadków obserwowano spójne wyniki co w całej analizowanej populacji.

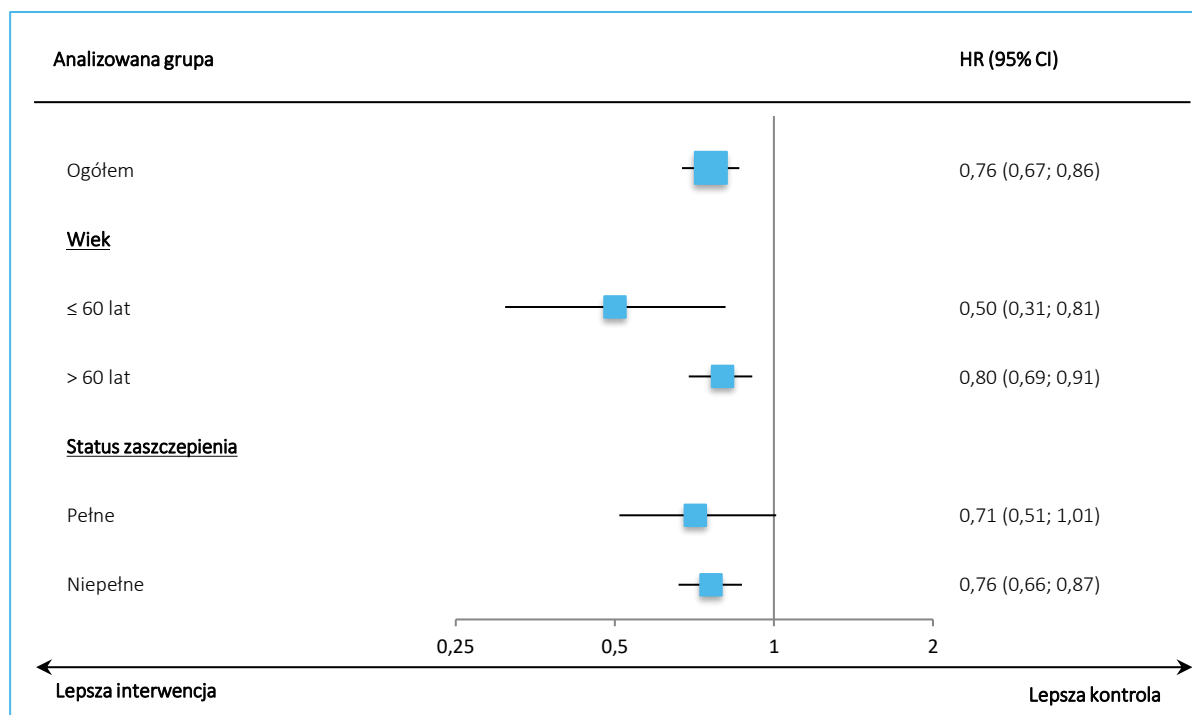
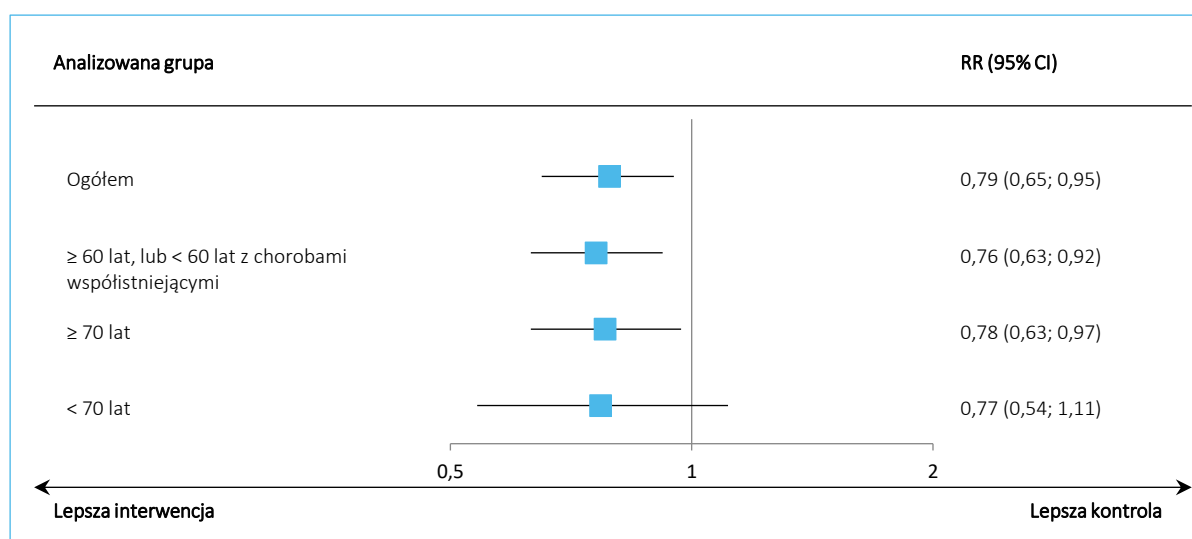
Wykres 12. Ryzyko hospitalizacji z powodu COVID-19, wyniki w podgrupach; badanie *Arbel 2022*.



Wykres 13. Ryzyko hospitalizacji z powodu COVID-19, wyniki w podgrupach; badanie *Shah 2022*.

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Wykres 14. Ryzyko hospitalizacji z powodu COVID-19, wyniki w podgrupach; badanie *Wong 2022*.Wykres 15. Ryzyko hospitalizacji bez względu na przyczynę, wyniki w podgrupach; badanie *Yip 2022*.

6.4.3 Zgony

Informacje o zgonach wśród pacjentów z COVID-19 odnaleziono w 7 próbach – w 6 z nich (*Gentry 2023*, *Ganatra 2022*, *Dryden-Peterson 2023*, *Hashash 2022*, *Shah 2022* i *Wong 2022*) przedstawiono dane na temat zgonów bez względu na przyczynę, w jednym badaniu (*Arbel 2022*) sprecyzowano, że chodzi o

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

zgonu z powodu COVID-19, a w badaniu *Wong 2022* podano także informację o częstości zgonów podczas hospitalizacji. Pozyskane dane podsumowuje poniższa tabela.

Tabela 35. Ryzyko zgonu pacjenta, NIR+RIT vs brak leczenia; badania bez randomizacji z grupą kontrolną.

Badanie	Populacja	Okres obserwacji	NIR+RIT	Brak leczenia	Efekt (95% CI)
Bez względu na przyczynę					
<i>Gentry 2023</i>	≥ 65 lat	30 dni	3*/813 (0,37%)	43*/1370 (3,14%)	RR = 0,12 (0,04; 0,38), p = 0,0003* RD = -0,03 (-0,04; -0,02), NNT = 37 (27; 57), p < 0,0001*
<i>Ganatra 2022</i>	ogółem	30 dni	0/1130 (0,0%)	10/1130 (0,8%)	▪ RD = -0,009 (-0,014; -0,003), NNT = 113 (69; 320)* ▪ p = 0,002 ▪ RR = 0,048 (0,003; 0,812)*
<i>Hashash 2022</i>	zapalna choroba jelit	30 dni	0/531 (0%)	10 [^] /531 (1,8%)	RR = 0,048 (0,003; 0,811), p = 0,0353* RD = -0,02 (-0,03; -0,01), NNH = 54 (33; 149), p = 0,0023*
<i>Shah 2022</i>	ogółem	30 dni	29/198927 (0,01%)	182/500921 (0,04%)	RR = 0,40 (0,27; 0,59), p < 0,0001* RD = 0,00 (0,00; 0,00), NNT = 4597 (3421; 7007), p < 0,0001*
<i>Wong 2022</i>	ogółem	528328 pacjentodni vs 5471588 pacjentodni	Częstość (liczba zdarzeń/100000 pacjentodni) (95% CI): 4,2 (2,6; 6,3)	Częstość (liczba zdarzeń/100000 pacjentodni) (95% CI): 11,6 (10,8; 12,6)	HR = 0,34 (0,22; 0,52), p < 0,0001
Z powodu COVID-19					
<i>Arbel 2022</i>	≥ 65 lat		2/2484 (0,1%)	158/40337 (0,4%)	HR = 0,21 (0,05; 0,82)
	40-64 lat		1/1418 (0,1%)	16/65015 (0,02%)	HR = 1,32 (0,16; 10,75)
	łącznie	35 dni	3/3902 (0,1%)*	174/105352 (0,2%)*	RR = 0,47 (0,15; 1,46), p = 0,1890* RD = 0,00 (0,00; 0,00), p = 0,0555*
<i>Dryden-Peterson 2023</i>	ogółem	28 dni	bd.	bd.	RR = 0,29 (0,12; 0,71)

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

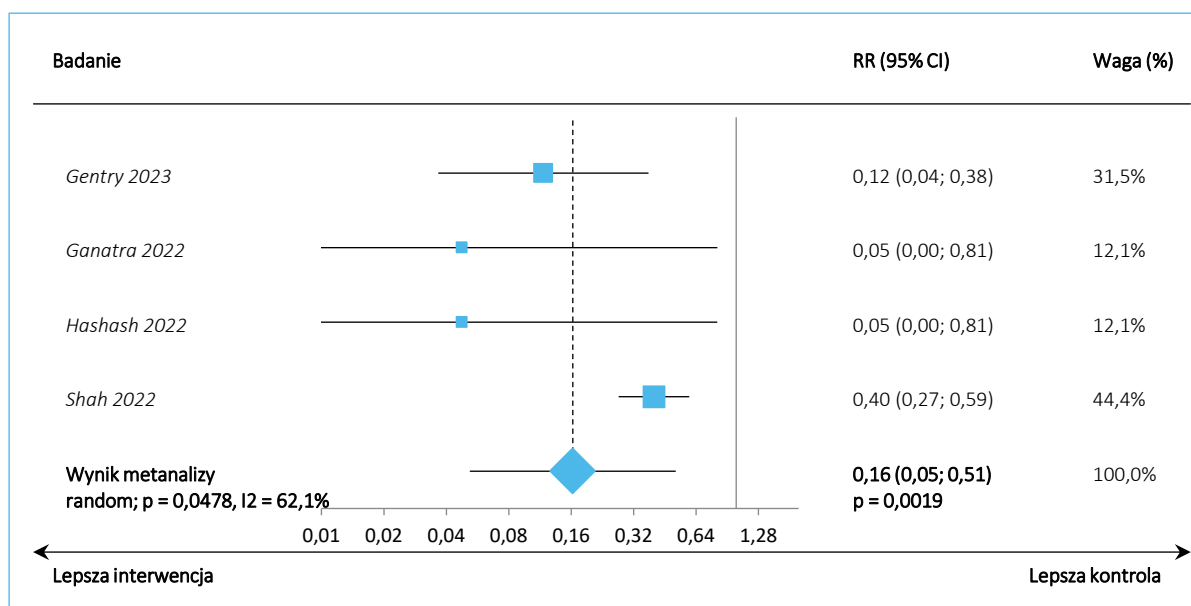
Badanie	Populacja	Okres obserwacji	NIR+RIT	Brak leczenia	Efekt (95% CI)
Podczas hospitalizacji					
<i>Wong 2022</i>	ogółem	528328 pacjentodni vs 5471588 pacjentodni	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 11*/5542 (0,2%) ▪ Częstość (liczba zdarzeń/100000 pacjentodni) (95% CI): 1,5 (0,7; 3,0) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 383*/54672(0,7%) ▪ Częstość (liczba zdarzeń/100000 pacjentodni) (95% CI): 5,8 (5,2; 6,4) 	HR = 0,25 (0,12; 0,50), p = 0,0001

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ zaznaczyć trzeba, że w badaniu założono, że jeśli liczba zdarzeń wynosiła > 1 i < 10 to zaokrąglano ją do 10.

Biorąc pod uwagę zgon bez względu na przyczynę, we wszystkich analizowanych badaniach ryzyko jego wystąpienia było istotnie mniejsze podczas terapii produktem Paxlovid. Metaanaliza danych z badań *Gentry 2023*, *Ganatra 2022*, *Hashash 2022* i *Shah 2022* wykazała, że ryzyko wystąpienia jakiegokolwiek zgonu jest znamienne, o 84% mniejsze podczas terapii NIR+RIT, RR = 0,16 (95% CI: 0,05; 0,45), p = 0,0019. Potwierdzają to obserwacje z badania *Wong 2022*, gdzie obliczony przez autorów HR wyniósł HR = 0,34 (95% CI: 0,22; 0,52), p < 0,0001. Wynik metaanalizy prezentuje wykres poniżej.

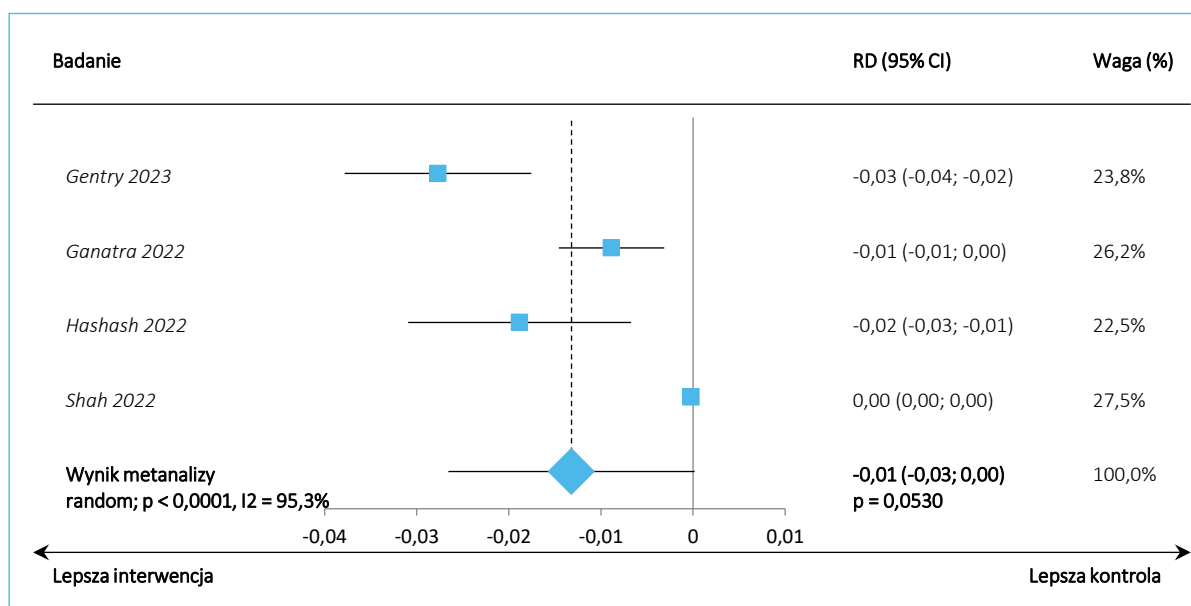
Wykres 16. Metaanaliza ryzyka względnego zgonu bez względu na przyczynę, NIR+RIT vs brak leczenia; badania obserwacyjne z grupą kontrolną.



Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

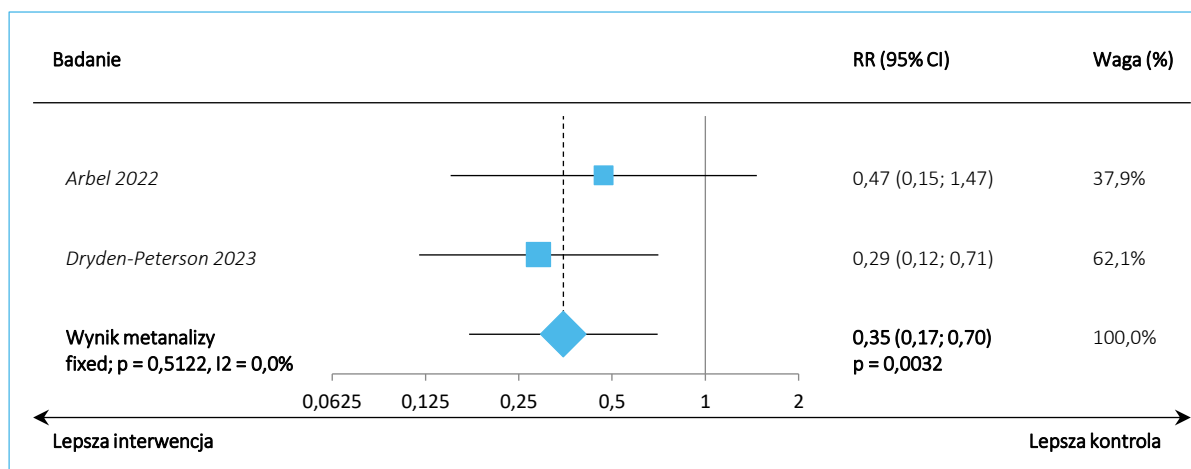
w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Wykres 17. Metaanaliza różnicy ryzyka zgonu bez względu na przyczynę, NIR+RIT vs brak leczenia; badania obserwacyjne z grupą kontrolną.



Także ryzyko zgonu podczas hospitalizacji było istotnie mniejsze u chorych stosujących produkt Paxlovid, HR = 0,25 (95% CI: 0,12; 0,50), $p = 0,0001$. Znamienne redukcja ryzyka została także potwierdzona w oparciu o metaanalizę odwrotnych wariancji danych w postaci ryzyka względnego z badań *Arbel 2022* i *Dryden-Peterson 2023* dla oceny zgonu z powodu COVID-19 – ryzyko jego wystąpienia było o 65% mniejsze podczas terapii NIR+RIT w odniesieniu do braku leczenia przeciwwirusowego, RR = 0,35 (95% CI: 0,17; 0,70), $p = 0,0032$. Dane te prezentuje kolejny wykres.

Wykres 18. Metaanaliza ryzyka względnego zgonu z powodu COVID-19, NIR+RIT vs brak leczenia; badania obserwacyjne z grupą kontrolną.

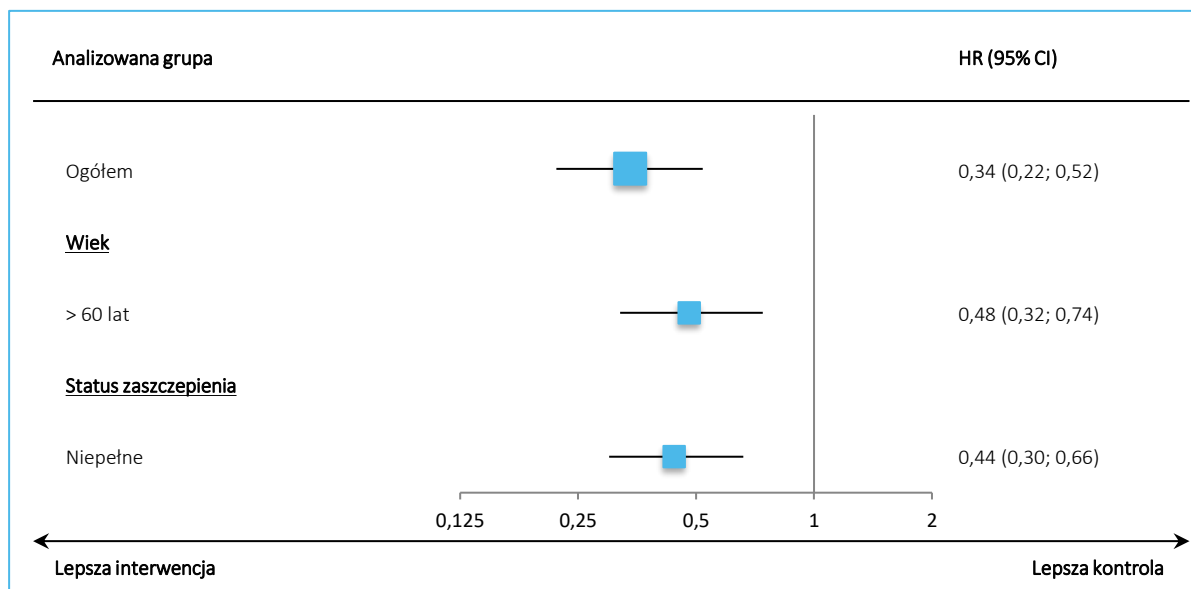


Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

W badaniu *Wong 2022* przedstawiono również analizę jakichkolwiek zgonów w obrębie wyróżnionych podgrup. Jej wyniki prezentuje poniższy wykres – obserwowano spójne rezultaty co w ogólnej populacji badania.

Wykres 19. Ryzyko zgonu bez względu na przyczynę, wyniki w podgrupach; badanie *Wong 2022*.



6.4.4 Konieczność leczenia na oddziale intensywnej terapii

Informacje na temat tego punktu końcowego odnaleziono w badaniach *Hashash 2022* i *Wong 2022*. Wykazano, że w przypadku populacji ogólnej nie ma istotnych różnic w częstości przyjęcia pacjenta na oddział intensywnej terapii między NIR+RIT, a grupą kontrolną z badania *Wong 2022*, HR = 1,58 (95% CI: 0,95; 2,63), p = 0,078. Z kolei w populacji pacjentów z zapalną chorobą jelit ryzyko konieczności umieszczenia pacjenta na oddziale intensywnej terapii było istotnie, o 95% mniejsze podczas terapii nirmatrelwirem i rytonawirem, RR = 0,05 (95% CI: 0,00; 0,81), p = 0,0353, NNT = 54 (95% CI: 33; 149), ale trzeba przy tym wskazać, że w badaniu *Hashash 2022* założono, że jeśli liczba zdarzeń wynosiła > 1 i < 10 to zaokrąglano ją do 10.

Tabela 36. Ryzyko konieczności umieszczenia pacjenta na oddziale intensywnej terapii, NIR+RIT vs brak leczenia; badania bez randomizacji z grupą kontrolną.

Badanie	Populacja	Okres obserwacji	NIR+RIT	Brak leczenia	Efekt (95% CI)
<i>Hashash 2022</i>	zapalna choroba jelit	30 dni	0/531 (0%)	10 [^] /531 (1,8%)	RR = 0,05 (0,00; 0,81), p = 0,0353*

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Badanie	Populacja	Okres obserwacji	NIR+RIT	Brak leczenia	Efekt (95% CI)
					RD = -0,02 (-0,03; -0,01), NNT = 54 (33; 149), p = 0,0023*
Wong 2022	ogółem	526926 pacjentolat vs 5463019 pacjentolat	Częstość (liczba zdarzeń/100000 pacjentolat) (95% CI): 3,2 (1,9; 5,2)	Częstość (liczba zdarzeń/100000 pacjentolat) (95% CI): 1,9 (1,6; 2,3)	HR = 1,58 (95% CI: 0,95; 2,63), p = 0,078

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ zaznaczyć trzeba, że w badaniu założono, że jeśli liczba zdarzeń wynosiła > 1 i < 10 to zaokrąglano ją do 10.

6.4.5 Konieczność zastosowania tlenoterapii

Jedynie informacje na temat tlenoterapii odnotowano w badaniu *Wong 2022*, w którym podano, że ani w grupie NIR+RIT, ani w grupie kontrolnej nie stwierdzono konieczności zastosowania takiej formy leczenia u żadnego z pacjentów.

6.4.6 Konieczność zastosowania mechanicznej wentylacji

Informacje odnośnie konieczności zastosowania mechanicznej wentylacji u pacjentów przedstawiono w badaniach *Hashash 2022* i *Wong 2022*. Wykazano, że w przypadku populacji ogólnej nie ma istotnych różnic w częstości wdrożenia u chorych mechanicznej wentylacji między NIR+RIT, a grupą kontrolną z badania *Wong 2022*, HR = 0,62 (95% CI: 0,23; 1,72), p = 0,36, choć wynik liczbowo wskazywał na korzyści płynące z terapii produktem Paxlovid. Z kolei w populacji pacjentów z zapalną chorobą jelit ryzyko konieczności mechanicznej wentylacji było istotnie, o 95% mniejsze podczas terapii nirmatrelwirem i rytonawirem, RR = 0,05 (95% CI: 0,00; 0,81), p = 0,0353, NNT = 54 (95% CI: 33; 149), ale trzeba przy tym wskazać, że w badaniu *Hashash 2022* założono, że jeśli liczba zdarzeń wynosiła > 1 i < 10 to zaokrąglano ją do 10.

Tabela 37. Ryzyko zastosowania mechanicznej wentylacji, NIR+RIT vs brak leczenia; badania bez randomizacji z grupą kontrolną.

Badanie	Populacja	Okres obserwacji	NIR+RIT	Brak leczenia	Efekt (95% CI)
<i>Hashash 2022</i>	zapalna choroba jelit	30 dni	0/531 (0%)	10 [^] /531 (1,8%)	RR = 0,05 (0,00; 0,81), p = 0,0353* RD = -0,02 (-0,03; -0,01), NNH = 54 (33; 149), p = 0,0023*
Wong 2022	ogółem	527944 pacjentolat vs 5468815 pacjentolat	Częstość (liczba zdarzeń/100000 pacjentolat) (95% CI): 0,8 (0,2; 1,9)	Częstość (liczba zdarzeń/100000 pacjentolat) (95% CI): 1,2 (0,9; 1,5)	HR = 0,62 (95% CI: 0,23; 1,72), p = 0,36

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ zaznaczyć trzeba, że w badaniu założono, że jeśli liczba zdarzeń wynosiła > 1 i < 10 to zaokrąglano ją do 10.

6.4.7 Ponowna wizyta w klinice (*clinic re-attendance*)

W badaniu *Wai 2023* podano, że prawdopodobieństwo wystąpienia ponownej wizyty w klinice (*clinic re-attendance*) w ciągu 28 dni obserwacji było istotnie wyższe podczas terapii NIR+RIT w odniesieniu do grupy kontrolnej, OR = 1,45 (95% CI: 1,11; 1,91), p = 0,0069.

6.4.8 Wizyta na SOR

W badaniu *Ganatra 2022* podano informacje na temat częstości wizyt na szpitalnym oddziale ratunkowym, bez względu na ich przyczynę. Autorzy przedstawili wyniki w postaci oszacowania ryzyka względnego (RD) oraz ilorazu szans (OR). Wprowadzono również parametr określany jako „E-value”, który odzwierciedla potencjalną możliwość wytłumaczenia obserwowanego efektu (tzn. obserwowanych różnic) w badaniach obserwacyjnych poprzez siłę oddziaływania nieuwzględnionych w obliczeniach czynników – wyższa wartość tego parametru wskazuje, że aby wytłumaczyć obserwowany efekt jedynie losowymi czynnikami zakłócającymi (a nie rzeczywistym efektem terapii), należy założyć większy potencjalny efekt takich czynników. Wyższa wartość parametru „E-value” wskazuje więc na bardziej wiarygodne oszacowanie. Dane zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 38. Ryzyko konieczności wizyty na SOR, NIR+RIT vs brak leczenia; badanie *Ganatra 2022*.

Punkt końcowy	Populacja	Okres obserwacji	NIR+RIT	Brak leczenia	Efekt (95% CI)
Wizyta na SOR bez względu na przyczynę	Ogółem	30 dni	83/1130 (7,34%)	142/1130 (12,5%)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ RD = -0,052 (-0,077; -0,028) ▪ OR = 0,552 (0,415; 0,733) ▪ E-value: 3,02 ▪ E-value dla dolnego CI OR: 2,07 ▪ p < 0,001

Terapia NIR+RIT w odniesieniu do grupy kontrolnej znamienne zmniejszała o prawie połowę prawdopodobieństwo wystąpienia konieczności wizyty na SOR, OR = 0,552 (95% CI: 0,415; 0,733), p < 0,001.

6.4.9 Wizyta na SOR, hospitalizacja lub zgon (złożony punkt końcowy)

W badaniu *Ganatra 2022* rozpatrywano złożony punkt końcowy – ryzyko wystąpienia w ciągu 30 dni konieczności wizyty na szpitalnym oddziale ratunkowym (SOR), hospitalizacji lub zgonu (wszystkie z jakiegokolwiek przyczyny). Autorzy przedstawili wyniki w postaci oszacowania ryzyka względnego (RD) oraz ilorazu szans (OR). Wprowadzono również parametr określany jako „E-value”, który odzwierciedla

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

potencjalną możliwość wytłumaczenia obserwowanego efektu (tzn. obserwowanych różnic) w badaniach obserwacyjnych poprzez siłę oddziaływania nieuwzględnionych w obliczeniach czynników – wyższa wartość tego parametru wskazuje, że aby wytłumaczyć obserwowany efekt jedynie losowymi czynnikami zakłócającymi (a nie rzeczywistym efektem terapii), należy założyć większy potencjalny efekt takich czynników. Wyższa wartość parametru „E-value” wskazuje więc na bardziej wiarygodne oszacowanie.

Tabela 39. Ryzyko konieczności wizyty na SOR, hospitalizacji lub zgonu, NIR+RIT vs brak leczenia; badanie *Ganatra 2022*.

Punkt końcowy	Populacja	Okres obserwacji	NIR+RIT	Brak leczenia	Efekt (95% CI)
<i>Ganatra 2022</i>	Ogółem	30 dni	89/1130 (7,87%)	163/1130 (14,4%)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ RD = -0,065 (-0,091; -0,040) ▪ OR = 0,507 (0,386; 0,666) ▪ E-value: 3,36 ▪ E-value dla dolnego CI OR: 2,37 ▪ p < 0,001 ▪ HR = 0,67 (0,52; 0,87), p = 0,002

Analizowana terapia znamienne zmniejszała ryzyko wystąpienia konieczności wizyty na SOR, hospitalizacji lub zgonu, bez względu na przyczynę, w porównaniu z brakiem leczenia przeciwwirusowego, HR = 0,67 (95% CI: 0,52; 0,87), p = 0,002.

6.4.10 Progresja choroby podczas hospitalizacji (złożony punkt końcowy)

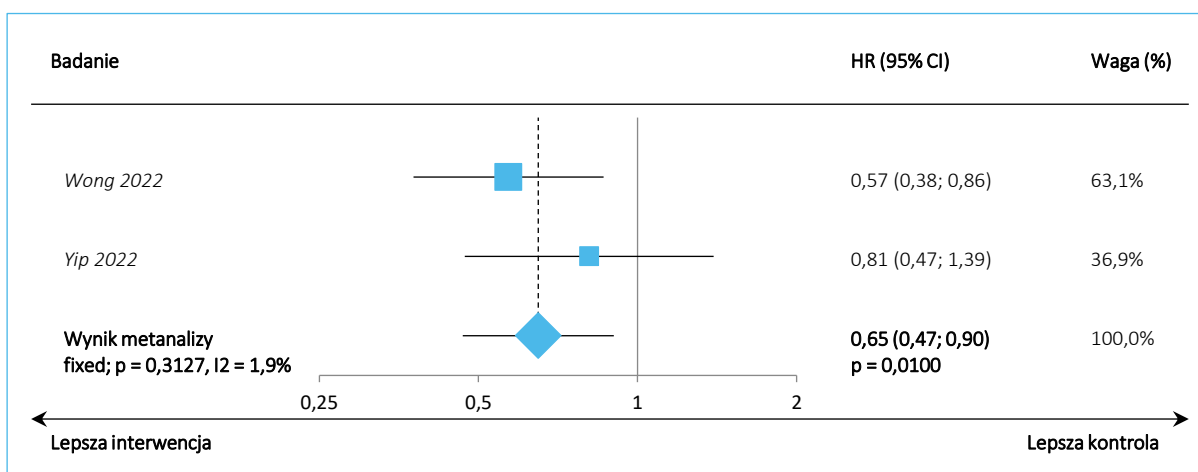
W badaniach *Wong 2022* i *Yip 2022* przedstawiono informację na temat złożonego punktu końcowego określonego jako wystąpienie zgonu podczas hospitalizacji lub konieczności umieszczenia pacjenta na oddziale intensywnej terapii bądź zastosowania mechanicznej wentylacji. Ponieważ w pierwszym badaniu nazwano go progresją choroby podczas hospitalizacji, takiej nazwy używali również autorzy niniejszego raportu. Szczegółowe wyniki zawiera tabela zamieszczona poniżej.

Tabela 40. Progresja choroby podczas hospitalizacji, NIR+RIT vs brak leczenia; badania bez randomizacji z grupą kontrolną.

Badanie	Populacja	Okres obserwacji	NIR+RIT	Brak leczenia	HR (95% CI)
Progresja choroby (złożony punkt końcowy)					
<i>Wong 2022</i>	ogółem	526844 pacjentolat vs 5462351 pacjentolat	▪ Częstość (liczba zdarzeń/100000 pacjentolat) (95% CI): 4,6 (2,9; 6,8)	▪ Częstość (liczba zdarzeń/100000 pacjentolat) (95% CI): 7,5 (6,8; 8,3)	0,57 (0,38; 0,87), p = 0,0083
<i>Yip 2022</i>	Ogółem		▪ Skumulowana 30-dniowa częstość zdarzeń: 0,4% (95% CI: 0,3%; 0,7%)	▪ Skumulowana 30-dniowa częstość zdarzeń: 0,5% (95% CI: 0,4%; 0,7%)	0,81 (0,47; 1,39), p = 0,448
	≥60 lat, lub <60 lat z chorobami współistniejącymi	30 dni	bd.	bd.	0,81 (0,47; 1,39), p = 0,447
	≥70 lat		bd.	bd.	0,89 (0,50; 1,60), p = 0,693
	<70 lat		bd.	bd.	0,55 (0,14; 2,10), p = 0,378

W badaniu *Wong 2022* odnotowano istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia progresji choroby podczas hospitalizacji, HR = 0,57 (95% CI: 0,38; 0,87), p = 0,0083. Natomiast w badaniu *Yip 2022* nie stwierdzono różnic między NIR+RIT a grupą kontrolną w ocenie tego punktu końcowego (tak w populacji ogólnej, jak i podgrupach chorych wyróżnionych na wiek i choroby współistniejące). Przeprowadzona metaanaliza odwrotnych wariacji dowodzi jednak, że ryzyko wystąpienia progresji choroby podczas hospitalizacji jest istotnie, o 35% niższe podczas terapii produktem Paxlovid, HR = 0,65 (95% CI: 0,47; 0,90), p = 0,0100. Wynik obliczeń graficznie zaprezentowano poniżej.

Wykres 20. Metaanaliza hazardu względnego progresji choroby podczas hospitalizacji, NIR+RIT vs brak leczenia; badania obserwacyjne z grupą kontrolną.

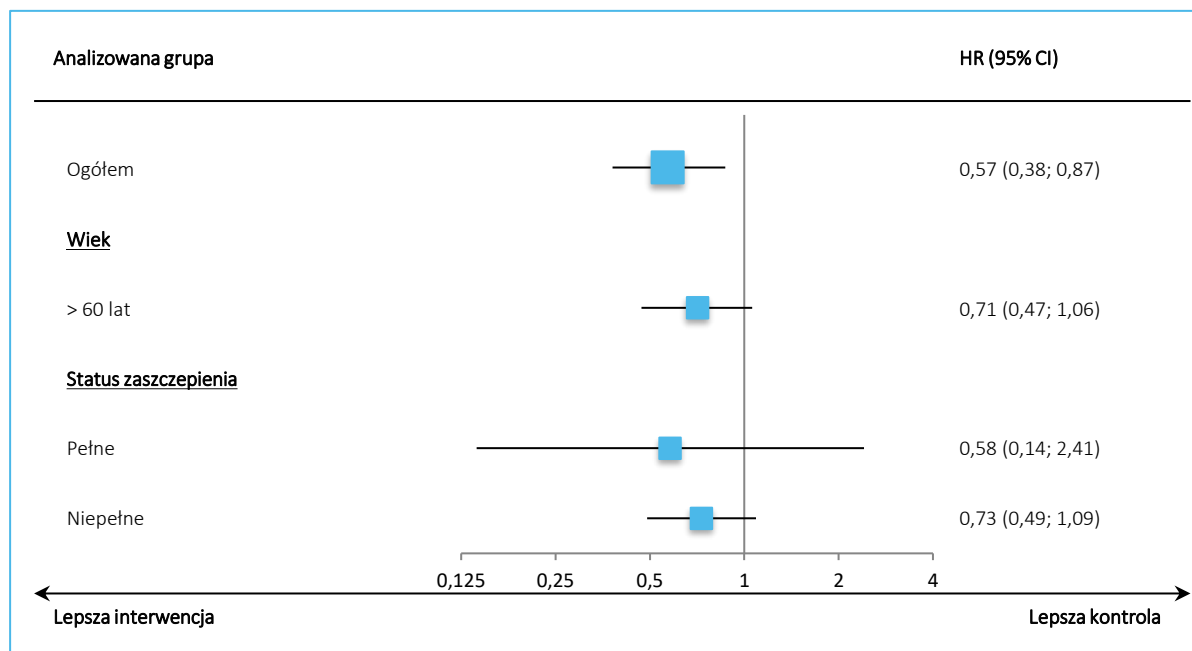


Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

W badaniu *Wong 2022* przedstawiono również analizę progresji choroby podczas hospitalizacji w obrębie wyróżnionych podgrup. Jej wyniki prezentuje poniższy wykres – ogółem obserwowano podobne rezultaty co w ogólnej populacji badania, choć wyniki były nieistotne statystycznie.

Wykres 21. Ryzyko progresji choroby podczas hospitalizacji, wyniki w podgrupach; badanie *Wong 2022*.



6.4.11 Rozwój ciężkiej postaci COVID-19 lub zgon z powodu COVID-19 (złożony punkt końcowy)

W badaniu *Najjar-Debbiny 2022* rozpatrywano złożony punkt końcowy – rozwój ciężkiej postaci COVID-19 lub zgon z powodu COVID-19. Rozwój ciężkiej postaci choroby definiowano jako pojawienie się saturacji < 94% (w warunkach pokojowych, na poziomie morza), stosunku częściowego ciśnienia tlenu w tętnicach do tlenu w wydychanym powietrzu < 300 mmHg, lub częstości wydechów > 30 oddechów/minutę. Wyniki pozyskane z badania podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 41. Ryzyko rozwoju ciężkiej postaci COVID-19 lub zgon z powodu COVID-19, NIR+RIT vs brak leczenia; badanie *Najjar-Debbiny 2022*.

Analiza	Populacja	Okres obserwacji	NIR+RIT	Brak leczenia	HR (95% CI)
Analiza główna	ogółem	28 dni	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 39/4737 (0,8%) ▪ 10,4 zdarzeń na 1000 pacjento-miesięcy 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 903/175614 (0,5%) ▪ 5,6 zdarzeń na 1000 pacjento-miesięcy 	0,54 (0,39; 0,75) p < 0,001
Analiza wrażliwości	Pacjenci zakażeni w okresie	28 dni	▪ N = 3761	▪ N = 142467	0,43 (0,85; 0,64) p < 0,001

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

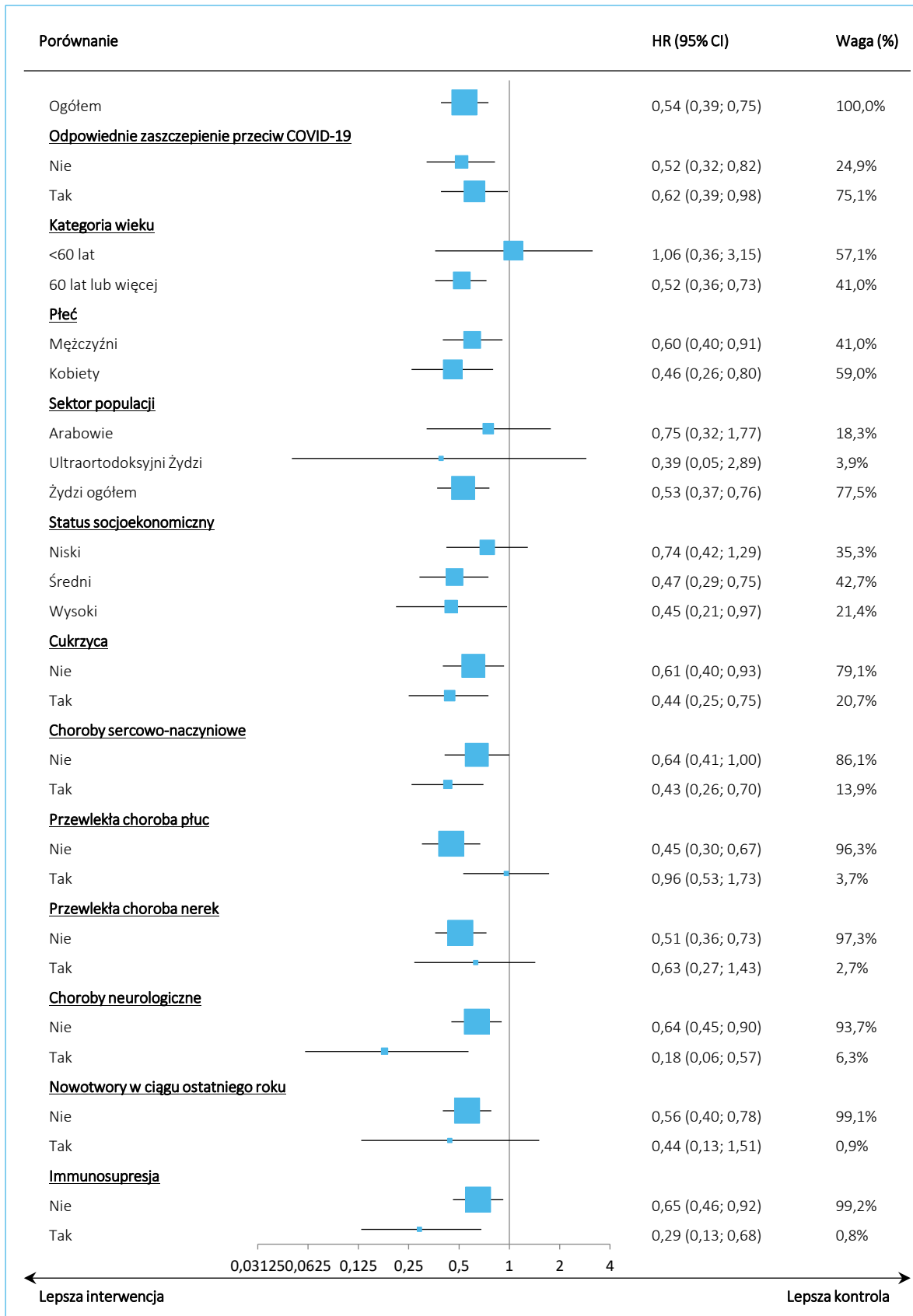
w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Analiza	Populacja	Okres obserwacji	NIR+RIT	Brak leczenia	HR (95% CI)
	dominacji wariantu omikron (diagnoza po 15 stycznia 2022 roku)				

W badaniu obserwowano istotne zmniejszenie ryzyka wystąpienia ciężkiej postaci COVID-19 lub zgonu z powodu COVID-19 po zastosowaniu NIR+RIT w porównaniu do braku leczenia, HR = 0,54 (95% CI: 0,39; 0,75), $p < 0,001$. Analiza wrażliwości, przeprowadzona w populacji chorych diagnozowanych po 15 stycznia 2022 roku, gdy dominującym wariantem krążącym w środowisku stał się wariant omikron, potwierdziła wyniki podstawowej analizy, HR = 0,43 (95% CI: 0,85; 0,64), $p < 0,001$.

Autorzy przeanalizowali również wyniki oceny ryzyka rozwoju ciężkiej postaci COVID-19 lub zgonu z powodu tej choroby w wybranych podgrupach chorych – ogółem potwierdzono wynik obserwowany w całej analizowanej populacji. Szczegółowe informacje przedstawia wykres zamieszczony poniżej.

Wykres 22. Dodatkowe wyniki w podgrupach, badanie Najjar-Debbiny 2022.



Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

6.4.12 Objawy choroby

Szczegółową analizę częstości występowania poszczególnych objawów choroby przeprowadzono w ramach badania *Ganatra 2022*. Autorzy przedstawili efekt zarówno w postaci różnicy ryzyka pomiędzy analizowanymi grupami, jak też ilorazu szans. Wprowadzono również parametr określany jako „E-value”, który odzwierciedla potencjalną możliwość wytłumaczenia obserwowanego efektu (tzn. obserwowanych różnic) w badaniach obserwacyjnych poprzez siłę oddziaływania nieuwzględnionych w obliczeniach czynników – wyższa wartość tego parametru wskazuje, że aby wytłumaczyć obserwowany efekt jedynie losowymi czynnikami zakłócającymi (a nie rzeczywistym efektem terapii), należy założyć większy potencjalny efekt takich czynników. Wyższa wartość parametru „E-value” wskazuje więc na bardziej wiarygodne oszacowanie. Uzyskane wyniki podsumowano w tabeli poniżej – dane dotyczyły całej analizowanej populacji, w okresie obserwacji 30 dni.

Tabela 42. Ryzyko pojawienia się określonych objawów choroby, NIR+RIT vs brak leczenia; badanie *Ganatra 2022*.

Punkt końcowy	NIR+RIT N = 1130	Brak leczenia N = 1130	Efekt (95% CI)
Objawy ogólnoustrojowe	72 (6,3%)	146 (12,9%)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ RD = -0,065 (-0,090; -0,041) ▪ OR = 0,459 (0,341; 0,616) ▪ E-value: 3,78 ▪ E-value dla dolnego CI OR: 2,63 ▪ p < 0,001
Objawy sercowo-naczyniowe	153 (13,5%)	309 (27,3%)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ RD = -0,138 (-0,171; -0,105) ▪ OR = 0,416 (0,336; 0,516) ▪ E-value: 4,24 ▪ E-value dla dolnego CI OR: 3,29 ▪ p < 0,001
Objawy żołądkowo-jelitowe	38 (3,3%)	89 (7,87%)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ RD = -0,045 (-0,064; -0,026) ▪ OR = 0,407 (0,276; 0,601) ▪ E-value: 4,35 ▪ E-value dla dolnego CI OR: 2,71 ▪ p < 0,001
Objawy ze strony układu mięśniowo-szkieletowego oraz układu nerwowego	10 (0,8%)	25 (2,2%)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ RD = -0,013 (-0,023; -0,003) ▪ OR = 0,395 (0,189; 0,826) ▪ E-value: 4,50 ▪ E-value dla dolnego CI OR: 1,72 ▪ p = 0,011
Zaburzenia węchu/smaku	10 (0,8%)	10 (0,8%)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ RD = 0 (-0,008; 0,008) ▪ OR = 1 (0,415; 2,412) ▪ E-value: 1

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Punkt końcowy	NIR+RIT N = 1130	Brak leczenia N = 1130	Efekt (95% CI)
			<ul style="list-style-type: none"> ▪ E-value dla dolnego CI OR: 1 ▪ p = 1

Ogółem, większość obserwowanych objawów choroby stwierdzano znacznie rzadziej u pacjentów poddanych terapii NIR+RIT w porównaniu do kontroli – dotyczyło to objawów ogólnoustrojowych (OR = 0,459 [95% CI: 0,341; 0,616], $p < 0,001$), sercowo-naczyniowych (OR = 0,416 [95% CI: 0,336; 0,516], $p < 0,001$), żołądkowo-jelitowych (OR = 0,407 [95% CI: 0,276; 0,601], $p < 0,001$) oraz objawów ze strony układu mięśniowo-szkieletowego oraz nerwowego (OR = 0,395 [95% CI: 0,189; 0,826], $p < 0,011$). Jedynie w przypadku zaburzeń węchu/smaku nie stwierdzono istotnych różnic między różnionymi grupami.

Z kolei w badaniu *Park 2022* podano, że średni czas ustąpienia objawów był istotnie krótszy w grupie NIR+RIT w porównaniu do grupy bez takiego leczenia, odpowiednio 4,4 (SD: 1,9; od dnia rozpoczęcia leczenia: 2,2 dnia) vs 5,2 (SD: 2,3) dnia, $p = 0,001$. U 90,1% pacjentów leczonych nirmatrelwirem i rytonawirem objawy ustąpiły w ciągu 4 dni od rozpoczęcia leczenia, żaden pacjent nie wymagał hospitalizacji/wizyty w ośrodku ochrony zdrowia z powodu pogorszenia klinicznego.

6.4.13 Powikłania związane z COVID-19

Informacje na temat powikłań związanych z COVID-19 zaprezentowano w dwóch analizowanych badaniach obserwacyjnych z grupą kontrolną – *Ganatra 2022* i *Liu 2022*. Więcej możliwych powikłań oceniono w pierwszym badaniu, a odnalezione dane podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 43. Powikłania związane z COVID-19, NIR+RIT vs brak leczenia; badanie *Ganatra 2022*.

Punkt końcowy	Populacja	Okres obserwacji	NIR+RIT N = 1130	Brak leczenia N = 1130	Efekt (95% CI)
Zakażenia dolnych dróg oddechowych			27 (2,38%)	92 (8,14%)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ RD = -0,058 (-0,076; -0,039) ▪ OR = 0,276 (0,178; 0,428) ▪ E-value: 6,71 ▪ E-value dla dolnego CI OR: 4,1 ▪ p < 0,001
	Ogółem	30 dni			<ul style="list-style-type: none"> ▪ RD = -0,019 (-0,032; -0,005) ▪ OR = 0,502 (0,298; 0,845) ▪ E-value: 3,4 ▪ E-value dla dolnego CI OR: 1,65 ▪ p < 0,008
Arytmia			22 (1,9%)	43 (3,8%)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ E-value: 3,4 ▪ E-value dla dolnego CI OR: 1,65 ▪ p < 0,008

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Punkt końcowy	Populacja	Okres obserwacji	NIR+RIT N = 1130	Brak leczenia N = 1130	Efekt (95% CI)
Nieżyt żołądka i jelit/wrzdziejące zapalenie jelita grubego/biegunka			12 (1%)	13 (1,1%)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ RD = -0,001 (-0,010; 0,008) ▪ OR = 0,922 (0,419; 2,030) ▪ E-value: 1,39 ▪ E-value dla dolnego CI OR: 1 ▪ p = 0,841
Stany lękowe/zaburzenia nastroju			64 (5,6%)	114 (10%)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ RD = -0,044 (-0,066; -0,022) ▪ OR = 0,535 (0,389; 0,735) ▪ E-value: 3,14 ▪ E-value dla dolnego CI OR: 2,06 ▪ p < 0,001
Radiologiczne testy diagnostyczne			90 (7,9%)	164 (14,5%)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ RD = -0,065 (-0,091; -0,040) ▪ OR = 0,510 (0,388; 0,669) ▪ E-value: 3,33 ▪ E-value dla dolnego CI OR: 2,35 ▪ p < 0,001
Testy kardiologiczne (EKG oraz monitoring serca)			10 (0,88%)	13 (1,1%)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ RD = -0,003 (-0,011; 0,006) ▪ OR = 0,767 (0,335; 1,757) ▪ E-value: 1,93 ▪ E-value dla dolnego CI OR: 1 ▪ p = 0,530

Ogółem, obserwowano mniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia powikłań w grupie pacjentów otrzymujących nirmatrelwir i rytonawir w porównaniu z grupą kontrolną nie otrzymującą leczenia przeciwwirusowego. Istotne różnice stwierdzono w przypadku zakażenia dolnych dróg oddechowych (prawdopodobieństwo mniejsze o około 72%) oraz arytmii, stanów lękowych lub zaburzeń nastroju oraz konieczności wykonywania radiologicznych testów diagnostycznych (prawdopodobieństwo mniejsze o około 46-50%). Nie odnotowano znamienych różnic między NIR+RIT, a brakiem takiej terapii dla oceny nieżyty żołądka i jelit, wrzdziejącego zapalenie jelita grubego czy biegunka oraz konieczności prowadzenia testów kardiologicznych.

Z kolei w badaniu *Liu 2022* przeanalizowano wpływ stosowania NIR+RIT na długoterminowe objawy COVID-19 w postaci epilepsji i drgawek (*epilepsy and seizure*). Wykazano, że w porównaniu do grupy kontrolnej ryzyko wystąpienia w ciągu roku obserwacji epilepsji i drgawek: HR = 0,516 (95% CI: 0,389; 0,685), jak również każdego z tych punktów końcowych osobno, odpowiednio, HR = 0,584 (95% CI: 0,362; 0,941) i HR = 0,463 (95% CI: 0,331; 0,647), jest istotnie mniejsze dla pacjentów otrzymujących nirmatrelwir + rytonawir.

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

6.5 Bezpieczeństwo

Tylko w badaniu *Wong 2023* przedstawiono ocenę bezpieczeństwa NIR+RIT w odniesieniu do braku takiej terapii – dotyczyła ona analizy zaburzeń wątroby. Dane te zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 44. Ocena bezpieczeństwa dotyczącego zaburzeń wątroby, NIR+RIT vs brak leczenia; badanie *Wong 2023*.

Punkt końcowy	Populacja	Okres obserwacji	NIR+RIT (N = 303)	Brak leczenia (N = 19103)	RR (95% CI), p*	RD (95% CI), p*
Nieprawidłowa aktywność ALT			83* (27,4%)	4547* (23,8%)	1,15 (0,96; 1,38) p = 0,1368	0,04 (-0,01; 0,09) p = 0,1641
Aktywność ALT ≥ 1× i < 2×GGN			58* (19,1%)	3095* (16,2%)	1,18 (0,94; 1,49) p = 0,1618	0,03 (-0,02; 0,07) p = 0,1964
Aktywność ALT ≥ 2× i < 5×GGN			17* (5,6%)	1127* (5,9%)	0,95 (0,60; 1,51) p = 0,8324	0,00 (-0,03; 0,02) p = 0,8283
Aktywność ALT ≥ 2×GGN			25* (8,3%)	1471* (7,7%)	1,07 (0,73; 1,56) p = 0,7208	0,01 (-0,03; 0,04) p = 0,7296
Aktywność ALT ≥ 5×GGN			8* (2,6%)	344* (1,8%)	1,47 (0,73; 2,93) p = 0,2782	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,3647
Aktywność ALP ≥ 1× i < 2×GGN			34* (11,2%)	2770* (14,5%)	0,77 (0,56; 1,06) p = 0,1147	-0,03 (-0,07; 0,00) p = 0,0733
Aktywność ALP ≥ 2× i < 5×GGN			5* (1,7%)	516* (2,7%)	0,61 (0,26; 1,46) p = 0,2688	-0,01 (-0,03; 0,00) p = 0,1562
Aktywność ALP ≥ 5×GGN			0* (0%)	96* (0,5%)	0,33 (0,02; 5,23) p = 0,4283	-0,01 (-0,01; 0,00) p = 0,0347
Stężenie bilirubiny ≥ 1× i < 2×GGN	ogólna	30 dni	24* (7,9%)	1433* (7,5%)	1,06 (0,72; 1,56) p = 0,7830	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,7885
Stężenie bilirubiny ≥ 2× i < 5×GGN			4* (1,3%)	344* (1,8%)	0,73 (0,28; 1,95) p = 0,5343	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,4683
Stężenie bilirubiny ≥ 5×GGN			0* (0%)	76* (0,4%)	0,41 (0,03; 6,61) p = 0,5302	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,0930
Polekowe uszkodzenie wątroby – kategoria 1			23* (7,6%)	936* (4,9%)	1,55 (1,04; 2,31) p = 0,0310	0,03 (0,00; 0,06) NNH = 38 (18; 326) p = 0,0785
Polekowe uszkodzenie wątroby – kategoria 2			0* (0%)	38* (0,2%)	0,82 (0,05; 13,25) p = 0,8864	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,3966
Polekowe uszkodzenie wątroby – kategoria 3			0* (0%)	8* (0,04%^)	3,70 (0,21; 63,90) p = 0,3686	0,00 (0,00; 0,00) p = 0,8573
Polekowe uszkodzenie wątroby – kategoria 4			0* (0%)	0* (0%)	-	-

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ jako główną przyjęto wartość z treści publikacji, ale na wykresie w publikacji podano wartość 0,07%, dla której RR = 2,33 (95% CI: 0,14; 39,06), p = 0,5572 i RD = 0,00 (95% CI: -0,01; 0,00).

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

W większości analizowanych zdarzeń niepożądanych związanych z wątrobą nie odnotowano istotnych różnic w częstości między grupą NIR+RIT, a grupą bez terapii antywirusowej. Jedynie lekkie uszkodzenie wątroby kategorii 1 występowało nieco ponad 1,5 razy częściej podczas terapii NIR+RIT, RR = 1,55 (95% CI: 1,04; 2,31), NNH = 38 (95% CI: 18; 326), p = 0,0310. Badacze zaznaczyli również, że nie stwierdzono żadnego przypadku zgonu związanego z funkcjonowaniem wątroby, jak i przeszczepienia wątroby.

Natomiast w badaniu *Park 2022* podano tylko, że w grupie NIR+RIT odnotowano następujące działania niepożądane: AEs ogółem (17 chorych [15,3%]), nudności lub zgagę (7 [6,3%]), biegunkę (5 [4,5%]), gorzki smak w ustach (3 [2,7%]) i wysypkę skórą (2 [1,8%]).

7 Badania obserwacyjne bez właściwej grupy kontrolnej / pojedyncze kohorty

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania do analizy włączono 6 badań obserwacyjnych, w których analizowano wyłącznie pacjentów leczonych nirmatrelwirem-rytonawirem (NIR+RIT, lek Paxlovid) lub w których NIR+RIT porównano z niewłaściwym komparatorem (aktywne leczenie innym lekiem przeciw-wirusowym zamiast leczenia standardowego): *Bruno 2022*, *Gentile 2022*, *Malden 2022*, *Ranganath 2022*, *Razonable 2022*, *Tiseo 2022*. Zgodnie z przyjętymi kryteriami włączenia do analizy wyselekcjonowano wyłącznie badania, w których terapię NIR+RIT otrzymało > 100 pacjentów. Ze wszystkich wymienionych badań do analizy własnej ekstrahowano wyłącznie dane z kohort leczonych NIR+RIT.

7.1 Opis metodyki włączonych badań

Z wyjątkiem prospektywnego badania *Tiseo 2022*, wszystkie analizowane badania były retrospektywne. Z uwagi na ekstrakcję wyników dotyczących wyłącznie pojedynczych kohort, wszystkie badania sklasyfikowano jako badania opisowe IVA – opis serii przypadków, badanie *pretest/postest* i oceniano ich jakość według skali NICE, służącej do oceny badań jednoramiennych. Badania uzyskały ocenę od 4 do 7 punktów w skali NICE, na 8 możliwych.

Włączone badania zostały przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych (*Malden 2022*, *Razonable 2022*, *Ranganath 2022*) lub we Włoszech (*Bruno 2022*, *Gentile 2022*, *Tiseo 2022*). Dwa badania były wieloośrodkowe (*Malden 2022*, *Razonable 2022*), a 4 pozostałe przeprowadzono w pojedynczych ośrodkach.

W żadnym z badań nie przeprowadzono wyjściowego oszacowania minimalnej liczebności próby potrzebnej do uzyskania wiarygodnych wniosków, co wynikało przede wszystkim z retrospektywnego charakteru większości badań (uwzględniano wszystkich pacjentów z danego ośrodka/ośrodków prowadzących badanie, których dane były dostępne do określonej daty).

W większości analizowanych badań poddano ocenie częstości występowania hospitalizacji i/lub zgonów, związanych z COVID-19, jak i bez względu na przyczynę – jako złożone punkty końcowe lub odrębnie. W wybranych badaniach oceniono także zdarzenia progresji do ciężkiego przebiegu COVID-19, konieczność wdrożenia intensywnej terapii, czas do uzyskania ujemnego wyniku testu w kierunku zakażenia SARS-CoV-2, profil bezpieczeństwa oraz ryzyko nawrotu po zakończonym leczeniu. Pierwszorzędowe punkty końcowe wyróżniono w badaniach *Bruno 2022* (hospitalizacja i/lub zgon), *Ranganath 2022*

(ocena nawrotu objawów COVID-19), *Razonable 2022* (progresja do ciężkiego przebiegu COVID-19) i *Tiseo 2022* (zgon lub hospitalizacja związana z COVID-19).

Okres obserwacji we włączonych badaniach obserwacyjnych kształtował się w zakresie od ok. 2 tygodni (*Gentile 2022, Malden 2022*) do 30 dni (*Bruno 2022, Ranganath 2022, Razonable 2022, Tiseo 2022*). Punktem wyjścia obserwacji był, w zależności od dostępnych źródeł danych i ocenianych punktów końcowych, dzień rozpoczęcia leczenia lub uzyskania pierwszego dodatniego wyniku testu w kierunku SARS-CoV-2, a w badaniach oceniających ryzyko nawrotu COVID-19 – określony dzień po ukończeniu leczenia.

Zgodnie z kryteriami włączenia, w przeglądzie uwzględniono wyłącznie duże kohorty pacjentów poddanych leczeniu NIR+RIT (> 100 pacjentów). Włączone kohorty były zróżnicowane liczebnie, obejmowały od 111 do 5287 chorych leczonych NIR+RIT. W 5 badaniach (*Gentile 2022, Bruno 2022, Tiseo 2022, Ranganath 2022, Razonable 2022*) liczebność kohort leczonych NIR+RIT kształtowała się w zakresie od 100 do 1000 pacjentów, a w jednym badaniu (*Malden 2022*) uwzględniono ponad 5 tys. pacjentów.

Każde z badań przeprowadzonych we Włoszech (*Gentile 2022, Bruno 2022, Tiseo 2022*) zostało przeprowadzone w innym ośrodku i regionie kraju, natomiast dwa badania amerykańskie – *Ranganath 2022* i *Razonable 2022* – częściowo korzystały z tych samych baz źródłowych (sieć klinik *Mayo*). Kohorty *Ranganath 2022* i *Razonable 2022* mogą więc częściowo obejmować tych samych pacjentów, wobec czego uznano, że nie należy sumować liczb chorych ocenionych w tych badaniach, ani metaanalizować uzyskanych w nich wyników.

W poniższej tabeli przedstawiono najważniejsze dane dotyczące metodyki analizowanych kohort. Szczegółowe, tabelaryczne charakterystyki każdego z badań są dostępne w załączniku.

Tabela 45. Charakterystyka metodyki badań obserwacyjnych bez (właściwej) grupy kontrolnej oceniających Paxlovid.

Badanie	Klasyfikacja AOTMiT / metodyka	Punktacja NICE [0–8]	Okres obserwacji	Oszacowanie liczebności próby	Liczebność grupy [^]	Liczba ośrodków (kraj)	Sponsor
<i>Bruno 2022</i>	IVA, Retrospektywne badanie obserwacyjne (kohortowe) z grupą kontrolną*	5	30 dni od momentu rozpoczęcia leczenia / dodatniego testu w kierunku COVID-19†	Nie	165	1 (Włochy)	Brak zewnętrznego źródła finansowania

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Badanie	Klasyfikacja AOTMIT / metodyka	Punktacja NICE [0–8]	Okres obserwacji	Oszacowanie liczebności próby	Liczebność grupy [^]	Liczba ośrodków (kraj)	Sponsor
<i>Gentile 2022</i>	IVA, Retrospektywne badanie obserwacyjne (kohortowe) z grupą kontrolną*	6	14 dni od momentu rozpoczęcia leczenia	Nie	111	1 (Włochy)	Brak zewnętrznego źródła finansowania
<i>Malden 2022</i>	IVA, Retrospektywne badanie obserwacyjne (kohortowe), bez grupy kontrolnej	7	10 dni od zakończenia leczenia (okres 5–15 dni od wydania leku)	Nie	5287	wieloośrodkowe (USA)	bd.
<i>Ranganath 2022</i>	IVA, Retrospektywne badanie obserwacyjne (kohortowe), bez grupy kontrolnej	4	30 dni od ukończenia leczenia (hospitalizacje i zgony: okres 0–30 dni od rozpoczęcia leczenia; nawroty: okres 6–30 dni od rozpoczęcia leczenia)	Nie	483	1 (USA)	bd.
<i>Reasonable 2022</i>	IVA, Retrospektywne badanie obserwacyjne (kohortowe) z grupą kontrolną*	5	30 dni od momentu rozpoczęcia leczenia	Nie	774	wieloośrodkowe (USA)	<i>Mayo Clinic</i>
<i>Tiseo 2022</i>	IVA, Prospektywne badanie obserwacyjne (kohortowe) z grupą kontrolną*	7	30 dni od pierwszego dodatniego wymazu z nosogardzieli w kierunku zakażenia SARS-CoV-2	Nie [†]	skuteczność: 252 bezpieczeństwo: 236	1 (Włochy)	Brak zewnętrznego źródła finansowania

* badanie kohortowe z grupą kontrolną niewłaściwą z punktu widzenia celu i zakresu analizy własnej; w analizie własnej wykorzystano dane dotyczące pojedynczej kohorty leczonej NIR+RIT, bez uwzględnienia wyników porównawczych, w związku z tym badanie traktowano i klasyfikowano jako badanie bez grupy kontrolnej i jego jakość oceniano w skali NICE;

[^] podano wyłącznie liczebność kohort leczonych NIR+RIT (z pominięciem pacjentów uwzględnionych w kohortach referencyjnych wykluczonych z analizy własnej);

[†] ocenę mocy przeprowadzonych testów statystycznych przeprowadzono *post-hoc* i stwierdzono wysoką moc porównania pomiędzy molnupirawirem a NIR+RIT (87,5% przy wartości $\alpha = 0,05$) oraz niewystarczającą moc dla porównania pomiędzy remdesiwirem a NIR+RIT (nie podano wartości); niemniej wszystkie przeprowadzone porównania statystyczne dotyczyły komparatorów innych niż zdefiniowane w analizie własnej i wyniki wspomnianych testów nie były ekstrahowane do analizy własnej;

[‡] w publikacji źródłowej niejasno opisano moment rozpoczęcia 30-dniowej obserwacji – w sekcji 2.1 wskazano, że wyniki kliniczne oceniano w 30 dni po rozpoczęciu leczenia („at 30 days after the treatment initiation”), natomiast w sekcji 2.5, w definicji przeżycia wolnego od wystąpienia złożonego punktu końcowego, jako startowy wskazano moment uzyskania dodatniego wyniku testu w kierunku COVID-19

Ze względu na metodykę analizowanych badań, w większości opartych na retrospektywnym przeglądzie elektronicznych kart/baz pacjentów, informacje dotyczące przepływu pacjentów, prowadzącego do wyłonienia ostatecznie analizowanej kohorty, były szczątkowe. Na ogół prezentowano wyniki dla populacji, dla której poszukiwane dane były dostępne – w przypadku tych badań przepływ pacjentów nie opisuje fizycznej utraty pacjentów, a raczej dostępność danych dla pacjenta w bazie w wybranym okresie. Należy

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

także mieć na uwadze, że analizowane badania obserwacyjne miały na celu ocenę skuteczności lub bezpieczeństwa terapii przeciwwirusowych COVID-19 w warunkach rzeczywistych, wobec czego kryteria włączenia pacjentów do badania w kohortach leczonych NIR+RIT zasadniczo pokrywały się z warunkami rejestracji leku Paxlovid – nie było zatem podstaw do wykluczania pacjentów z badań na podstawie charakterystyk klinicznych ani demograficznych.

W poniższej tabeli zamieszczono dostępne informacje dotyczące przepływu chorych w analizowanych badaniach.

Tabela 46. Przepływ pacjentów w badaniach obserwacyjnych bez (właściwej) grupy kontrolnej oceniających Paxlovid.

Badanie	Przepływ pacjentów
<i>Bruno 2022</i>	Włączano wszystkich, kolejnych pacjentów ośrodka spełniających kryteria włączenia, którzy rozpoczęli doustne leczenie przeciwwirusowe przeciwko COVID-19 w okresie 11.01.2022–10.07.2022. Na 719 pacjentów zakwalifikowanych do badania, 165 otrzymało NIR+RIT i zostało uwzględnionych w kohorcie NIR+RIT w analizie (pozostali pacjenci byli leczeni innym lekiem przeciwwirusowym).
<i>Gentile 2022</i>	Włączano wszystkich pacjentów, którzy spełnili kryteria włączenia dotyczące rozpoznania, skierowanych do ośrodka w okresie 18.02.2022–30.06.2022, którzy otrzymali doustne leczenie przeciwwirusowe przeciwko COVID-19. Na 257 pacjentów zakwalifikowanych do badania, 111 otrzymało NIR+RIT i zostało uwzględnionych w kohorcie NIR+RIT w analizie (pozostali pacjenci byli leczeni innym lekiem przeciwwirusowym).
<i>Malden 2022</i>	Zidentyfikowano i poddano analizie dane 5287 pacjentów w wieku ≥ 12 lat, którzy otrzymali produkt leczniczy Paxlovid (NIR+RIT) w okresie 31.12.2021–26.05.2022.
<i>Ranganath 2022</i>	Wyjściowa kohorta leczona NIR+RIT liczyła 483 chorych. Nie podano informacji o liczbie pacjentów wykluczonych z oceny.
<i>Razonable 2022</i>	Analizie poddano 3607 dorosłych pacjentów leczonych NIR+RIT lub bebtelowimabem, z dostępnym okresem obserwacji obejmującym ≥ 30 dni, do 14.06.2022. Z tej grupy NIR+RIT przyjmowało 774 chorych; wszyscy zostali uwzględnieni w analizie, w kohorcie NIR+RIT (pozostałych pacjentów uwzględniono w kohorcie leczonych bebtelowimabem). Nie podano innych informacji dotyczących przepływu chorych.
<i>Tiseo 2022</i>	Do analizy włączono 562 pacjentów spełniających kryteria włączenia, z czego 252 otrzymało NIR+RIT i zostało uwzględnionych w analizie w kohorcie NIR+RIT w analizie skuteczności (pozostali pacjenci otrzymali molnupirawir – 114 lub remdesiwir – 196). Analiza bezpieczeństwa była możliwa do przeprowadzenia u 236 pacjentów leczonych NIR+RIT. Nie podano innych informacji dotyczących przepływu pacjentów.

7.2 Charakterystyka włączonej populacji

7.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Analizowane kohorty obejmowały pacjentów z zakażeniem COVID-19, leczonych NIR+RIT zgodnie z warunkami dopuszczenia do obrotu w krajach, w których prowadzono badania (tj. we Włoszech i USA) – pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym przebiegiem choroby, niewymagających tlenoterapii (z

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

powodu COVID-19) i wysokim ryzykiem progresji do ciężkiej postaci COVID-19. Do wszystkich opisywanych badań kwalifikowano wyłącznie pacjentów leczonych ambulatoryjnie.

W publikacjach z badań *Bruno 2022*, *Gentile 2022*, *Razonable 2022* i *Tiseo 2022* zaznaczono, że zakażenie COVID-19 u pacjentów w opisywanych kohortach było potwierdzone wynikiem testu molekularnego (PCR) lub antygenowego; w pozostałych pracach nie zawarto informacji o wymogu potwierdzenia zakażenia SARS-CoV-2 ani rodzaju przeprowadzanych testów.

W żadnej z prac nie podano informacji o wynikach sekwencjonowania wirusa SARS-CoV-2 u włączonych pacjentów, ponieważ nie jest ono rutynowo wykonywane. W każdym z badań analizą objęto pacjentów zakażonych w 2022 roku (najpóźniej w ostatnim dniu 2021 r.), w okresach dominacji wariantu Omikron wirusa SARS-CoV-2 w regionach działania ośrodków prowadzących badanie. Należy również mieć na uwadze, że rozpoczęcie szerszego stosowania ocenianego produktu leczniczego Paxlovid™ w rzeczywistej praktyce miało miejsce już w czasie szerzenia się zakażeń wariantem Omikron.¹

W pracy *Tiseo 2022* zaznaczono, że do leczenia NIR+RIT nie kwalifikowano pacjentów z bezobjawowym przebiegiem COVID-19. Powołano się przy tym na zalecenia włoskiej agencji ds. leków (AIFA), zatem wspomniane ograniczenie zapewne dotyczyło również populacji pozostałych dwóch włoskich badań – *Bruno 2022* i *Gentile 2022*. Jednoznacznych informacji dotyczących możliwości lub braku możliwości leczenia tej podgrupy pacjentów nie zawarto natomiast w żadnej z prac opisujących badania przeprowadzone w USA. W pracy *Ranganath 2022* zaznaczono, że pierwotne rozpoznanie objawowego COVID-19 było wymagane do oceny nawrotu objawów COVID-19 – warunku tego nie zawarto jednak jednoznacznie w kryteriach włączenia do badania. Natomiast w pracy *Razonable 2022* zaznaczono, że leczenie NIR+RIT mogło być stosowane u pacjentów, w przypadku których upłynęło nie więcej niż 5 dni od wystąpienia objawów – co również wskazuje na uwzględnianie wyłącznie pacjentów objawowych.

W czterech pracach (*Bruno 2022*, *Gentile 2022*, *Razonable 2022*, *Tiseo 2022*) wymieniono stany/choroby współistniejące, których obecność umożliwiała kwalifikację pacjenta z COVID-19 do leczenia NIR+RIT, w związku z wysokim ryzykiem progresji choroby do ciężkiego przebiegu. W trzech włoskich badaniach (*Bruno 2022*, *Gentile 2022*, *Tiseo 2022*) wspomniane czynniki wysokiego ryzyka ciężkiego przebiegu choroby zostały określone przez krajową agencję ds. leków (AIFA) i obejmowały otyłość (BMI \geq 30), niekontrolowaną cukrzycę, przewlekłą niewydolność nerek, przewlekłą chorobę układu oddechowego,

¹ Lek Paxlovid został po raz pierwszy dopuszczony do obrotu w USA, w dniu 22 grudnia 2021 r. Styczeń 2023 r. był już w okresie dominacji wariantu Omikron (*CDC 2022*). Szczegółowe informacje dotyczące rejestracji produktu leczniczego Paxlovid w Europie i USA przedstawiono w APD (*APD Paxlovid 2023*).

poważną chorobę sercowo-naczyniową (lub naczyń mózgowych), pierwotne lub wtórne niedobory odporności, nowotwór złośliwy (aktywny) oraz wiek ≥ 65 lat; wyłącznie w pracy *Tiseo 2022* wymieniono również hemoglobinopatie oraz chorobę neurorozwojową lub neurodegeneracyjną. Natomiast w badaniu *Razonable 2022*, przeprowadzonym w USA, pacjenci byli kwalifikowani do leczenia NIR+RIT zgodnie z określonymi przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA; *U.S. Food and Drug Administration*) warunkami dopuszczenia do obrotu w sytuacji wyjątkowej (EUA; ang. *Emergency Use Authorization*), zbliżonymi, lecz nieco odmiennymi od stosowanych we Włoszech – wśród czynników wysokiego ryzyka ciężkiego przebiegu choroby wymieniono: wiek ≥ 65 lat, BMI > 25 , zaburzenia odporności, ciążę, nadciśnienie tętnicze, cukrzycę, przewlekłą chorobę nerek, chorobę sercowo-naczyniową, niedokrwistość sierpowatokrwinkową, zaburzenia neurorozwojowe oraz zależność od urzędów medycznych. W pracach *Malden 2022* i *Ranganath 2022* nie wyszczególniono czynników ryzyka umożliwiających kwalifikację do leczenia NIR+RIT, niemniej wszystkie wymienione badania przeprowadzono w USA, w zbliżonym czasie, wobec czego kryteria stosowane w rutynowej praktyce klinicznej musiały również odpowiadać, podobnie jak w badaniu *Razonable 2022*, wymienionym wyżej warunkom EUA.

W dwóch badaniach (*Bruno 2022*, *Razonable 2022*) uwzględniano wyłącznie dorosłych pacjentów (≥ 18 lat), w jednym (*Malden 2022*) – chorych w wieku ≥ 12 lat. W pozostałych pracach (*Gentile 2022*, *Ranganath 2022*, *Tiseo 2022*) nie określono minimalnego wieku włączanych pacjentów.

Stwierdzono różnice pomiędzy populacjami badań w odniesieniu do włączania/wykluczania pacjentek w ciąży. W pracy *Razonable 2022* ciążę wymieniono wśród czynników ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19, którego obecność umożliwia kwalifikację do leczenia NIR+RIT, zgodnie z warunkami EUA w USA. We włoskim badaniu *Bruno 2022* ciąża stanowiła natomiast kryterium wykluczające. W pozostałych publikacjach nie zawarto informacji dotyczących możliwości leczenia ciężarnych chorych. Opisana różnica wynikała jednak z odmiennych zaleceń dotyczących stosowania leku Paxlovid we Włoszech i w USA, wobec czego może dotyczyć także populacji pozostałych analizowanych badań.

W kilku pracach zaznaczono, że leczenia NIR+RIT nie otrzymywali pacjenci z poważnym uszkodzeniem nerek (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²), u których lek Paxlovid jest przeciwwskazany. W dwóch pracach odnotowano także wykluczanie pacjentów z ciężką chorobą wątroby. W większości publikacji opisy kryteriów selekcji chorych nie były jednak na tyle dokładne, by obejmować wszystkie przeciwwskazania – należy spodziewać się, że analizowane kohorty w większości obejmują pacjentów bez przeciwwskazań do stosowania NIR+RIT określonych w warunkach dopuszczenia do obrotu.

Szczegóły dotyczące kryteriów selekcji do badań przedstawiono w tabeli poniżej.

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Tabela 47. Kryteria selekcji pacjentów do badań obserwacyjnych bez (właściwej) grupy kontrolnej oceniających Paxlovid.

Badanie	Kryteria włączenia
<i>Bruno 2022</i>	<p>Włączano pacjentów, którzy otrzymali receptę na NIR+RIT i przyjęli ≥ 1 dawkę leku, spełniających następujące kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek ≥ 18 lat ▪ rozpoznanie COVID-19, potwierdzone wynikiem wymazu (test antygenowy lub molekularny) ▪ przyjęcie ≥ 1 dawki doustnego leku przeciwwirusowego (NIR+RIT lub molnupirawir) ▪ wystąpienie objawów w ciągu 5 dni ▪ obecność ≥ 1 z następujących chorób/stanów współistniejących: <ul style="list-style-type: none"> – otyłość (BMI ≥ 30) – cukrzyca z uszkodzeniem narządów lub HbA1c $> 7,5\%$ – przewlekła niewydolność nerek – przewlekła choroba układu oddechowego – poważna choroba sercowo-naczyniowa – pierwotne lub wtórne niedobory odporności – nowotwór złośliwy – wiek ≥ 65 lat <p><u>Wykluczono</u> pacjentów w przypadkach ciąży, odmowy rozpoczęcia leczenia, COVID-19 o ciężkim przebiegu – z uwagi na konieczność leczenia tlenem i/lub hospitalizacji z powodu COVID-19, pacjentów już poddani hospitalizacji, z poważnym uszkodzeniem wątroby lub poważnym uszkodzeniem nerek (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²).</p>
<i>Gentile 2022</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wszyscy pacjenci skierowani do ośrodka w okresie 18.02.2022–30.06.2022 z rozpoznaniem zakażenia SARS-CoV-2 (diagnoza na podst. wyniku testu antygenowego lub opartego na PCR) ▪ leczenie doustnym lekiem przeciwwirusowym wskazanym w COVID-19 – molnupirawirem lub NIR+RIT <p>Z uwagi na cel badania (ocenę wyników uzyskiwanych w populacji „rzeczywistej”) nie wprowadzano dodatkowych kryteriów selekcji pacjentów do badania. Niemniej wskazano, że stosowanie ocenianych leków we Włoszech odbywało się wg ścisłych kryteriów zdefiniowanych przez AIFA, w szczególności:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ brak konieczności hospitalizacji z powodu COVID-19 w momencie rozpoczęcia doustnego leczenia przeciwwirusowego ▪ czas do 5 dni od pojawienia się objawów COVID-19 ▪ wysokie ryzyko progresji COVID-19, z uwagi na podeszły wiek lub współchorobowość – wśród chorób współistniejących zwiększających ryzyko progresji COVID-19 wymieniono: <ul style="list-style-type: none"> – aktywną chorobę onko-hematologiczną – przewlekłą chorobę nerek – poważną, przewlekłą chorobę płuc – pierwotne lub wtórne niedobory odporności – otyłość (BMI ≥ 30) – poważną chorobę sercowo-naczyniową – niekontrolowaną cukrzycę
<i>Malden 2022</i>	<p>Osoby kwalifikujące się do leczenia produktem Paxlovid:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek ≥ 12 lat ▪ masa ciała ≥ 40 kg (≥ 88 funtów) ▪ dodatni wynik testu w kierunku zakażenia SARS-CoV-2 ▪ łagodne lub umiarkowane objawy choroby ▪ brak konieczności hospitalizacji z powodu ciężkiego lub krytycznego przebiegu COVID-19 w momencie rozpoczęcia leczenia ▪ obecność ≥ 1 czynnika ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19 ▪ brak objawów ciężkiej niewydolności i uszkodzenia nerek lub wątroby
<i>Ranganath 2022</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ pacjenci ośrodka prowadzącego badanie, z zakażeniem SARS-CoV-2 o przebiegu łagodnym do umiarkowanego ▪ wysokie ryzyko ciężkiego przebiegu COVID-19 ▪ leczenie NIR+RIT (w trybie ambulatoryjnym) <p>Nawrót oceniano wyłącznie u pacjentów, którzy ukończyli leczenie 5-dniowe NIR+RIT.[^]</p>

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Badanie	Kryteria włączenia
<p><i>Razonable 2022</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek ≥ 18 lat ▪ leczenie bebtelowimabem lub NIR+RIT, otrzymane w okresie dominacji wariantu Omikron BA.2, tj. od 20.03.2022 r. ▪ okres obserwacji ≥ 30 dni, dostępny do dnia 14.06.2022 r. <p>Leczenie NIR+RIT było stosowane u pacjentów spełniających następujące kryteria kliniczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ rozpoznanie COVID-19 o przebiegu łagodnym do umiarkowanego, potwierdzone wynikiem testu antygenowego lub molekularnego ▪ upływ do 5 dni od pojawienia się objawów ▪ spełnienie ≥ 1 z poniższych kryteriów (kryteria EUA): <ul style="list-style-type: none"> – wiek ≥ 65 lat – BMI > 25 – zaburzenia odporności – ciąża – nadciśnienie tętnicze – cukrzyca – przewlekła choroba nerek – choroba sercowo-naczyniowa – niedokrwistość sierpowatokrwinkowa – zaburzenia neurorozwojowe – zależność od urządzeń medycznych
<p><i>Tiseo 2022</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ kolejni pacjenci ambulatoryjni ośrodka prowadzącego badanie, przyjęci w okresie 01.01.2022–01.07.2022, z rozpoznaniem COVID-19 udokumentowanym wynikiem testu antygenowego lub RT-PCR (wymaz z nosogardzieli) ▪ otrzymanie jednej z zarejestrowanych terapii antywirusowych (NIR+RIT, molnupirawir lub remdesiwir) ▪ pacjenci niewymagający tlenoterapii ▪ pacjenci niepodani hospitalizacji z powodu COVID-19 ▪ łagodny do umiarkowanego przebieg COVID-19 (definicje przebiegu łagodnego i umiarkowanego wg wytycznych <i>National Institute of Health</i> [NIH]) ▪ obecność ≥ 1 z następujących <ul style="list-style-type: none"> – aktywna choroba onkologiczna/onkohematologiczna – przewlekła niewydolność nerek – POCHP i/lub inna przewlekła choroba układu oddechowego (astma, zwłóknienie płuc) – pierwotne lub wtórne niedobory odporności – otyłość (BMI ≥ 30) – choroba sercowo-naczyniowa lub naczyń mózgowych (niewydolność serca, choroba wieńcowa, kardiomiopatia, nadciśnienie tętnicze z uszkodzeniem narządów, udar) – cukrzyca niewyrównana metabolicznie (HbA_{1c} $> 9,0\%$) lub z przewlekłymi powikłaniami – wiek > 65 lat – przewlekła choroba wątroby – hemoglobinopatia – choroba neurorozwojowa lub neurodegeneracyjna <p><u>Wykluczono</u> pacjentów z bezobjawowym przebiegiem COVID-19 lub eGFR < 30 ml/min (przeciwwskazanie do stosowania NIR+RIT).</p>

[^] Kryteria selekcji pacjentów do badania nie zostały jasno określone. Autorzy publikacji podali, że w analizie nawrotów uwzględniono wyłącznie pacjentów, którzy ukończyli 5-dniową terapię. Z publikacji nie wynika jednak w sposób jednoznaczny, czy całość analizowanej kohorty pacjentów leczonych NIR+RIT (N = 483), stanowiącej podstawę procentowania, spełniała to kryterium, czy też było ono analizowane wyłącznie u chorych z podejrzanym nawrotem (spełniających inne kryteria nawrotu). Podobnie podano, że do stwierdzenia nawrotu wymagano diagnozy COVID-19 potwierdzonej testem oraz braku utrzymywania się objawów wskazujących na zjawisko „*long COVID*” – nie jest jasne, czy wszyscy analizowani pacjenci leczenia NIR+RIT spełniali to kryterium.

7.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Kohorty włączone do przeglądu obejmowały od 111 do 5287 chorych leczonych NIR+RIT w rzeczywistej praktyce klinicznej. W 5 badaniach (*Gentile 2022*, *Bruno 2022*, *Tiseo 2022*, *Ranganath 2022*, *Razonable 2022*) liczebność kohort leczonych NIR+RIT kształtowała się w zakresie od 100 do 1000 pacjentów, a w jednym badaniu (*Malden 2022*) uwzględniono ponad 5 tys. pacjentów.

Mediany wieku pacjentów, podane z 5 kohort (*Gentile 2022*, *Malden 2022*, *Ranganath 2022*, *Razonable 2022*, *Tiseo 2022*), kształtowały się w zakresie od 60 do 65 lat. Od 41% do 50% kohort stanowili mężczyźni. Informacje o rasie dostępne były wyłącznie z dwóch badań przeprowadzonych w USA – *Malden 2022* i *Razonable 2022* – w których biali pacjenci stanowili, odpowiednio, 42,5% i 91,7% ocenianych grup.

Informacje dotyczące statusu immunizacji przeciwko COVID-19 były w analizowanych pracach podawane wg zróżnicowanych kategorii, jednak z każdego z badań dostępne były informacje o udziale chorych, którzy przeszli „pełny cykl” szczepień (*Bruno 2022*), zostali zaszczepieni „w pełni” (*Ranganath 2022*, *Razonable 2022*) lub „właściwie” (*Tiseo 2022*) lub przyjęli co najmniej 2 dawki szczepionki p/COVID-19 (*Gentile 2022*, *Malden 2022*) – odsetki te kształtowały się w zakresie od 86,9% do 98,2%.

Uwzględnianie zróżnicowanego zakresu chorób/stanów stanowiących czynniki ryzyka przebiegu COVID-19 oraz zróżnicowanych wskaźników przez autorów poszczególnych prac utrudnia porównanie analizowanych kohort pod względem stopnia współchorobowości. W poszczególnych badaniach oceniane kohorty charakteryzowano pod względem stopnia współchorobowości na podstawie udziału pacjentów z określona liczbą chorób współistniejących i/lub poprzez wartości (lub wskaźnika opartego na kryteriach kwalifikacji do stosowania przeciwciał monoklonalnych w leczeniu COVID-19 wg FDA EUA (MASS; ang. *Monoclonal Antibody Screening Score*). W trzech kohortach, dla których podano liczbę chorób współistniejących (*Bruno 2022*, *Gentile 2022*, *Tiseo 2022*), współistnienie co najmniej 2 schorzeń odnotowano u od 26,5% do 69,0% pacjentów. Medialna wartość wskaźnika MASS, podana w 3 publikacjach (*Gentile 2022*, *Ranganath 2022*, *Razonable 2022*) wyniosła, w przypadku każdej kohorty, 3 – co oznacza współistnienie co najmniej 3 czynników ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19 (wskazywanych przez FDA) u 50% pacjentów w tych kohortach. W badaniu *Malden 2022* 17,8% pacjentów otrzymało ocenę CCI \geq 3.

Podstawowe charakterystyki demograficzne i kliniczne analizowanych kohort leczonych NIR+RIT przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 48. Wyjściowa charakterystyka demograficzna i kliniczna pacjentów w badaniach obserwacyjnych bez grupy kontrolnej oceniających Paxlovid.

Badanie	N	Wiek [lata]	Płeć męska, n (%)	Rasa biała, n (%)	Szczepienie p/COVID-19, n (%)	Liczba stanów/chorób współistniejących, n (%)	Wskaźnik współchorobowości
<i>Bruno 2022</i>	165	Średnia (SD): 62 (50,5; 73,0)	73 (44,2%)	bd.	Pełny cykl: 151 (90,9%) Booster: 146 (87,9%)	≥ 2: 44 (26,5%)	bd.
<i>Gentile 2022</i>	111	Mediana (IQR): 60 (40; 67)	47 (42,3%)	bd.	≥ 2 dawki: 109 (98,2%)	0: 6 (5,4%) 1: 87 (78,4%) 2: 16 (26,2%) ≥ 3: 2 (1,8%)	MASS [0-18], mediana (IQR): 3 (2; 3)
<i>Malden 2022</i>	5287	Mediana (IQR): 61 (47; 71)	2228 (42,1%)	2245 (42,5%)	Liczba dawek: 0: 412 (7,8%) 1: 102 (1,9%) 2: 937 (17,7%) 3: 3279 (62,0%) 4: 557 (10,5%)	bd.	CCI [0 – ≥3], n (%): 0: 2288 (43,3%) 1: 1321 (25,0%) 2: 737 (13,9%) ≥ 3: 941 (17,8%)
<i>Ranganath 2022</i>	483	Mediana (IQR): 63 (51; 74)	211 (43,7%)	bd.	Pełne zaszczepienie: 448 (92,8%)	bd.	MASS [0-18], mediana (IQR): 3 (1; 5)
<i>Razonable 2022</i>	774	Mediana (IQR): 62,2 (49,5; 73,8)	318 (41,4%)	710 (91,7%)	Pełne zaszczepienie: 716 (92,5%)	bd.	CCI [0 – ≥3], mediana (IQR): 0,0 (0,0; 1,0) MASS [0-18], mediana (IQR): 3,0 (1,0; 4,0)
<i>Tiseo 2022</i>	252	Mediana (IQR): 65 (51,25; 75,75)	127 (50,4%)	bd.	Właściwe zaszczepienie: 219 (86,9%)	≤ 1: 78 (31,0%) ≥ 2: 174 (69,0%) ≥ 3: 93 (36,9%)	bd.

* obliczono na podstawie innych danych dostępnych w publikacji

W 4 pracach (wszystkich z wyjątkiem *Malden 2022* i *Ranganath 2022*) podano liczby i odsetki pacjentów z poszczególnymi chorobami/stanami współistniejącymi – w poszczególnych publikacjach wyróżniano jednak po części odmienne stany/choroby, co utrudnia syntezę danych na ten temat.

Udział chorych w wieku co najmniej lub powyżej 65 lat, raportowany w 3 badaniach (*Gentile 2022*, *Malden 2022*, *Razonable 2022*), był zróżnicowany w zakresie od 30% do 48%. Zbliżony był natomiast, również podany w 3 pracach (*Bruno 2022*, *Gentile 2022*, *Tiseo 2022*), odsetek pacjentów otyłych, z BMI ≥ 30 kg/m² – od 21% do 26%.

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Cukrzycę, lub cukrzycę typu 2, odnotowano w przypadku 14,4% do 22,5% pacjentów analizowanych w 3 kohortach (*Bruno 2022*, *Razonable 2022*, *Tiseo 2022*); w jednym badaniu (*Gentile 2022*) podano udział chorych z niekontrolowaną cukrzycą – wynoszący 4,5%.

Według danych z dwóch badań często u pacjentów kwalifikowanych do leczenia NIR+RIT występowało nadciśnienie tętnicze – 39% i 47% (odpowiednio w kohortach *Tiseo 2022* i *Razonable 2022*). Przewlekłą chorobę serca raportowano u 13% chorych w pojedynczej kohorcie (*Gentile 2022*), a chorobę sercowo-naczyniową – u 17% i 26% w dwóch kohortach (*Bruno 2022* i *Tiseo 2022*).

Częstość współwystępowania przewlekłej choroby płuc lub dolnych dróg oddechowych lub choroby układu oddechowego było zróżnicowane w analizowanych kohortach – dotyczyło od 10% do 27% pacjentów w 3 badaniach (*Bruno 2022*, *Razonable 2022*, *Tiseo 2022*); z kolei w badaniu *Gentile 2022* odnotowano występowanie poważnej przewlekłej choroby płuc u 5,4% leczonych osób.

W 2 kohortach na przewlekłą chorobę nerek cierpiało 2,7% i 9,6% ocenianych pacjentów (*Gentile 2022*, *Tiseo 2022*), a w dwóch badaniach raportowano przewlekłą niewydolność nerek – u 0,8% i 4,2% [eGFR \geq 30] chorych (*Razonable 2022* i *Bruno 2022*). Rozpowszechnienie przewlekłych chorób wątroby w populacji 2 badań (*Gentile 2022*, *Tiseo 2022*) wynosiło 0% (brak pacjentów z tym schorzeniem) i 4% pacjentów.

Populacje opisywanych badań różniły się znacząco pod względem udziału pacjentów z nowotworami złośliwymi – od 8,5% pacjentów w badaniu *Razonable 2022*, poprzez 22,2% chorych ze złośliwym guzem litym w kohorcie *Tiseo 2022*, do 26,5% pacjentów z nowotworami złośliwymi w badaniu *Bruno 2022* – przy czym leki przeciwnowotworowe w momencie włączenia do badania, wg ostatniej z wymienionych prac, przyjmowało 9,1% ogółu pacjentów.

W poszczególnych kohortach uczestniczyły także zróżnicowane odsetki pacjentów pierwotnymi lub wtórnymi niedoborami odporności lub zaburzeniami odporności – 3% w badaniu *Razonable 2022*, 19% – w badaniu *Bruno 2022* (w którym ponadto raportowano, że 9,1% chorych przyjmowało leki immunosupresyjne) i aż 59,5% w kohorcie *Gentile 2022*; w badaniu *Tiseo 2022* wyjściowy stan immunosupresji raportowano w przypadku 21% chorych.

Kluczowe informacje o chorobach współistniejących u pacjentów włączonych do kohort leczonych NIR+RIT w analizowanych badaniach obserwacyjnych bez właściwych grup kontrolnych zestawiono w tabeli poniżej.

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Tabela 49. Wyjściowa charakterystyka kliniczna pacjentów w badaniach obserwacyjnych bez (właściwej) grupy kontrolnej oceniających Paxlovid – szczegółowe dane dotyczące stanów/chorób współistniejących stanowiących wysokie ryzyko ciężkiego przebiegu choroby.

Badanie	N	Starszy wiek	Otyłość, nadwaga	Choroby sercowo-naczyniowe i naczyń mózgowych	Cukrzyca	Nowotwory złośliwe	Choroby układu oddechowego	Niedobory / zaburzenia odporności, immunosupresja	Choroby nerek	Choroby wątroby	Choroby układu nerwowego
<i>Bruno 2022</i>	165	bd.	BMI ≥ 30: 42 (25,3%)	Choroba sercowo-naczyniowa: 28 (16,8%)	Cukrzyca: 24 (14,4%)	Nowotwór złośliwy: 44 (26,5%) Leki p/nowotworowe: 6 (9,1%)	Choroba układu oddechowego: 35 (21,1%)	Niedobory odporności, pierwotne lub wtórne: 32 (19,2%) Leki immunosupresyjne: 6 (9,1%)	Przewlekła niewydolność nerek, eGFR ≥ 30: 7 (4,2%)	bd.	Choroba układu nerwowego: 7 (4,2%) Leki p/padaczkowe: 2 (3%)
<i>Gentile 2022</i>	111	≥ 65 lat: 33 (29,7%)	BMI ≥ 30: 29 (26,1%)	Przewlekła choroba serca: 14 (12,6%)	Niekontrolowana cukrzyca: 5 (4,5%)	bd.	Poważna, przewlekła choroba płuc: 6 (5,4%)	Niedobory odporności: 66 (59,5%)	Przewlekła choroba nerek: 3 (2,7%)	Przewlekła choroba wątroby: 0	Choroba neuro-degeneracyjna: 2 (1,8%)
<i>Malden 2022</i>	5287	≥ 65 lat: 2214 (41,9%)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
<i>Ranganath 2022</i>	483	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
<i>Razonable 2022</i>	774	> 65 lat: 370 (47,8%)	bd.	Zastoinowa niewydolność serca: 38 (4,9%) Nadciśnienie tętnicze: 361 (46,8%)	Cukrzyca: 174 (22,5%)	Nowotwór złośliwy: 66 (8,5%)	Przewlekła choroba płuc: 78 (10,1%)	Zaburzenia odporności: 21 (2,7%)	Przewlekła niewydolność nerek: 6 (0,8%)	bd.	bd.
<i>Tiseo 2022</i>	252	bd.	BMI ≥ 30: 53 (21%)	Nadciśnienie tętnicze: 99 (39,3%) Choroba sercowo-naczyniowa: 65 (25,9%) Choroba naczyń mózgowych: 19 (7,5%)	Cukrzyca: 49 (19,4%)	Złośliwy guz lity: 56 (22,2%)	Przewlekła choroba płuc: 67 (26,6%)	Immunosupresja (pierwotna lub wtórna): 54 (21,4%)	Przewlekła choroba nerek: 11 (9,6%)	Przewlekła choroba wątroby: 10 (4%)	Choroba neurologiczna: 12 (4,8%)

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

7.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

We wszystkich opisywanych kohortach uwzględniono pacjentów leczonych produktem leczniczym Paxlovid w rzeczywistej praktyce klinicznej, we Włoszech lub w USA. Bez względu na stopień szczegółowości opisów zawartych w publikacjach (który był zróżnicowany) należy zatem przyjąć, że terapię ordynowaną chorym uwzględnionym w badaniach stanowiło doustne leczenie NIR+RIT, zgodne z dawkowaniem zalecanym przez producenta – tj. 300 mg (dwie tabletki o mocy 150 mg) nirmatrelwiru oraz 100 mg (jedna tabletka o mocy 100 mg) rytonawiru, przyjmowane jednocześnie, doustnie co 12 godzin przez 5 dni, z możliwością modyfikacji dawki u chorych z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (eGFR od ≥ 30 do < 60 ml/min) (*ChPL Paxlovid 2023*).

Z uwagi na cel oceny rzeczywistej skuteczności terapii NIR+RIT analizowane badania mogły natomiast obejmować także wyniki leczenia pacjentów, którzy nie stosowali się w pełni do zaleceń prowadzenia terapii – np. ze względu na zbyt późne rozpoczęcie leczenia, przedwczesne przerywanie leczenia, pominięcie części zaleconych dawek lub niewykupienie wydanej recepty (nierozpoczęcie zaleconego leczenia). Informacje dotyczące zastosowanych w opisywanych badaniach kryteriów selekcji pacjentów pod względem charakterystyki przeprowadzonego leczenia NIR+RIT zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 50. Charakterystyka leczenia NIR+RIT przeprowadzonego u pacjentów w badaniach obserwacyjnych bez (właściwej) grupy kontrolnej oceniających Paxlovid.

Badanie	Interwencja
<i>Bruno 2022</i>	W kohorcie NIR+RIT uwzględniono pacjentów, którzy otrzymali receptę na nirmatrelwir z rytonawirem i przyjęli ≥ 1 dawkę leku. Lek był stosowany przez 5 dni i dawkowany zgodnie z zaleceniami producenta. Zgodnie z podanymi kryteriami włączenia, lek stosowano wyłącznie u pacjentów, u których objawy COVID-19 trwały nie dłużej niż 5 dni. Z badania wykluczono pacjentów, którzy odmówili przyjmowania leku. Pacjenci, którzy przegrali leczenie nie byli wykluczani z analizy (w badaniu oceniano zdarzenia przerywania leczenia).
<i>Gentile 2022</i>	W kohorcie NIR+RIT uwzględniono pacjentów, którzy „byli leczeni” nirmatrelwirem z rytonawirem. Pacjenci leczeni nirmatrelwirem z rytonawirem, w dawce 300 mg + 100 mg 2 razy dziennie, przez 5 dni; u pacjentów z wartością eGFR w zakresie 30–60 ml/min/m ² stosowano dawkę 150 mg + 100 mg 2 razy dziennie. Wszyscy pacjenci otrzymali szczegółowe instrukcje dotyczące przyjmowania leku w domu. Leczenie było rozpoczynane przez pacjentów samodzielnie, w warunkach domowych. Pacjenci, którzy przegrali leczenie nie byli wykluczani z analizy (w badaniu oceniano zdarzenia przerywania leczenia). Mediana czasu od wystąpienia objawów do zalecenia rozpoczęcia leczenia wyniosła 3 dni (IQR: 2; 4).
<i>Malden 2022</i>	W kohorcie NIR+RIT uwzględniono pacjentów, którzy zrealizowali receptę na NIR+RIT (pacjenci byli identyfikowani poprzez odnotowanie wydania leku Paxlovid przez aptekę w analizowanej bazie danych). W bazie źródłowej nie gromadzono w sposób systematyczny danych dotyczących rozpoczynania leczenia ani przestrzegania zaleceń przez pacjenta, wobec czego kohorta może uwzględniać pacjentów, którzy nie przeszli całego zalecanego kursu NIR+RIT.

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Badanie	Interwencja
<i>Ranganath 2022</i>	W kohorcie NIR+RIT uwzględniono pacjentów, którym wystawiono receptę na NIR+RIT. W analizie nawrotów uwzględniono wyłącznie pacjentów, którzy ukończyli 5-dniową terapię. [^] Mediana liczby dni od dodatniego testu do wydania recepty na NIR+RIT wyniosła 1 (IQR: 1; 2) dni.
<i>Razonable 2022</i>	W kohorcie NIR+RIT uwzględniono pacjentów, którzy „otrzymali leczenie” nirmatrelwirem z rytonawirem (wg informacji zawartej w źródłowej bazie danych). Pacjenci byli leczeni nirmatrelwirem – 1 lub 2 tabletki po 150 mg, w zależności od czynności nerek, z rytonawirem – 1 tabletką 100 mg, przyjmowanymi doustnie 2 razy dziennie, przez 5 dni; leczenie stosowano zgodnie z zaleceniami dopuszczenia do obrotu w USA w wyjątkowych warunkach (tryb EUA; ang. <i>Emergency Use Authorization</i>). Do leczenia mogli być kwalifikowani wyłącznie pacjenci, u których nie upłynęło więcej niż 5 dni od wystąpienia objawów. Nie oceniano zdarzeń przerywania leczenia.
<i>Tiseo 2022</i>	Pacjentów kwalifikowano do leczenia i włączano do badania prospektywnie. W kohorcie NIR+RIT uwzględniono pacjentów, którzy otrzymali receptę na nirmatrelwir z rytonawirem. Lek był przepisywany w ciągu 5 dni od wystąpienia objawów COVID-19 i ordynowany do stosowania doustnego, przez 5 dni. Dawkę dostosowywano odpowiednio do czynności nerek: u pacjentów z wartością eGFR > 60 ml/min stosowano 300 mg NIR + 100 mg RIT, 2 razy dziennie; u pacjentów z eGFR w zakresie 30–60 ml/min – 150 mg NIR + 100 mg RIT; leku nie stosowano u pacjentów z eGFR < 30 ml/min. Pacjenci, którzy przegrali leczenie nie byli wykluczani z analizy (w badaniu oceniano zdarzenia przerywania leczenia). Mediana czasu od wystąpienia objawów do rozpoczęcia leczenia wyniosła 3 dni (IQR: 2; 4).

[^] z publikacji nie wynika jednoznacznie, czy cała kohorta chorych leczonych NIR+RIT opisana w publikacji spełniała to kryterium

W połowie analizowanych kohort uwzględniano pacjentów, którzy otrzymali (*Ranganath 2022*, *Tiseo 2022*) lub zrealizowali (*Malden 2022*) receptę na produkt leczniczy Paxlovid. W publikacjach z badań *Gentile 2022* i *Razonable 2022* nie zawarto informacji pozwalających stwierdzić, czy analizowano pacjentów, którzy otrzymali/zrealizowali receptę, czy też rzeczywiście rozpoczęli oceniane leczenie. Natomiast w badaniu *Bruno 2022* uwzględniono wyłącznie pacjentów, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę NIR+RIT, a pacjenci, którzy odmówili rozpoczęcia leczenia zostali wykluczeni z badania.

W publikacjach z badań *Bruno 2022*, *Razonable 2022* i *Tiseo 2022* zaznaczono, że NIR+RIT stosowano wyłącznie u pacjentów, u których objawy COVID-19 trwały nie dłużej niż 5 dni, lub że tylko takich pacjentów włączano do badania. W trzech badaniach podano mediany czasu, jaki upłynął od wystąpienia objawów do (przypuszczalnego) dnia rozpoczęcia leczenia; wyniosły one 3 dni w badaniach *Gentile 2022* i *Tiseo 2022* oraz 1 dzień w badaniu *Ranganath 2022*. Natomiast w pracy *Malden 2022* nie podano informacji o selekcji pacjentów do badania na podstawie czasu trwania objawów przed wydaniem recepty na NIR+RIT.

W jednej pracy, *Ranganath 2022*, w ocenie nawrotów COVID-19 uwzględniano wyłącznie pacjentów, którzy ukończyli pełną, 5-dniową terapię NIR+RIT. Pozostałe kohorty obejmowały także pacjentów, którzy przerywali leczenie przedwcześnie (co wynika z oceny częstości zdarzeń dyskontynuacji w badaniu, z braku informacji o wykluczaniu chorych, którzy przegrali leczenie lub informacji o braku możliwości oceny przestrzegania zaleceń przez pacjentów).

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

W żadnej z prac nie podano informacji o standardowym leczeniu otrzymywanym przez pacjentów poza terapią NIR+RIT.

7.4 Skuteczność praktyczna

Liczby i odsetki pacjentów leczonych NIR+RIT, u których wystąpiły zdarzenia zdefiniowane w analizowanych badaniach jako punkty końcowe skuteczności leczenia przeciwwirusowego u chorych na COVID-19, przedstawiono w tabeli poniżej. W 5 badaniach (*Bruno 2022, Gentile 2022, Ranganath 2022, Reasonable 2022, Tiseo 2022*) ocenie poddano zdarzenia, jakie wystąpiły od momentu rozpoczęcia leczenia NIR+RIT lub pierwszego dodatniego wyniku testu w kierunku zakażenia SARS-CoV-2, w tym zgony i hospitalizacje oraz hospitalizacje na oddziale intensywnej terapii (związane z COVID-19 lub bez względu na przyczynę) i progresje do ciężkiego przebiegu COVID-19, a także uzyskanie ujemnego wyniku testu w kierunku zakażenia SARS-CoV-2 i czas do uzyskania ujemnego wyniku testu. W 3 badaniach (*Malden 2022, Ranganath 2022, Tiseo 2022*) ocenie poddano nawrót COVID-19, definiowany poprzez zróżnicowane punkty końcowe – zdarzenia, które występowały po ukończeniu 5-dniowej terapii NIR+RIT.

Tabela 51. Wyniki oceny skuteczności leczenia w badaniach obserwacyjnych bez (właściwej) grupy kontrolnej oceniających Paxlovid.

Punkt końcowy	Bruno 2022 (N = 165)	Gentile 2022 (N = 111)	Malden 2022 (N = 5287)	Ranganath 2022 (N = 483)	Razonable 2022 (N = 774)	Tiseo 2022 (N = 252)
Skuteczność leczenia pierwotnego zakażenia (ocena od dnia rozpoczęcia leczenia lub pierwszego dodatniego wyniku testu)^{&}						
Hospitalizacja lub zgon, n (%)	Dni 1-30: 9 (5,45%*)	Dni 1-14: 1 (0,9%)	–	–	–	–
Hospitalizacja związana z COVID-19 lub zgon, n (%)	–	Dni 1-14: 1 (0,9%)	–	–	–	Dni 1-30 [#] : 2 (0,8%)
Zgon, n (%)	Dni 1-30: 2 (1,21%)	Dni 1-14: 0	–	Dni 1-30: 0	Dni 1-30: 0	Dni 1-30 [#] : 1 (0,4%)
Zgon związany z COVID-19, n (%)	–	Dni 1-14: 0	–	Dni 1-30: 0	Dni 1-30: 0	–
Hospitalizacja, n (%) [n/P-Y]	Dni 1-30: 7 (4,24%)	Dni 1-14: 1 (0,9%) [3,28]	–	Dni 1-30: 2 (0,4%)	–	–
Hospitalizacja związana z COVID-19, n (%) [n/P-Y]	–	Dni 1-14: 1 (0,9%) [3,28]	–	–	–	Dni 1-30 [#] : 1 (0,4%) [bd.]
Hospitalizacja na oddziale intensywnej terapii, n (%)	–	–	–	Dni 1-30: 2 (0,4%)	Dni 1-30: 2 (0,3%)	–
Progresja do ciężkiego przebiegu COVID-19, n (%) [95% CI]	–	–	–	–	Dni 1-30: 9 (1,2%) [0,8%; 1,5%]	–
Ujemny wynik testu w kierunku zakażenia SARS-CoV-2, n (%)	–	–	–	–	–	Dni 1-10 [#] : 104 (41,3%)
Czas do ujemnego wyniku testu w kierunku zakażenia SARS-CoV-2, mediana (IQR) [dni]	9 (bd.)	8 (6; 11)	–	–	–	11 (9; 16)
Nawrót COVID-19 (zdarzenia oceniane w okresie po zakończeniu leczenia)^{&}						
Hospitalizacja związana z COVID-19 lub wizyta na izbie przyjęć z powodu COVID-19, n (%)	–	–	Dni 5-15: 45 (0,9%)	–	–	–
Hospitalizacja związana z COVID-19, n (%)	–	–	Dni 5-15: 6 (0,11%) [^]	Dni 6-30: 0‡	–	–
Wizyta na izbie przyjęć z powodu COVID-19, n (%)	–	–	Dni 5-15: 39 (0,74%) [†]	–	–	–
Hospitalizacja na oddziale intensywnej terapii z powodu nawrotu COVID-19, n (%)	–	–	–	Dni 6-30: 0‡	–	–
Zgon z powodu nawrotu COVID-19, n (%)	–	–	–	Dni 6-30: 0‡	–	–
Objawy COVID-19, n (%)	–	–	–	Dni 6-30: 4 (0,8%)‡	–	Dni 6-30: 5 (2,1%)
Czas do nawrotu objawów COVID-19, mediana (IQR) [dni]	–	–	–	9 (7; 14,5)‡	–	–

* obliczono na podstawie innych danych zawartych w publikacji;

& okres obserwacji podawano w komórkach tabeli z wynikami (nad wartością wyniku), jako dni liczone od dnia 0, czyli od dnia rozpoczęcia leczenia lub pierwszego dodatniego wyniku wymazu w kierunku zakażenia SARS-CoV-2 (w zależności od badania);

[^] w tym 3 z kodem rozpoznania COVID-19 lub udokumentowanym, dodatnim wynikiem testu;Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

- † w tym 10 z kodem rozpoznania COVID-19 lub udokumentowanym, dodatnim wynikiem testu;
- ‡ ocena wyłącznie u pacjentów, u których doszło do poprawy w zakresie większości lub wszystkich objawów w trakcie leczenia NIR+RIT, przy braku alternatywnego wyjaśnienia nawrotu objawów; nawrót nie mógł zostać stwierdzony, w przypadku nieukończenia przez pacjenta 5-dniowej terapii NIR+RIT, braku poprawy objawów w trakcie leczenia NIR+RIT (oznaczającego niepowodzenie leczenia) ani w przypadku długotrwałego utrzymywania się objawów, wskazujących na zjawisko „long COVID”;
- # obserwacja od dnia pierwszego dodatniego wymazu z nosogardzieli w kierunku zakażenia SARS-CoV-2

Ocena skuteczności leczenia pierwotnego zakażenia

W dużych kohortach, obejmujących ponad 100 pacjentów z COVID-19, obciążonych wysokim ryzykiem ciężkiego przebiegu COVID-19 z uwagi na stany/choroby współistniejące, leczonych NIR+RIT w rzeczywistej praktyce klinicznej, hospitalizacja lub zgon, bez względu na przyczynę, wystąpiły u < 1% pacjentów w okresie 2 tygodni od rozpoczęcia leczenia (0,9% w 1 badaniu), a do 30 dni od rozpoczęcia leczenia – u 5,45% pacjentów (1 badanie).

Odsetki chorych, u których zaobserwowano hospitalizację związaną z COVID-19 lub zgon, kształtowały się na zbliżonym poziomie: < 1 % w okresie obserwacji 14 dni od rozpoczęcia leczenia (0,9% w 1 badaniu), jak i do 30 dni od pierwszego dodatniego testu (0,8% w 1 badaniu).

Informacje dotyczące zgonów podano w pięciu publikacjach. W trzech badaniach nie odnotowano żadnego zgonu, ogółem ani związanego z COVID-19, w okresie obserwacji 2 tygodni (1 badanie), jak i 30 dni (2 badania). W dwóch badaniach odnotowano 1 (nie podano przyczyny) i 2 zgony (pacjentka z rozsiałym rakiem piersi, z licznymi przerzutami oraz pacjent z zawałem serca) w 30-dniowym okresie obserwacji, stanowiące odpowiednio 0,4% i 1,21% leczonych pacjentów.

Odsetek hospitalizacji ogółem, oceniony w 3 badaniach, był zróżnicowany w poszczególnych kohortach – od < 1% w okresie 2 tygodni (0,9% w 1 badaniu), jak i 30 dni obserwacji (0,4% w 1 badaniu), do 4,24% w okresie 30 dni (1 badanie). W dwóch badaniach oszacowano częstość hospitalizacji związanych z COVID-19, która pozostawała na poziomie zbliżonym do ogólnego wskaźnika hospitalizacji – poniżej 1% w okresie obserwacji wynoszącym 2 tygodnie (0,9% w 1 badaniu), jak i 30 dni (0,4% w 1 badaniu).

W dwóch badaniach oceniano zdarzenia hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii w okresie 30 dni. Zdarzenie to odnotowano w jednym badaniu w przypadku 0,3% pacjentów, a w drugim – u 0,4% pacjentów.

W jednym badaniu oceniono częstość progresji COVID-19 do ciężkiego przebiegu choroby, zdefiniowanego jako uzyskanie kategorii 4 w skali WHO (hospitalizacja lub leczenie tlenem przez maskę tlenową lub kaniulę donosową) lub wyższej (w tym konieczność mechanicznej wentylacji, ECMO lub zgon). W

okresie 30 dni od rozpoczęcia leczenia ciężki przebieg COVID-19 obserwowano u 1,2% (95% CI: 0,8%; 1,5%) leczonych pacjentów, przy czym u żadnego z nich nie doszło w tym okresie do zgonu.

Informacje dotyczące tempa eliminacji wirusa SARS-CoV-2 u pacjentów leczonych NIR+RIT zebrano w 3 badaniach – mediana czasu do wyniku ujemnego kształtowała się w zakresie od 8 do 11 dni. Ponadto w jednym badaniu oceniono, że po upływie 10 dni od otrzymania pierwszego dodatniego wyniku testu wynik ujemny uzyskało 41,3% pacjentów.

Ocena nawrotów COVID-19

W dwóch badaniach oceniono hospitalizacje i/lub zgony po ukończeniu leczenia NIR+RIT, jako wskaźnik hospitalizacji i/lub śmiertelności związanej z nawrotami po leczeniu. Notowane zdarzenia tego typu były rzadkie (od 0 do < 1%). Częściej obserwowano nawrót objawów COVID-19 (2 badania) – niemniej wyniki oceny w poszczególnych badaniach były zróżnicowane, odpowiednio do różnic w definicjach i metodyce oceny nawrotów. Tylko w jednym badaniu (*Ranganath 2022*) przyjęto metodę oceny zmierzającą do rozróżnienia przypadków nawrotu choroby od wyników nieskutecznego leczenia pierwotnego zakażenia SARS-CoV-2.

W badaniu, w którym zastosowano najbardziej rygorystyczną metodykę stwierdzenia nawrotu COVID-19 (*Ranganath 2022*; ocenę nawrotów przeprowadzono u pacjentów, u których uprzednio doszło do poprawy w zakresie większości lub wszystkich objawów w trakcie leczenia NIR+RIT, przy braku alternatywnego wyjaśnienia nawrotu objawów; nawrót nie mógł zostać stwierdzony, w przypadku nieukończenia przez pacjenta 5-dniowej terapii NIR+RIT ani w przypadku długotrwałego utrzymywania się objawów, wskazujących na zjawisko „*long COVID*”), w okresie od 6 do 30 dnia od rozpoczęcia leczenia NIR+RIT nie odnotowano żadnego przypadku zgonu ani hospitalizacji, jak również wizyty na izbie przyjęć i hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii z powodu nawrotu COVID-19, a nawrót objawów choroby obserwowano u 0,8% leczonych. Wszyscy pacjenci, u których wystąpił nawrót (n = 4) byli w pełni zaszczepieni. Dwóch pacjentów skonsultowało się z lekarzem pierwszego kontaktu, żaden nie wymagał hospitalizacji. U wszystkich doszło do poprawy, bez stosowania innych leków przeciw COVID-19.

W innym badaniu, oceniającym zdarzenia mogące świadczyć o nawrocie w okresie od 5 do 15 dnia od rozpoczęcia leczenia (*Malden 2022*), hospitalizacje związane z COVID-19 lub wizyty na izbie przyjęć z powodu COVID-19 we wspomnianym przedziale czasu wystąpiły u 0,9% pacjentów; hospitalizacje związane z COVID-19 – u 0,11% pacjentów, a wizyty na izbie przyjęć z powodu COVID-19 – u 0,74% pacjentów. Wśród pacjentów, u których wystąpiły oceniane zdarzenia stwierdzono wyższą, niż w całej kohorcie

leczonych pacjentów, proporcję chorych niezaszczepionych przeciwko COVID-19 lub pacjentów, którzy przyjęli tylko 1 dawkę szczepionki. Wszyscy hospitalizowani pacjenci mieli choroby współistniejące i byli w zaawansowanym wieku (zakres: 61–104 lat). Dwóch hospitalizowanych pacjentów zmarło. W obu przypadkach u pacjentów występowała wielochorobowość i zaawansowany wiek, a za przyczynę zgonu uznano chorobę podstawową (inną, niż COVID-19). Pozostali pacjenci, hospitalizowani lub przyjęci na izbę przyjęć, wyzdrowieli.

W badaniu oceniającym wyłącznie nawrót objawów COVID-19, na podstawie kwestionariusza wypełnionego przez pacjentów (*Tiseo 2022*), nawrót choroby, w okresie od ukończenia leczenia do 30 dni od rozpoczęcia leczenia zgłosiło 2,1% chorych.

7.5 Bezpieczeństwo

Ocenę bezpieczeństwa stosowania NIR+RIT w rzeczywistej praktyce klinicznej przeprowadzono w 3 dużych kohortach bez grupy kontrolnej stosującej leczenie standardowe: *Bruno 2022*, *Gentile 2022*, *Tiseo 2022*. W dwóch badaniach ocenę przeprowadzono w okresie obserwacji 30 dni (*Bruno 2022*, *Tiseo 2022*), a w jednym – 14 dni (*Gentile 2022*).

Metody oceny i definicje ocenianych zdarzeń były odmienne w poszczególnych badaniach. W badaniu *Bruno 2022* pacjenci zgłaszali zauważone działania niepożądane (w publikacji określone terminem „*side effects*”), które były rejestrowane w elektronicznej bazie danych. W badaniu *Gentile 2022* pacjenci mogli kontaktować się z personelem medycznym spontanicznie, a ponadto po 7 i 14 dniach od rozpoczęcia leczenia przeprowadzono ocenę telefoniczną, m.in. w kierunku możliwych reakcji niepożądanych na lek (ADRs; ang. *Adverse Drug Reactions*). Z kolei w badaniu *Tiseo 2022* oceniono „zdarzenia niepożądane” (AEs; ang. *Adverse Events*), rozumiane jako każde obserwowane, niepomyślne zdarzenie medyczne, niezależnie od tego, czy uznano je za związane z zastosowanym lekiem; oceny dokonywali pacjenci, poprzez wypełnienie kwestionariusza.

Zdarzenia/reakcje niepożądane zaobserwowane w analizowanych kohortach pacjentów przyjmujących lek Paxlovid zestawiono w tabeli poniżej.

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Tabela 52. Wyniki oceny bezpieczeństwa leczenia w badaniach obserwacyjnych bez (właściwej) grupy kontrolnej oceniających Paxlovid.

Punkt końcowy	Bruno 2022 (N = 165)	Gentile 2022 (N = 111)	Tiseo 2022 (N = 252 [^])
Definicje ocenianych zdarzeń w badaniach, metoda oceny	Działania niepożądane, zgłoszenia spontaniczne	ADRs, zgłoszenia spontaniczne i wywiady telefoniczne	AEs, bez względu na związek z leczeniem
Okres obserwacji	30 dni	14 dni	30 dni
Wyróżnione kategorie zdarzeń			
≥ 1 AE/ADR	bd.	18 (16,20%)	116 (49,2%)
≥ 2 AE/ADR	bd.	bd.	14 (5,9%)
Ciężkie AE/ADR	2 (1,22%)	bd.	bd.
Przerwanie leczenia	12 (7,27%)*	bd.	bd.
Przerwanie leczenia z powodu AE/ADR	bd.	0	5 (2,1%)
Przerwanie leczenia z powodów medycznych (AE/ADR lub zmiana leczenia na dożylnie)	7 (4,27%)	bd.	bd.
Dobrowolne przerwanie leczenia decyzją pacjenta	5 (3,05%)	bd.	bd.
Raportowane zdarzenia			
Zaburzenia smaku			
Gorzki smak w ustach	20 (12,66%)	bd.	bd.
Zaburzenia smaku	9 (5,7%)	10 (9,0%)	99 (41,9%)
Zaburzenia ze strony układu pokarmowego			
Nudności	14 (8,86%)	4 (3,6%)	bd.
Biegunka	8 (5,06%)	2 (1,8%)	bd.
Uczucie pieczenia w nadbrzuszu	6 (3,8%)	bd.	bd.
Zaburzenia żołądkowo jelitowe (w tym nudności, wymioty, biegunka)	bd.	bd.	23 (9,7%)
Zaburzenia skórne			
Wysypka	3 (1,9%)	1 (0,9%)	0 (0%)
Inne raportowane			
Ból głowy	2 (1,27%)	2 (1,8%)	3 (1,3%)

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Punkt końcowy	Bruno 2022 (N = 165)	Gentile 2022 (N = 111)	Tiseo 2022 (N = 252 [^])
Niedociśnienie tętnicze	bd.	bd.	2 (0,8%)
Bezsenna	bd.	bd.	1 (0,4%)

[^] pacjenci, którzy wypełnili kwestionariusz

W dwóch dużych kohortach, obejmujących ponad 100 pacjentów z COVID-19, obciążonych wysokim ryzykiem ciężkiego przebiegu COVID-19 z uwagi na stany/choroby współistniejące, leczonych NIR+RIT w rzeczywistej praktyce klinicznej, co najmniej jedną reakcję lub zdarzenie niepożądane odnotowano w przypadku 16,20% (14 dni) oraz 49,2% (30 dni) pacjentów. W jednym badaniu raportowano odsetek pacjentów, u których wystąpiły co najmniej 2 AEs – 5,9% w okresie 30 dni. Częstość występowania ciężkich skutków ubocznych oceniono w jednym badaniu, na 1,22% w okresie 30 dni obserwacji.

W jednym badaniu leczenie NIR+RIT przedwcześnie przerwało ogółem 7,27% chorych – 4,27% z powodów medycznych, a 3,05% – decyzją własną. W pozostałych dwóch badaniach raportowano zdarzenia przerwania leczenia z powodu ADR lub AE – w jednym badaniu nie odnotowano takich przypadków; w drugim leczenie z powodu wystąpienia AE przerwało 2,1% pacjentów.

Do najczęściej raportowanych zdarzeń/reakcji niepożądanych stosowania NIR+RIT należały gorzki smak w ustach (12,66% w 1 badaniu), zaburzenia smaku (od 5,7% do 41,9% w 3 badaniach), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (9,7% w 1 badaniu), nudności (3,6% i 8,86%; 2 badania), biegunka (5,06% i 1,8% w 2 badaniach), a także uczucie pieczenia w podbrzuszu (3,8% w 1 badaniu). Rzadziej (< 2%) zgłaszano wysypkę, ból głowy, niedociśnienie tętnicze i bezsenność.

8 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Informacje przedstawione poniżej pochodzą z Charakterystyki Produktu Leczniczego Paxlovid z dnia 25 stycznia 2023 roku (*ChPL Paxlovid 2023*).

Na posiedzeniu CHMP w dniach 23-26 stycznia 2023 r. podjęto decyzję o przyznaniu dla leku Paxlovid standardowej rejestracji (*standard marketing authorisation*) we wskazaniu do stosowania w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19) u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19 (*EMA CHMP 2023*). Decyzja ta została zatwierdzona przez Komisję Europejską dnia 15 lutego 2023 r. (*KE 2023*).

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi podczas stosowania produktu leczniczego Paxlovid (nirmatrelwir 300 mg + rytonawir 100 mg) były: zaburzenia smaku (5,6%), biegunka (3,1%), ból głowy (1,4%) i wymioty (1,1%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Paxlovid.

Profil bezpieczeństwa tego produktu oparty jest na działaniach niepożądanych zgłaszanych w badaniach klinicznych oraz raportowanych w zgłoszeniach spontanicznych.

Działania niepożądane wymienione w Tabeli 53 zostały uporządkowane według klasyfikacji układów i narządów oraz następującej częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Tabela 53. Działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Paxlovid (ChPL Paxlovid 2023).

Klasyfikacja układów i narządów	Zdarzenia niepożądane	Kategoria częstości
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	Nadwrażliwość, w tym świąd i wysypka	Niezbyt często
	Anafilaksja	Rzadko
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Zaburzenia smaku, ból głowy	Często
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	Biegunka, wymioty, nudności	Często
	Ból brzucha	Niezbyt często
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	Złe samopoczucie	Rzadko

9 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Paxlovid, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych 3 agencji rządowych zajmujących się wydawaniem zezwoleń na dopuszczenie leków do obrotu: polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*). Ponadto, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach gromadzących zgłoszenia na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków (ADRs, z ang. *suspected adverse drug reactions*) – *European database of suspected adverse drug reaction report* (EudraVigilance) prowadzonej przez EMA, *FDA Adverse Event Reporting System* (FAERS) oraz *VigiAccess™* prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Center. Ostatnie wyszukiwanie w wymienionych źródłach przeprowadzono w dniu 09.02.2023 r.

Na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania ocenianej interwencji. Na stronach urzędu dostępne są jedynie informacje o rozpoczęciu przez EMA przeglądu danych dotyczących produktu leczniczego Paxlovid w leczeniu pacjentów z COVID-19 i warunkowym pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu przez EMA (*URPL 2023*).

Na portalu *European Medicines Agency* (EMA) przejrano również sprawozdania ze spotkań komisji PRAC i odnaleziono komunikat dotyczący dodania „nadcisnienia tętniczego” do listy działań niepożądanych substancji leczniczych (ADR) o kategorii częstości „niezbyt często”, zgodnie z procedurą EMEA/H/C/005973/LEG 006, w oparciu o przegląd zebranych danych po wprowadzeniu do obrotu. Ulotka dołączona do opakowania zostaje odpowiednio zaktualizowana (*PRAC 2023*).

Na stronach internetowych EMA podano informację, że najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem produktu leczniczego Paxlovid (które mogą dotyczyć mniej niż 1 na 10 osób) to zaburzenia smaku, biegunka, ból głowy i wymioty. Leku Paxlovid nie wolno stosować razem z lekami, które są szkodliwe w dużych stężeniach we krwi i których rozpad w organizmie jest zmniejszany przez rytonawir. Leku Paxlovid nie wolno także przyjmować osobom, które właśnie przerwały stosowanie tych leków, ponieważ część leku może nadal pozostawać w organizmie. Leku Paxlovid nie wolno także przyjmować z lekami, które mogą zmniejszać jego skuteczność, ani stosować u pacjentów przyjmujących ziele

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

dziurawca (preparat ziołowy stosowany w leczeniu depresji). Aby zidentyfikować interakcje z rytonawirem, na stronie internetowej podmiotu odpowiedzialnego za wprowadzenie leku Paxlovid dostępne jest narzędzie do sprawdzenia interakcji z lekami, do którego dostęp można uzyskać za pomocą kodu QR w informacji o produkcie i na opakowaniu zewnętrznym (EMA 2023).

W rozdziale *Adverse Reactions* dokumentu *Highlights of Prescribing Information* dostępnego na stronie FDA przedstawiono najczęstsze (występujące u $\geq 1\%$ pacjentów i z występującą różnicą ≥ 5 pacjentów) działania niepożądane: zaburzenia smaku, biegunka, nadciśnienie tętnicze i bóle mięśni (FDA 2022).

W *European database of suspected adverse drug reaction report*, publikującym informacje z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez EMA, odnaleziono informacje na temat 4700 pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi w związku ze stosowaniem produktu Paxlovid (stan na: 28.01.2023). Do najczęstszych należały [5 najczęstszych]: zaburzenia układu nerwowego (n = 1961; 41,7%), zaburzenia żołądka i jelit (n = 1924; 40,9%), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 1665; 35,4%), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (n = 905; 19,2%), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (n = 554; 11,7%) (EudraVigilance 2023).

W bazie *VigiAccess™*, prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Centre przedstawiane są liczby zdarzeń, a nie liczby pacjentów ze zdarzeniem tak jak w pozostałych bazach. W bazie zgromadzono zgłoszenia o 61631 działaniach niepożądanych u 30315 chorych stosujących nirmatrelwir + rytonawir (produkt Paxlovid) (stan na 05.02.2023). Najwięcej zdarzeń niepożądanych odnotowano w kategorii [5 najczęstszych]: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (liczba zdarzeń: 15689; 25% wszystkich zdarzeń), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (12103; 20%), zaburzenia układu nerwowego (9996; 16%), zaburzenia żołądka i jelit (7279; 12%) oraz zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (3458; 6%) (VigiAccess 2023).

W bazie FDA *Adverse Event Reporting System* (FAERS) (stan na 31.12.2022) odnotowano łącznie 26490 przypadków zdarzeń niepożądanych, w tym 4206 przypadków ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych (w tym zgonów) oraz 184 zgonów. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły po podaniu leku Paxlovid, należały [5 najczęstszych]: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 15478; 58,4%), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (n = 12016; 45,3%), zaburzenia układu nerwowego (n = 7192; 27,1%), zaburzenia żołądka i jelit (n = 5320; 20,0%) oraz zranienia, zatrucia i komplikacje proceduralne (n = 4008; 15,1%) (FDA 2022a).

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Dodatkowo, w toku wyszukiwania do przeglądu systematycznego badań pierwotnych, zidentyfikowano dwie prace prezentujące wyniki analizy danych z bazy FAERS, uwzględniające dane dla leku Paxlovid: *Guo 2022* i *Li 2022*:

- Celem publikacji *Guo 2022* było dokonanie analizy ryzyka zdarzeń niepożądanych (ADE; *adverse drug event*), w odniesieniu do produktów najczęściej stosowanych u pacjentów z COVID-19, lub stanowiących przedmiot wzmożonego zainteresowania z uwagi na rekomendacje WHO do stosowania w zapobieganiu lub leczeniu COVID-19. Analizie poddano zgłoszenia z okresu od 2 kwartału 2020 roku do 2 kwartału 2022 roku, w tym 9517 zdarzeń zgłoszonych dla leku Paxlovid. W przypadku leku Paxlovid, na poziomie klasyfikacji układów i narządów (SOC) MedDRA autorzy badania zidentyfikowali sygnały bezpieczeństwa dla kategorii „zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania” (3 831 przypadków), „zaburzenia żołądka i jelit” (3 327 przypadków) oraz „zaburzenia układu nerwowego” (2 068 przypadków). Za 3 najważniejsze sygnały na poziomie terminów preferowanych (PT) MedDRA uznano w przypadku leku Paxlovid nawrót choroby, nawrót objawów i zaburzenia smaku – przy pierwszym i drugim z wymienionych określono jako sygnały „nieoczekiwane”, a pierwszy określono także jako „silny”.
- Celem badania *Li 2022* opis profilu potencjalnych zdarzeń niepożądanych, zgłaszanych w związku ze stosowaniem leku Paxlovid. Analizie poddano 29 888 zdarzeń, zgłoszonych do dnia 29.07.2022 r., w tym 11 997 zgłoszeń, w których NIR+RIT wskazano jako lek podejrzewany o wywołanie zdarzenia oraz 17 891 zgłoszeń, w których jako podejrzewany wskazano inny lek. W analizowanym materiale większość (40,14%) stanowiły zdarzenia zgłaszane w związku ze stosowaniem NIR+RIT. Większość – 87,66% – zdarzeń zgłoszonych w odniesieniu do NIR+RIT została sklasyfikowana jako zdarzenia „nieciężkie” (ang. *non-serious*). W porównaniu ze zgłoszeniami dla pozostałych leków stosowanych u chorych z COVID-19, w odniesieniu do leku Paxlovid zgłoszono mniej zgonów (0,49% vs 10,23% zgłoszonych zdarzeń), zdarzeń zagrażających życiu (0,51% vs 4,37% zgłoszonych zdarzeń), wymagających interwencji medycznej (0,24% vs 4,74% zgłoszonych zdarzeń) oraz hospitalizacji (2,83% vs 24,85% zgłoszonych zdarzeń). Trzema zdarzeniami najczęściej zgłaszanymi w związku z zastosowaniem NIR+RIT były: COVID-19 (43,54% zgłoszonych zdarzeń), nawrót choroby (40,43 % zgłoszonych zdarzeń) oraz zaburzenia smaku (17,55 % zgłoszonych zdarzeń). Jak zauważają autorzy pracy, zgłaszane zdarzenia takie jak zaburzenia smaku, biegunka, nudności, bóle głowy, gorączka, wymioty i złe samopoczucie zostały uwzględnione w amerykańskiej charakterystyce (ang. *label*) produktu Paxlovid. W analizie nieproporcjonalności (ang. *Disproportionality Analysis*) stwierdzono istotny statystycznie związek

stosowania NIR+RIT z szansą zgłoszenia nawrotu COVID-19 (ROR [ang. *Reporting Odds Ratio*] = 212,01 [95% CI: 162,85; 276,01]), także w przypadku zawężenia analizy do zgłoszeń otrzymanych od personelu medycznego (ROR = 421,38 [95% CI: 273,60; 648,99]), przy braku analogicznego sygnału dla pozostałych leków. Jak zaznaczają autorzy, ustalenie związku przyczynowo skutkowego pomiędzy leczeniem NIR+RIT a nawrotem choroby wyłącznie na podstawie danych z bazy FAERS nie jest jednak możliwe. Ponadto autorzy badania poddali analizie zgłoszone konsekwencje kliniczne nawrotu COVID-19 po leczeniu NIR+RIT. Zgłoszono tylko 1 zgon (0,02%) oraz nieliczne przypadki zagrożenia życia (n = 4; 0,08%) i niesprawności (n = 9; 0,19%). Rzadko zgłaszano także hospitalizację chorego w nawrocie (n = 45; 0,93%) i inne następstwa uznane za ciężkie (n = 88; 1,81%). W większości zgłoszonych przypadków (n = 4703; 96,97%) następstwa nawrotu COVID-19 po leczeniu NIR+RIT określono jako „nieciężkie” (ang. *non-serious*).

10 Badania w toku

W celu identyfikacji trwających aktualnie badań oceniających produkt leczniczy Paxlovid, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu. W celu odnalezienia aktualnie trwających badań w pole wyszukiwania wpisano kwerendę „Paxlovid OR (nirmatrelvir and ritonavir)”. Z wyszukiwania wykluczono badania I fazy i wczesnej I fazy. Wyszukiwanie przeprowadzono 10.02.2023 r. i otrzymano 38 trafień w bazie clinicaltrials.gov oraz 4 wyniki w bazie clinicaltrialsregister.eu.

Włączano badania w toku lub próby zakończone, ale bez opublikowanych wyników; wykluczano badania przedwcześnie zakończone (przerwana dalsza rekrutacja lub leczenie chorych) (ang. *terminated*), badania przerwane przed włączeniem pierwszego pacjenta (ang. *withdrawn*), badania, w których zawieszono rekrutację pacjentów krótko po jego rozpoczęciu, jednak rekrutacja może być wznowiona (ang. *suspended*), próby których status oznaczono jako „nieznany” (ang. *unknown*), a także badania, dla których podano informację o końcowych wynikach (ang. *has results*).

Ostatecznie uwzględniono 14 badań spełniających przedstawione powyżej kryteria. Charakterystykę włączonych prób zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 54. Badania w toku oceniające produkt leczniczy Paxlovid.

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
NCT05532852	Efficacy and Safety Evaluation of Paxlovid for COVID-19: a Real-world Case-control Study	Metodyka: interwencyjne badanie kliniczne bez randomizacji, bez zaślepienia, z grupą kontrolną w układzie równoległym, w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa leku Paxlovid + SoC w porównaniu do SoC u dorosłych pacjentów z łagodnym do umiarkowanego COVID-19 z obecnymi czynnikami wysokiego ryzyka ciężkiego przebiegu choroby (ocena śmiertelności w ciągu 28 dni od diagnozy COVID-19)	Rozpoczęcie: 01.07.2022 Zakończenie: 10.2023 (ocena I-rzędowego punktu końcowego: 06.2022) Liczba uczestników: 728 Sponsor: Ruijin Hospital Status: badanie w toku, trwa rekrutacja
NCT05587894	Optimisation of Antiviral Therapy in Immunocompromised COVID-19 Patients: a Randomized Factorial Controlled Strategy Trial: the OPTICOV Study	Metodyka: badanie kliniczne 2 i 3 fazy, z randomizacją, bez zaślepienia, z grupą kontrolną w układzie równoległym Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa możliwej skojarzonej terapii przeciwwirusowej: mAbs (Tixagevimab and Cilgavimab) + Paxlovid	Rozpoczęcie: 10.2022 Zakończenie: 01.2025 (ocena I-rzędowego punktu końcowego: 01.2024) Liczba uczestników: 256 Sponsor: ANRS, Emerging Infectious Diseases, we

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
		vs tylko Paxlovid przez 5 dni oraz ocena skuteczności i bezpieczeństwa wydłużenia terapii Paxlovid do 10 dni u pacjentów z obniżoną odpornością, bezobjawowych lub z łagodnym do umiarkowanego COVID-19 (m.in. ocena hospitalizacji i zgonów w 28-dniowym okresie obserwacji)	współpracy z University Hospital, Geneva Status: badanie w toku, rekrutacja nie rozpoczęta
NCT05567952 EudraCT: 2022-002827-36	An Interventional, Efficacy and Safety, Phase 2, Randomized, Double-Blind, 2-arm Study to Investigate A Repeat 5-Day Course of Nirmatrelvir/Ritonavir Compared to Placebo/Ritonavir in Participants at Least 12 Years of Age With Rebound Of COVID-19 Symptoms and Rapid Antigen Test Positivity	Metodyka: badanie kliniczne 2 fazy, z randomizacją, podwójnym zaślepieniem (uczestnik, opiekun, badacz), z grupą kontrolną w układzie równoległym Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa 5-dniowego cyklu leczenia lekiem Paxlovid (nirmatrelwir + rytonawir) vs placebo + rytonawir u pacjentów w wieku przynajmniej 12 lat, z nawrotem (<i>rebound</i>) objawów COVID-19 i nawrotem wirerii (dodatni wynik testu na obecność wirusa SARS-CoV-2) po ukończeniu leczenia lekiem Paxlovid	Rozpoczęcie: 19.10.2022 Zakończenie: 28.11.2023 (ocena I-rzędowego punktu końcowego: 10.07.2023) Liczba uczestników: 411 Sponsor: Pfizer Status: badanie w toku, nie rozpoczęto rekrutacji
NCT05438602 EudraCT: 2022-001362-35 Sponsor Protocol Number: C4671034	An Interventional Efficacy and Safety, Phase 2, Randomized, Double-Blind, 3-Arm Study to Investigate Nirmatrelvir/Ritonavir in Nonhospitalized Participants at Least 12 Years of Age With Symptomatic COVID-19 Who Are Immunocompromised	Metodyka: badanie kliniczne 2 fazy, z randomizacją, podwójnym zaślepieniem (uczestnik, opiekun, badacz), z grupą kontrolną w układzie równoległym Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku Paxlovid przed 5 dni vs 10 dni vs 15 dni u pacjentów w wieku przynajmniej 12 lat z COVID-19 z obniżoną odpornością, która stanowi czynnik zwiększonego ryzyka ciężkiego przebiegu	Rozpoczęcie: 03.08.2022 Zakończenie: 13.11.2023 (ocena I-rzędowego punktu końcowego: 13.07.2023) Liczba uczestników: 200 Sponsor: Pfizer Status: badanie w toku, trwa rekrutacja
NCT05321394	Adaptive, Randomized, Non-inferiority Trial on the Use of Monoclonal Antibodies or Antivirals in Outpatients With Mild or Moderate COVID-19	Metodyka: badanie kliniczne 2 fazy, z randomizacją, bez zaślepienia, z grupą kontrolną w układzie równoległym Cel: ocena różnych schematów leczenia COVID-19 o łagodnym do umiarkowanego nasileniu, rozpatrywano hipotezę <i>non-inferiority</i> (nie mniejszej skuteczności) leku Paxlovid i skojarzenia Tixagevimab/Cilgavimab względem Sotrovimabu u pacjentów w wieku przynajmniej 50 lat z COVID-19; jako I-rzędowy punkt końcowy oceniano pogorszenie przebiegu COVID-19 (hospitalizacja, konieczność tlenoterapii, zgon) w okresie 28 dni obserwacji	Rozpoczęcie: 07.03.2022 Zakończenie: 30.10.2022 (ocena I-rzędowego punktu końcowego: 30.09.2022) Liczba uczestników: 1095 Sponsor: Pfizer Status: badanie w toku, trwa rekrutacja

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
NCT05618600	Scripps-eMed Covid-19 Study: A Prospective Monitoring Study for Those Individuals Treated With Paxlovid	Metodyka: prospektywne badanie kliniczne, z grupą kontrolną w układzie równoległym Cel: zbadanie reakcji na Paxlovid i ostatecznie poinformowanie o postępowaniu w ostrym zakażeniu Covid-19	Rozpoczęcie: 04.07.2022 Zakończenie: 01.2024 (ocena I-rzędowego punktu końcowego: 01.2023) Liczba uczestników: 800 Sponsor: Scripps Translational Science Institute Status: badanie w toku, rekrutacja na zaproszenie
NCT05642910	The Efficacy of Azvudine and Paxlovid in High-risk Patients With COVID-19: A Prospective Randomized Controlled Trial	Metodyka: randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, bez zaślepienia, z grupą kontrolną w układzie równoległym Cel: ocena wpływu wysokiego ryzyka na czas uzyskania przez pacjentów COVID-19, 2 nieprzerwanie ujemnych wyników testu na obecność kwasu nukleinowego SARS-CoV-2 oraz na wskaźniki konwersji ujemnej RT-PCR w 7. dobie	Rozpoczęcie: 18.10.2022 Zakończenie: 30.04.2023 (ocena I-rzędowego punktu końcowego: 30.01.2023) Liczba uczestników: 540 Sponsor: Southeast University, China Status: badanie w toku, trwa rekrutacja
NCT05576662	Selective Trial Of Paxlovid for PASC (STOP-PASC): Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Pilot Trial of Paxlovid for the Treatment of PASC	Metodyka: randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne z grupą kontrolną w układzie równoległym Cel: porównanie, czy leczenie lekiem Paxlovid (nirmatrelwir plus ritonawir) przez 15 dni działa lepiej niż leczenie placebo (plus ritonawir) w celu zmniejszenia ciężkich objawów choroby COVID-19	Rozpoczęcie: 08.11.2022 Zakończenie: 11.2023 (ocena I-rzędowego punktu końcowego: 09.2023) Liczba uczestników: 200 Sponsor: Stanford University Status: badanie w toku, trwa rekrutacja
NCT05595369	Efficacy of Antivirals and Other Therapeutics for Treatment of Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection (PASC)	Metodyka: randomizowane, prospektywne, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne, z grupą kontrolną w układzie równoległym Cel: ocena leków przeciwwirusowych i innych terapeutyków do zastosowania w leczeniu COVID-19	Rozpoczęcie: 17.01.2023 Zakończenie: 17.01.2024 (ocena I-rzędowego punktu końcowego: 17.01.2024) Liczba uczestników: 1700 Sponsor: Kanecia Obie Zimmerman Status: badanie w toku, nie rozpoczęto rekrutacji
NCT05624840	Safety and Clinical and Virologic Outcomes in COVID-19 Patients With Chronic Kidney Disease Treated With Nirmatrelvir-ritonavir	Metodyka: jednoośrodkowe, prospektywne badanie kliniczne bez zaślepienia Cel: ocena bezpieczeństwa oraz klinicznych i wirusologicznych wyników leczenia nirmatrevirem-ritonavirem w dawce dostosowanej do potrzeb pacjentów z eGFR niższym niż 30 ml/min/1,73 m ² . Do porównania zostaną wykorzystani pacjenci z eGFR większym niż 30	Rozpoczęcie: 07.11.2022 Zakończenie: 01.02.2024 (ocena I-rzędowego punktu końcowego: 31.12.2023) Liczba uczestników: 100 Sponsor: Chinese University of Hong Kong Status: badanie w toku, trwa rekrutacja

**Paxlovid
(nirmatrelwir + ryonawir)**

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
		ml/min/1,73 m ² , którym przepisano nirmatrelvir-ritonavi	
NCT05614349	Canadian Adaptive Platform Trial of Treatments for COVID in Community Settings	Metodyka: wieloośrodkowe, owarte, randomizowane badanie kliniczne bez zaślepienia Cel: ocena efektywności klinicznej i kosztowej, praktycznych wyzwań i wyników terapii dla SARS-CoV-2 u pacjentów niehospitalizowanych w Kanadzie	Rozpoczęcie: 12.2022 Zakończenie: 12.2024 (ocena I-rzędowego punktu końcowego: 12.2023) Liczba uczestników: 12000 Sponsor: Unity Health Toronto Status: badanie w toku, nie rozpoczęto rekrutacji
NCT05668091	An Interventional Decentralized Phase 2, Randomized, Double-Blind, 2-Arm Study to Investigate the Efficacy and Safety of Orally Administered Nirmatrelvir/Ritonavir Compared With Placebo/Ritonavir in Participants With Long COVID	Metodyka: randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne Cel: określenie skuteczności, bezpieczeństwa i tolerancji 15-dniowego podawania leku Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir), środka przeciwwirusowego, w porównaniu z placebo plus ritonavir	Rozpoczęcie: 23.01.2023 Zakończenie: 21.08.2023 (ocena I-rzędowego punktu końcowego: 03.04.2023) Liczba uczestników: 100 Sponsor: Harlan M Krumholz Status: badanie w toku, nie rozpoczęto rekrutacji
NCT05638919	Real-world Effectiveness of Oral Antivirals for Treatment of COVID-19 in Ministry of Health Malaysia Institutions	Metodyka: wieloośrodkowe, obserwacyjne badanie kohortowe Cel: ocena korzyści z doustnych leków przeciwwirusowych (nirmatrelvir plus rytonawir lub molnupiravir) w instytucjach Ministerstwa Zdrowia w zapobieganiu progresji COVID-19 do ciężkiego COVID-19	Rozpoczęcie: 06.12.2022 Zakończenie: 31.07.2023 (ocena I-rzędowego punktu końcowego: 30.07.2023) Liczba uczestników: 660 Sponsor: Clinical Research Centre, Malaysia Status: badanie w toku, nie rozpoczęto rekrutacji
NCT05697055	A Prospective Multicenter, Randomized, Controlled Clinical Trial of the Safety and Efficacy of Azvudine vs. Nirmatrelvir-Ritonavir in Hospitalized Patients With Moderate to Severe COVID-19 Infection	Metodyka: randomizowane, wieloośrodkowe, prospektywne badanie kliniczne Cel: porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania azvudyny i Nirmatrelviru-Ritonaviru w umiarkowanych i ciężkich zakażeniach COVID-19	Rozpoczęcie: 21.01.2023 Zakończenie: 21.07.2023 (ocena I-rzędowego punktu końcowego: 21.05.2023) Liczba uczestników: 410 Sponsor: Shandong Provincial Hospital Status: badanie w toku, nie rozpoczęto rekrutacji

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

11 Wyniki

W wyniku przeglądu systematycznego badań wtórnych odnaleziono 8 opublikowanych przeglądów systematycznych, w których ocenie poddano skuteczności lub bezpieczeństwa nirmatrelwiru z rytonawirem (NIR+RIT) w leczeniu pacjentów z COVID-19 (z uwzględnieniem chorych z wysokim ryzykiem progresji do ciężkiej postaci choroby), w tym 4 przeglądy z metaanalizą (*Amani 2022, Cheema 2023, Reis 2022, Zheng 2023*) i 4 przeglądy bez metaanalizy (*Akinosoglou 2022, Chourasia 2023, Focosi 2023, Lai 2022*). Z uwagi na obecność licznych ograniczeń wspomniane prace otrzymały niską lub bardzo niską ocenę wiarygodności w skali AMSTAR 2. Odnalezione przeglądy systematyczne potwierdziły trafność strategii wyszukiwania zastosowanej w analizie własnej – w opublikowanych pracach również identyfikowano jedno duże badanie z randomizacją *EPIC-HR*, oceniające NIR+RIT względem najlepszego leczenia standardowego (SoC) w populacji chorych obciążonych wysokim ryzykiem progresji do ciężkiej postaci COVID-19. Uwzględniane w niektórych pracach, z uwagi na szerszą niż w przeglądzie własnym definicję populacji, drugie RCT – *EPIC-SR*, nie zostało włączone w przegląd własny ze względu na odmienną niż poszukiwana populację pacjentów (pacjenci ze standardowym ryzykiem progresji do ciężkiej postaci choroby). Ogółem wnioski wszystkich odnalezionych przeglądów wskazują na istotne korzyści kliniczne ze stosowania NIR+RIT, w porównaniu z SoC, w postaci zmniejszenia ryzyka zgonu, a także ryzyka hospitalizacji lub zgonu leczonych pacjentów. Profil bezpieczeństwa NIR+RIT uznawano za korzystny, jakkolwiek zwracano uwagę na liczne interakcje, ograniczające możliwość stosowania tej terapii u niektórych chorych z chorobami współistniejącymi oraz ryzyko nawrotu choroby po ukończeniu leczenia. Ponadto w poszczególnych pracach zwracano uwagę, że leczenie NIR+RIT jest skuteczne także u pacjentów nieuwzględnionych w rejestracyjnym RCT – zakażonych wariantem Omikron SARS-CoV-2 i zaszczepionych przeciwko COVID-19, a nawrót choroby nie jest zjawiskiem specyficznym dla terapii NIR+RIT (występuje także u chorych poddawanych nieleczonych, jak i poddawanych terapii innym lekami przeciwwirusowymi). Według autorów jednego z cytowanych przeglądów systematycznych stosowanie inhibitorów proteazy w warunkach ambulatoryjnych może potencjalnie zmniejszyć znaczne obciążenie systemów opieki zdrowotnej na całym świecie spowodowane przez COVID-19, a skuteczność i profil bezpieczeństwa leku Paxlovid są w tym względzie bardzo obiecujące. Dla osiągnięcia tych korzyści kluczowe znaczenie ma zwiększenie świadomości pracowników służby zdrowia i pacjentów w zakresie dostępności i stosowania produktu leczniczego Paxlovid, zwłaszcza w populacjach wysokiego ryzyka.

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Nirmatrelwir z rytonawirem versus SoC + PBO – badanie RCT EPIC-HR

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono jedno międzynarodowe, wielośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją II-III fazy, podwójnie zaślepione, z grupą kontrolną placebo EPIC-HR (publikacja główna Hammond 2022, publikacja dodatkowa Anderson 2022 oraz doniesienia konferencyjne Hammond 2022a i Hammond 2022b), którego celem była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania nirmatrelwiru z rytonawirem (NIR+RIT, w dawkach odpowiednio 300 mg/dzień i 100 mg/dzień, co 12 godzin przez 5 dni) w zapobieganiu hospitalizacjom z powodu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19) lub zgonom u dorosłych objawowych, niezaszczepionych niehospitalizowanych chorych, z wysokim ryzykiem progresji do ciężkiej postaci COVID-19. W obu grupach chorzy mogli otrzymywać jednocześnie najlepsze leczenie standardowe (SoC), zgodnie z aktualnymi lokalnymi wytycznymi, w tym terapeutyczne przeciwciała monoklonalne (ang. *monoclonal antibody*, mAb) stosowane w leczeniu COVID-19.

Ocenianym punktem badania było porównanie odsetka pacjentów z hospitalizacją związaną z COVID-19 lub zgonem bez względu na przyczynę w okresie 28 dni pomiędzy grupą NIR+RIT, a grupą PBO.

Ocenę skuteczności klinicznej przeprowadzono w następujących populacjach:

- FAS (*Full Analysis Set*) – składająca się z wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, bez względu na to czy otrzymali przypisany lek (2246; 1120 vs 1126);
- mITT – obejmująca chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę interwencji, byli na co najmniej 1 wizycie kontrolnej poza wyjściową w okresie 28 dni obserwacji, a leczenie zostało rozpoczęte w ciągu ≤ 3 dni od wystąpienia objawów i żaden z nich na początku badania nie przyjmował ani nie spodziewano się, że będzie przyjmował terapeutyczne przeciwciała monoklonalne (ang. *monoclonal antibody*, mAb) stosowane w leczeniu COVID-19 (1379 [61,4%]; 697 vs 682) – główny punkt końcowy;
- mITT1 – obejmująca chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę interwencji, byli na co najmniej 1 wizycie kontrolnej poza wyjściową w okresie 28 dni obserwacji, a leczenie zostało rozpoczęte w ciągu ≤ 5 dni od wystąpienia objawów [zgodnie z kryteriami włączenia] i żaden z nich na początku badania nie przyjmował ani nie spodziewano się, że będzie przyjmował terapeutyczne przeciwciała monoklonalne stosowane w leczeniu COVID-19 (2085 [92,8%]; 1039 vs 1046) – drugorzędowy kluczowy punkt końcowy;

- mITT2 – obejmująca chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę interwencji, byli na co najmniej 1 wizycie kontrolnej poza wyjściową w okresie 28 dni obserwacji, a leczenie zostało rozpoczęte w ciągu ≤ 5 dni od wystąpienia objawów [zgodnie z kryteriami włączenia] (2224 [99,0%]; 1109 vs 1115) – drugorzędowy punkt końcowy (odpowiada populacji rejestracyjnej).

Analiza bezpieczeństwa została wykonana w populacji bezpieczeństwa (SAS, z ang. *Safety Analysis Set*), która składała się z wszystkich randomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę analizowanego leku.

Pierwotnym wariantem SARS-CoV-2 w obu ramionach leczenia była Delta (98%). Wyjściowo seropozytywność stwierdzono u 1068/2085 (51,2%) chorych. 6,2% uczestników w okresie randomizacji zostało poddanych lub spodziewano się, że zostanie poddanych leczeniu terapeutycznym mAb, stosowanym w leczeniu COVID-19. Uczestników tych wykluczono z analiz mITT i mITT1.

Skuteczność kliniczna

Hospitalizacja z powodu COVID-19 lub zgonu bez względu na przyczynę w okresie 28 dni.

W ramach analizy końcowej głównego punktu końcowego **w populacji mITT**, czyli chorych, u których leczenie zostało rozpoczęte w ciągu ≤ 3 dni od wystąpienia objawów i żaden z nich na początku badania nie przyjmował ani nie spodziewano się, że będzie przyjmował terapeutyczne mAb stosowane w leczeniu COVID-19 (1379/2246 [61,4%]; 697 vs 682) w grupie NIR+RIT u 5 chorych (0,72%) wystąpiła **hospitalizacja z powodu COVID-19 lub zgon bez względu na przyczynę w okresie 28 dni**, natomiast w grupie placebo u 44 pacjentów (6,45%). Oszacowane w analizie Kaplan-Meiera prawdopodobieństwa wyniosły odpowiednio 0,72% vs 6,53%, co odpowiada **bezwzględnemu zmniejszeniu ryzyka** o 5,81 p.p. (95% CI: 3,84; 7,78), $p < 0,001$ oraz **względemu zmniejszeniu ryzyka** o 88,9% (RR = 0,10 [95% CI: 0,04; 0,27], NNT = 18 [95% CI: 14; 27]). Podobną, znamiennej wartość redukcji ryzyka odnotowano także dla analizy **hospitalizacji z powodu COVID-19** (RRR = 88,9%, $p < 0,0001$). W grupie placebo odnotowano 9 **zgonów** (1,32%) i żadnego w grupie NIR+RIT, różnice istotne statystycznie: RR = 0,05 (95% CI: 0,00; 0,87); $p = 0,0402$; NNT = 76 (95% CI: 46; 239).

Ponieważ wyniki analizy głównego punktu końcowego były znamienne statystycznie, przeprowadzono ocenę drugorzędowego kluczowego punktu końcowego **w populacji mITT1**, czyli pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie w ciągu ≤ 5 dni od wystąpienia objawów i żaden z nich na początku badania nie

przyjmował ani nie spodziewano się, że będzie przyjmował terapeutyczne mAb stosowane w leczeniu COVID-19 (2085/2246 [92,8%]; 1039 vs 1046). W grupie NIR+RIT odnotowano 8 (0,77%) **hospitalizacji z powodu COVID-19 lub zgonów bez względu na przyczynę**, a w grupie placebo – 66 (6,31%). Oszacowane w analizie Kaplan-Meiera prawdopodobieństwa wyniosły odpowiednio 0,78% vs 6,40%, co odpowiada **bezwzględnemu zmniejszeniu ryzyka** o 5,62 p.p. (95% CI: 4,03; 7,21), $p < 0,001$ oraz **względemu zmniejszeniu ryzyka** o 87,8% (RR = 0,12 [95% CI: 0,06; 0,24], $p < 0,0001$, NNT = 19 [95% CI: 15; 26]). Podobną, znamiennej wartość redukcji ryzyka odnotowano także dla oceny **hospitalizacji z powodu COVID-19** (RRR = 87,6%, $p < 0,0001$). W grupie placebo odnotowano 12 **zgonów** (1,15%) i żadnego w grupie NIR+RIT, różnice są istotne statystycznie: RR = 0,04 (95% CI: 0,00, 0,67), $p = 0,0255$, NNT = 88 (95% CI: 55; 211).

Podobne wyniki odnotowano także w ramach oceny drugorzędowego punktu końcowego **w populacji mITT2**, odpowiadającej populacji rejestracyjnej, czyli chorych, u których leczenie zostało rozpoczęte w ciągu ≤ 5 dni od wystąpienia objawów (uwzględniającej zatem małą podgrupę 139 [6,25%] pacjentów, którzy w momencie randomizacji zostali poddani lub spodziewano się, że zostaną poddani leczeniu terapeutycznymi mAb, stosowanymi w leczeniu COVID-19 [uczestników tych wykluczono z analiz mITT i mITT1]) (2224/2246 [99,0%]; 1109 vs 1115). W grupie NIR+RIT u 9 chorych (0,81%) wystąpiła **hospitalizacja z powodu COVID-19 lub zgon bez względu na przyczynę w okresie 28 dni**, natomiast w grupie placebo u 68 pacjentów (6,10%). Oszacowane w analizie Kaplan-Meiera prawdopodobieństwa wyniosły odpowiednio 0,82% vs 6,19%, co odpowiada **bezwzględemu zmniejszeniu ryzyka** o 5,36 p.p. (95% CI: 3,84; 6,88), $p < 0,0001$ oraz **względemu zmniejszeniu ryzyka** o 86,7% (RR = 0,13 [95% CI: 0,07; 0,27], NNT = 19 [95% CI: 15; 27]). Podobną, znamiennej wartość redukcji ryzyka odnotowano także dla analizy **hospitalizacji z powodu COVID-19** (RRR = 86,5%, $p < 0,0001$). W grupie placebo odnotowano 12 **zgonów** (1,08%) i żadnego w grupie NIR+RIT, różnice są istotne statystycznie: RR = 0,04 (95% CI: 0,00; 0,68); $p = 0,0258$; NNT = 93 (95% CI: 59; 225).

Dodatkowo w doniesieniu konferencyjnym *Hammond 2022b* wykazano istotną wartość redukcji **ryzyka dla zgonów bez względu na przyczynę w okresie do 24 tygodnia** (RRR = 100%, $p < 0,0001$).

W analizowanych podgrupach, w tym wyróżnionych ze względu na płeć, wiek, liczbę chorób towarzyszących, czy wartość BMI, wielkość i kierunek efektu był zgodny z obserwowanym w populacji ogólnej badania. W większości przypadków wyniki były istotne statystycznie, utrata znamienności była obserwowana w mniejszych liczebnie podgrupach o niższej mocy statystycznej. Co ważne, wyjściowo seropozytywność stwierdzono u 1068/2085 (51,2%) chorych (obecność przeciwciał przeciw białku S wirusa

[obecnych po przechorowaniu lub szczepieniu] lub N [obecność po przechorowaniu]), niemniej odnotowane wyniki wskazywały na spójną i znamioną, o około 88% redukcję ryzyka hospitalizacji z powodu COVID-19 lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w okresie 28 dni dla porównania NIR+RIT vs PBO, zarówno u osób serododatnich (RR = 0,12 [95% CI: 0,02; 0,97]), jak i seroujemnych (RR = 0,13 [95% CI: 0,06; 0,27]).

Biorąc pod uwagę **hospitalizacje z powodu COVID-19** wykazano, że **ryzyko przyjęcia na oddział intensywnej terapii** podczas jej trwania było o 95% niższe u pacjentów z grupy NIR+RIT w porównaniu do chorych z grupy kontrolnej, RR = 0,05 (95% CI: 0,00; 0,91), p = 0,0428, NNT = 117 (95% CI: 69, 370). Podobnie było także dla **oceny hospitalizacji z powodu COVID-19 bez konieczności przyjęcia na oddział intensywnej terapii** – ryzyko jej wystąpienia było o 86% niższe podczas terapii NIR+RIT, RR = 0,14 (95% CI: 0,070; 0,29), p < 0,0001, NNT = 22 (95% CI: 17, 32). Także ryzyko **konieczności wdrożenia tlenoterapii** było znamionnie niższe u chorych z grupy NIR+RIT, RR = 0,17 (95% CI: 0,08; 0,34), p < 0,0001, NNT = 24 (95% CI: 18; 36). Nie odnotowano natomiast istotnych różnic między wyróżnionymi grupami pod względem konieczności stosowania mechanicznej wentylacji.

Trwałe złagodzenie i ustąpienie objawów docelowych dla COVID-19

Wykazano, że mediana czasu do osiągnięcia przez pacjentów trwałego złagodzenia objawów docelowych dla COVID-19 była istotnie mniejsza dla grupy NIR+RIT w porównaniu do grupy placebo, 13 vs 15 dni, HR = 1,3 (95% CI: 1,1; 1,4), p < 0,0001. Podobnie było dla oceny trwałego ustąpienia objawów docelowych dla COVID-19, odpowiednio 16 vs 19 dni, HR = 1,1 (95% CI: 1,1; 1,4), p = 0,0008.

Najczęstszymi objawami w obu analizowanych grupach były: kaszel, bóle mięśni/ciała i ból głowy. Natomiast największy odsetek wśród poważnych (*severe*) objawów stanowiły: ból głowy i bóle mięśni/ciała. Mediana czasu do trwałego złagodzenia kaszlu i bólu głowy była o 2 dni krótsza dla chorych otrzymujących NIR+RIT, a mediana do trwałego ustąpienia bólu mięśni i duszności była o odpowiednio 3 i 4 dni krótsza dla tych pacjentów niż chorych w grupie kontrolnej. Ogółem mediana dni do uzyskiwania przez pacjentów trwałego złagodzenia objawów docelowych dla COVID-19 była mniejsza dla terapii NIR+RIT niezależnie od ich wyjściowej ciężkości.

Co więcej, wskazano, że odsetek chorych z ciężkimi oznakami/objawami na początku badania był wyższy wśród pacjentów przypisanych do grupy NIR+RIT (21,9% vs 18,8%, p = 0,049), ale po zastosowaniu tej terapii był już znamionnie niższy niż w grupie kontrolnej (7,7% vs 11,1%, p = 0,029), co dowodzi, że analizowana interwencja skutecznie redukuje ciężkość objawów związanych z COVID-19 do 28 dnia obserwacji.

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Wizyty medyczne z powodu COVID-19

Ryzyko wystąpienia **wizyt medycznych z powodu COVID-19, w tym hospitalizacji**, było istotnie, o 75% mniejsze w grupie NIR+RIT w porównaniu do grupy kontrolnej RR = 0,25 (95% CI: 0,16; 0,40), $p < 0,0001$, NNT = 17 (95% CI: 13; 24). W ocenie poszczególnych rodzajów wizyt z powodu COVID-19, bez uwzględnienia hospitalizacji, istotne różnice między grupami odnotowano tylko dla **wizyt na SOR** – ich ryzyko było znamienne, o 70% niższe podczas analizowanej terapii w odniesieniu do grupy kontrolnej, RR = 0,30 (95% CI: 0,12; 0,75), $p = 0,0098$, NNT = 75 (95% CI: 44; 260).

Wiremia SARS-CoV-2.

Wykrywanie i ocena ilościowa miana wirusa SARS-CoV-2 w wymazach z nosogardzieli za pomocą RT-PCR była dodatkowym punktem końcowym, analizowano różnicę zmian w porównaniu do *baseline* zlogarytmowanych mian wirusa, pacjenci bez wykrywalnego miana w dniu 1 byli wykluczani z analizy.

Dane na temat miana wirusa SARS-CoV-2 zebrane wyjściowo i w dniu 5 zostały ocenione u 1574 chorych (70% z 2246 pacjentów). Po dostosowaniu różnic zmian do wyjściowego miana wirusa, statusu serologicznego i regionu geograficznego terapia NIR+RIT zmniejszała istotnie ($p < 0,001$) wiremię w dniu 5 badania średnio o 0,868 [SE: 0,105] (95% CI: -1,074; -0,6615) \log_{10} kopii/ml więcej w porównaniu do PBO w populacji mITT (rozpoczęcie leczenia w okresie ≤ 3 dni po wystąpieniu objawów, pacjenci nie przyjmowali ani nie spodziewano się, że będą przyjmowali terapeutyczne mAb w leczeniu COVID-19), także znamienne ($p < 0,001$) o 0,695 [SE: 0,085] (95% CI: -0,861; -0,530) \log_{10} kopii/ml więcej w populacji mITT1 (rozpoczęcie leczenia w okresie ≤ 5 dni po wystąpieniu objawów, pacjenci nie przyjmowali ani nie spodziewano się, że będą przyjmowali terapeutyczne mAb w leczeniu COVID-19) oraz istotnie o 0,689 [SE: 0,082] (95% CI: -0,849; -0,529) \log_{10} kopii/ml więcej w populacji mITT2 (rozpoczęcie leczenia w okresie ≤ 5 dni po wystąpieniu objawów). Dodatkowo wskazano, że analizy podgrup były zgodne z analizą w populacji ogólnej niezależnie od wyjściowego miana wirusa i statusu serologicznego.

Biorąc pod uwagę analizę **nawrotu wiremii SARS-CoV-2** nie stwierdzono istotnych różnic w ryzyku jej wystąpienia – odnotowano ją u 2,32% chorych z grupy NIR+RIT i 1,73% pacjentów z grupy kontrolnej.

Bezpieczeństwo

W ramach oceny **AEs bez względu na ich związek z prowadzoną terapią** odnotowano, że w grupie NIR+RIT istotnie rzadziej występują ciężkie (*serious*) zdarzenia niepożądane (1,6% vs 6,6%; RR = 0,23 [95% CI: 0,14; 0,39]), $p < 0,0001$, NNT = 20 [95% CI: 16; 30]), AEs 3 lub 4 stopnia nasilenia (4,1% vs 8,3%; RR = 0,46 [95% CI: 0,32; 0,67]), $p < 0,0001$, NNT = 24 [95% CI: 16; 44]), zdarzenia w 5 stopnia nasilenia

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

(zgony) (0% vs 1,2%; RR = 0,04 [95% CI: 0,00; 0,62], p = 0,0219, NNT = 85 [95% CI: 55; 196]) oraz zakończenie leczenia lub podawania PBO z powodu AEs (2,1% vs 4,2%; RR = 0,48 [95% CI: 0,29; 0,80], p = 0,0046, NNT = 47 [95% CI: 28; 145]). Nie odnotowano istotnych różnic między grupami w ocenie jakichkolwiek AEs (22,6% vs 23,9%), a także redukcji dawki lub czasowego przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (0,4% vs 0,4%).

Z kolei biorąc pod uwagę **zdarzenia niepożądane związane z prowadzonym leczeniem** w większości analizowanych kategorii nie stwierdzono istotnych różnic między grupami. Odnotowano natomiast, że jakiegokolwiek AEs związane ze stosowaną terapią występowały ponad 2-krotnie częściej podczas terapii NIR+RIT+SoC: 7,8% vs 3,8%; RR = 2,15 (95% CI: 1,47; 3,14), p < 0,0001, NNH = 26 (95% CI: 17; 49). Do najczęstszych należały zaburzenia smaku (odpowiednio 4,5% vs 0,2%; RR = 26,27 [95% CI: 6,38; 108,25], p < 0,0001, NNH = 24 [95% CI: 18;33]) i biegunka (odpowiednio 1,3% vs 0,2%, RR = 7,12 [95% CI: 1,61; 31,38], p = 0,0096, NNH = 93 [95% CI: 57; 263]).

W większości przypadków **poszczególnych TEAEs** nie odnotowano znamienych różnic między wyróżnionymi w badaniu *EPIC-HR* grupami. Istotnie częściej w grupie NIR+RIT występowała biegunka (3,1% vs 1,6%; RR = 1,93 [95% CI: 1,08; 3,43], p = 0,0259, NNH = 69 [95% CI: 37; 511]), zaburzenia układu nerwowego ogółem (7,2% vs 2,3%; RR = 3,26 [95% CI: 2,08; 5,11], p < 0,0001, NNH = 21 [95% CI: 16; 33]) i zaburzenia smaku (5,6% vs 0,3%; RR = 21,95 [95% CI: 6,87; 70,14], p < 0,0001, NNH = 19 [95% CI: 15; 26]). Natomiast znamienne rzadziej podczas wspomnianej terapii w porównaniu do grupy kontrolnej odnotowano zakażenia i zarażenia ogółem (2,1% vs 6,8%; RR = 0,29 [95% CI: 0,18; 0,47], p < 0,0001, NNT = 22 [95% CI: 16; 33]), zaostrzenie COVID-19 (0,3% vs 1,3%; RR = 0,21 [95% CI: 0,06; 0,74], p = 0,0154, NNT = 102 [95% CI: 59; 380]), zapalenie płuc związane z COVID-19 (0,6% vs 3,7%; RR = 0,17 [95% CI: 0,07; 0,37], p < 0,0001, NNT = 33 [95% CI: 24; 55]) oraz zapalenie płuc (0,2% vs 1,3%; RR = 0,13 [95% CI: 0,03; 0,58], p = 0,0073, NNT = 86 [95% CI: 54; 226]).

W większości analizowanych **ciężkich TEAEs** nie stwierdzono istotnych różnic między wyróżnionymi grupami. Jedynie zapalenie płuc związane z COVID-19: 0,5% vs 3,3%; RR = 0,16 (95% CI: 0,07; 0,38), p < 0,0001, NNT = 37 (95% CI: 26, 61) oraz zapalenie płuc (*pneumonia*): 0,1% vs 1,0%; RR = 0,09 (95% CI: 0,01; 0,70), p = 0,0216, NNT = 112 (95% CI: 67; 345) występowało znamienne rzadziej podczas terapii NIR+RIT.

Badania obserwacyjne z grupą kontrolną

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 13 badań obserwacyjnych z grupą kontrolną, w których porównano stosowanie preparatu Paxlovid (nirmatrelwir + rytonawir) do braku takiej terapii: *Arbel 2022, Dryden-Peterson 2023, Ganatra 2022, Gentry 2023, Hashash 2022, Liu 2023, Najjar-Debbiny 2022, Park 2022, Shah 2022* (publikacje *Shah 2022* i *Shah 2023*), *Wai 2023, Wong 2022, Wong 2023* i *Yip 2022*. Wszystkie analizowane próby miały charakter retrospektywny. W większości dane pochodziły z wielu ośrodków, wyjątkiem tutaj jest jednoośrodkowe badanie *Park 2022*.

Dane dotyczące pacjentów uwzględnionych w analizowanych badaniach pozyskiwano głównie z dużych baz danych rejestrów medycznych i ogółem odnaleziono badania uwzględniały rekordy pacjentów od grudnia 2021 roku do sierpnia 2022 roku. Badania prowadzono więc w większości w okresie, gdzie dominującym wariantem wirusa SARS-CoV-2 w środowisku był wariant omikron (który zaczął przeważać od stycznia 2022 roku). Badania były próbami dobrej jakości – większości przyznano ocenę 9 punktów na 9 możliwych w skali NOS.

W 8 analizowanych badaniach (*Dryden-Peterson 2023, Ganatra 2022, Gentry 2023, Hashash 2022, Liu 2023, Wai 2023, Wong 2022* i *Yip 2022*) grupa kontrolna była dopasowana do grupy NIR+RIT. Ogółem w uwzględnionych w analizie badaniach obserwacyjnych z grupą kontrolną uwzględniono 292296 chorych leczonych NIR+RIT oraz 946093 pacjentów bez takiej terapii.

Skuteczność praktyczna

Hospitalizacja lub zgon (bez względu na przyczynę [*Gentry 2023*] lub z powodu COVID-19 [*Dryden-Peterson 2023*]). W obu badaniach podczas terapii NIR+RIT odnotowano istotną redukcję analizowanego punktu końcowego. W próbie *Gentry 2023* ryzyko jakiegokolwiek hospitalizacji lub zgonu bez względu na przyczynę było o 59% mniejsze niż w grupie kontrolnej (RR = 0,41 [95% CI: 0,29; 0,59], NNT = 17 [95% CI: 13; 26], $p < 0,0001$), a w badaniu *Dryden-Peterson 2023* ryzyko hospitalizacji lub zgonu z powodu COVID-19 było o 44% mniejsze niż w grupie bez terapii przeciwwirusowej (RR = 0,56 [95% CI: 0,42; 0,75]).

Hospitalizacja. W większości analizowanych badań, w których oceniano jakąkolwiek hospitalizację wykazano, że w okresie maksymalnie 30 dni obserwacji ryzyko jej wystąpienia jest istotnie niższe podczas terapii NIR+RIT. Przeprowadzona metaanaliza danych z badań *Gentry 2023, Ganatra 2022, Hashash 2022* i *Park 2022* wskazuje na znamienne, o 54% zmniejszenie ryzyka hospitalizacji bez względu na przyczynę w grupie nirmatrelwiru i rytonawiru względem braku leczenia: RR = 0,46 (95% CI: 0,34; 0,62),

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

NNT = 40 (95% CI: 30; 62), $p < 0,0001$. Zbliżone wyniki dała również metaanaliza odwrotnych wariacji informacji w postaci dopasowanego HR z badań *Shah 2022* i *Yip 2022*. Hazard względny wystąpienia jakiegokolwiek hospitalizacji wyniósł 0,59 (95% CI: 0,34; 1,03), $p = 0,0621$ – nie przekroczył progu istotności statystycznej, jednak oscylował na granicy i liczbowo wskazywał na korzystny efekt NIR+RIT.

W ramach oceny hospitalizacji z powodu COVID-19 w analizowanych badaniach dowiedziono, że terapia NIR+RIT istotnie redukuje ryzyko jej wystąpienia. Potwierdza to także metaanaliza odwrotnych wariacji danych w postaci ryzyka względnego (badania *Arbel 2022*, *Dryden-Peterson 2023*, *Gentry 2023* i *Shah 2022*), jak i metaanaliza odwrotnych wariacji hazardu względnego (badania *Shah 2022* i *Wong 2022*), odpowiednio RR = 0,54 (95% CI: 0,51; 0,57) $p < 0,0001$ i HR = 0,61 (95% CI: 0,40; 0,94), $p = 0,0235$.

Ponadto istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia podczas terapii NIR+RIT w porównaniu do braku takiego leczenia dotyczyło też oceny hospitalizacji z powodu ostrych zakażeń układu oddechowego (HR = 0,48 [95% CI: 0,45; 0,51]), jak i ponownej nieplanowanej hospitalizacji (OR = 0,37 [95% CI: 0,23, 0,60]).

Zgony. Metaanaliza danych z badań *Gentry 2023*, *Ganatra 2022*, *Hashash 2022* i *Shah 2022* wykazała, że ryzyko wystąpienia jakiegokolwiek zgonu jest znamienne, o 84% mniejsze podczas terapii NIR+RIT, RR = 0,16 (95% CI: 0,05; 0,45), $p = 0,0019$. Potwierdzają to obserwacje z badania *Wong 2022*, gdzie obliczony przez badaczy HR wyniósł HR = 0,34 (95% CI: 0,22; 0,52), $p < 0,0001$.

Znamienna redukcja ryzyka została także potwierdzona w oparciu o metaanalizę odwrotnych wariacji danych w postaci ryzyka względnego z badań *Arbel 2022* i *Dryden-Peterson 2023* dla oceny zgonu z powodu COVID-19 – ryzyko jego wystąpienia było o 65% mniejsze podczas terapii NIR+RIT w odniesieniu do braku leczenia przeciwwirusowego, RR = 0,35 (95% CI: 0,17; 0,70), $p = 0,0032$

Także ryzyko zgonu podczas hospitalizacji było istotnie mniejsze u chorych stosujących produkt Paxlovid, HR = 0,25 (95% CI: 0,12; 0,50), $p = 0,0001$.

Konieczność leczenia na oddziale intensywnej terapii. Wykazano, że w przypadku populacji ogólnej nie stwierdzono istotnych różnic w częstości przyjęcia pacjenta na oddział intensywnej terapii między NIR+RIT, a grupą kontrolną z badania *Wong 2022*, HR = 1,58 (95% CI: 0,95; 2,63), $p = 0,078$. Z kolei w populacji pacjentów z zapalną chorobą jelit ryzyko konieczności umieszczenia pacjenta na oddziale intensywnej terapii było istotnie, o 95% mniejsze podczas terapii nirmatrelwirem i rytonawirem, RR = 0,05 (95% CI: 0,00; 0,81), $p = 0,0353$, NNT = 54 (95% CI: 33; 149), ale trzeba przy tym wskazać, że w badaniu *Hashash 2022* założono, że jeśli liczba zdarzeń wynosiła > 1 i < 10 to zaokrąglano ją do 10.

Konieczność zastosowania tlenoterapii. W badaniu *Wong 2022* ani w grupie NIR+RIT, ani w grupie kontrolnej nie stwierdzono konieczności zastosowania takiej formy leczenia u żadnego z pacjentów.

Konieczność zastosowania mechanicznej wentylacji. W przypadku populacji ogólnej nie ma istotnych różnic w częstości wdrożenia u chorych mechanicznej wentylacji między NIR+RIT, a grupą kontrolną z badania *Wong 2022*, HR = 0,62 (95% CI: 0,23; 1,72), p = 0,36, choć wynik liczbowo wskazywał na korzyści płynące z terapii produktem Paxlovid. Z kolei w populacji pacjentów z zapalną chorobą jelit ryzyko konieczności mechanicznej wentylacji było istotnie, o 95% mniejsze podczas terapii nirmatrelwirem i rytonawirem, RR = 0,05 (95% CI: 0,00; 0,81), p = 0,0353, NNT = 54 (95% CI: 33; 149), ale trzeba przy tym wskazać, że w badaniu *Hashash 2022* założono, że jeśli liczba zdarzeń wynosiła > 1 i < 10 to zaokrąglano ją do 10.

Ponowna wizyta w klinice. W badaniu *Wai 2023* podano, że prawdopodobieństwo wystąpienia ponownej wizyty w klinice (*clinic re-attendance*) w ciągu 28 dni obserwacji było istotnie wyższe podczas terapii NIR+RIT w odniesieniu do grupy kontrolnej, OR = 1,45 (95% CI: 1,11; 1,91), p = 0,0069.

Wizyta na SOR. W badaniu *Ganatra 2022* terapia NIR+RIT w odniesieniu do grupy kontrolnej zmniejszała znamienne, o prawie połowę prawdopodobieństwo wystąpienia konieczności wizyty na SOR, OR = 0,552 (95% CI: 0,415; 0,733), p < 0,001.

Wizyta na SOR, hospitalizacja lub zgon. W badaniu *Ganatra 2022* wykazano, że NIR+RIT znamienne zmniejszała ryzyko wystąpienia konieczności wizyty na SOR, hospitalizacji lub zgonu, bez względu na przyczynę, w porównaniu z brakiem leczenia przeciwwirusowego, HR = 0,67 (95% CI: 0,52; 0,87), p = 0,002.

Progresja choroby podczas hospitalizacji (wystąpienie zgonu podczas hospitalizacji lub konieczności umieszczenia pacjenta na oddziale intensywnej terapii bądź zastosowania mechanicznej wentylacji). Przeprowadzona metaanaliza odwrotnych wariacji danych z badań *Wong 2022* i *Yip 2022* dowodzi, że ryzyko wystąpienia progresji choroby podczas hospitalizacji jest istotnie, o 35% niższe podczas terapii produktem Paxlovid, HR = 0,65 (95% CI: 0,47; 0,90), p = 0,0100.

Rozwój ciężkiej postaci COVID-19 lub zgon z powodu COVID-19. W badaniu *Najjar-Debbiny 2022* obserwowano istotne zmniejszenie ryzyka wystąpienia ciężkiej postaci COVID-19 lub zgonu z powodu COVID-19 po zastosowaniu NIR+RIT w porównaniu do braku leczenia, HR = 0,54 (95% CI: 0,39; 0,75), p < 0,001. Analiza wrażliwości, przeprowadzona w populacji chorych diagnozowanych po 15 stycznia 2022 roku,

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

gdy dominującym wariantem krążącym w środowisku stał się wariant omikron, potwierdziła wyniki podstawowej analizy, HR = 0,43 (95% CI: 0,85; 0,64), $p < 0,001$.

Objawy choroby. Ogółem, większość obserwowanych w badaniu *Ganatra 2022* objawów choroby stwierdzano znamienne rzadziej u pacjentów poddanych terapii NIR+RIT w porównaniu do kontroli – dotyczyło to objawów ogólnoustrojowych (OR = 0,459 [95% CI: 0,341; 0,616], $p < 0,001$), sercowo-naczyniowych (OR = 0,416 [95% CI: 0,336; 0,516], $p < 0,001$), żołądkowo-jelitowych (OR = 0,407 [95% CI: 0,276; 0,601], $p < 0,001$) oraz objawów ze strony układu mięśniowo-szkieletowego oraz nerwowego (OR = 0,395 [95% CI: 0,189; 0,826], $p < 0,011$). Jedynie w przypadku zaburzeń węchu/smaku nie stwierdzono istotnych różnic między wyróżnionymi grupami.

Z kolei w badaniu *Park 2022* podano, że średni czas ustąpienia objawów był istotnie krótszy w grupie NIR+RIT w porównaniu do grupy bez takiego leczenia, odpowiednio 4,4 (SD: 1,9) vs 5,2 (SD: 2,3) dnia, $p = 0,001$.

Powikłania związane z COVID-19. W badaniu *Ganatra 2022* obserwowano mniejsze prawdopodobieństwo pojawienia się powikłań w grupie pacjentów otrzymujących nirmatrelwir i rytonawir w porównaniu z grupą kontrolną nie otrzymującą leczenia przeciwwirusowego. Istotne różnice stwierdzono w przypadku zakażenia dolnych dróg oddechowych (prawdopodobieństwo mniejsze o około 72%) oraz arytmii, stanów lękowych lub zaburzeń nastroju oraz konieczności wykonywania radiologicznych testów diagnostycznych (prawdopodobieństwo mniejsze o około 46-50%). Nie odnotowano znamienych różnic między NIR+RIT, a brakiem takiej terapii dla oceny nieżyty żołądka i jelit, wrzodziejącego zapalenia jelita grubego czy biegunka oraz konieczności prowadzenia testów kardiologicznych.

Z kolei w badaniu *Liu 2022* analizowano wpływ stosowania NIR+RIT na długoterminowe objawy COVID-19 w postaci epilepsji i drgawek (*epilepsy and seizure*). Wykazano, że w porównaniu do grupy kontrolnej ryzyko wystąpienia w ciągu roku obserwacji epilepsji i drgawek (HR = 0,516 [95% CI: 0,389; 0,685]), jak również każdego z tych punktów końcowych osobno (odpowiednio HR = 0,584 [95% CI: 0,362; 0,941] i HR = 0,463 [95% CI: 0,331; 0,647]), jest istotnie mniejsze dla pacjentów otrzymujących nirmatrelwir + rytonawir.

Bezpieczeństwo

Tylko w badaniu *Wong 2023* zaprezentowano informacje na temat bezpieczeństwa, które dotyczyły wątroby. W większości analizowanych zdarzeń niepożądanych związanych z wątrobą nie odnotowano

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

istotnych różnic w częstości między grupą NIR+RIT, a grupą bez terapii antywirusowej. Jedynie polekowe uszkodzenie wątroby kategorii 1 występowało nieco ponad 1,5 razy częściej podczas terapii NIR+RIT, RR = 1,55 (95% CI: 1,04; 2,31), NNH = 38 (95% CI: 18; 326), p = 0,0310. Badacze zaznaczyli również, że nie stwierdzono żadnego przypadku zgonu związanego z funkcjonowaniem wątroby, jak i przeszczepienia wątroby.

Badania obserwacyjne bez właściwej grupy kontrolnej / pojedyncze kohorty

Do analizy włączono 6 badań obserwacyjnych, w których analizowano wyłącznie pacjentów leczonych nirmatrelwirem-rytonawirem (NIR+RIT, lek Paxlovid) lub w których NIR+RIT porównano z niewłaściwym komparatorem (aktywne leczenie innym lekiem przeciwwirusowym zamiast leczenia standardowego): *Bruno 2022, Gentile 2022, Malden 2022, Ranganath 2022, Reasonable 2022, Tiseo 2022*. Uwzględniono wyłącznie kohorty, w których terapię NIR+RIT otrzymało > 100 pacjentów.

Z wyjątkiem prospektywnego badania *Tiseo 2022*, wszystkie analizowane badania były retrospektywne. Wszystkie badania (z uwagi na ekstrakcję wyników dotyczących wyłącznie pojedynczych kohort) sklasyfikowano jako badania opisowe IVA i oceniono w skali NICE – na 4 do 7 punktów (na 8 możliwych). Trzy badania przeprowadzono w USA, a 3 pozostałe – we Włoszech; kohorty amerykańskie mogą częściowo obejmować tych samych pacjentów. Dwa badania były wieloośrodkowe.

Analizowane kohorty obejmowały pacjentów z zakażeniem COVID-19, leczonych NIR+RIT zgodnie warunkami dopuszczenia do obrotu w krajach, w których prowadzono badania (tj. we Włoszech i USA) – pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym przebiegiem choroby, niewymagających tlenoterapii (z powodu COVID-19) i wysokim ryzykiem progresji do ciężkiej postaci COVID-19. W każdym z badań analizą objęto pacjentów zakażonych w 2022 roku (najpóźniej w ostatnim dniu 2021 r.), w okresach dominacji wariantu Omikron wirusa SARS-CoV-2 w regionach działania ośrodków prowadzących badanie.

Opisane kohorty obejmowały od 111 do 5287 chorych leczonych NIR+RIT. W 5 badaniach liczebność pacjentów leczonych NIR+RIT kształtowała się w zakresie od 100 do 1000 pacjentów, a w jednym badaniu uwzględniono ponad 5 tys. pacjentów. Mediany wieku pacjentów kształtowały się w zakresie od 60 do 65 lat. Od 41% do 50% kohort stanowili mężczyźni. W opisywanych kohortach notowano wysoki wskaźnik zaszczepienia przeciwko COVID-19 – od 86,9% do 98,2% pacjentów przyjęło co najmniej 2 dawki szczepionki lub zostało „w pełni” lub „właściwie” zaszczepionych. Wśród czynników wysokiego ryzyka COVID-19 w badanych populacjach często (około 30% i powyżej) występowały starszy wiek (≥ 65

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

lat) i nadciśnienie tętnicze, a także (około 20% i powyżej) otyłość ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) i choroby układu krążenia. W zróżnicowanych proporcjach reprezentowani byli także pacjenci z innymi schorzeniami zwiększającymi ryzyko ciężkiego przebiegu COVID-19, m.in. cukrzycą, przewlekłymi chorobami dróg oddechowych, przewlekłą chorobą nerek lub wątroby, nowotworami złośliwymi, zaburzeniami odporności lub przyjmujący leki immunosupresyjne.

Okres obserwacji we włączonych badaniach obserwacyjnych kształtował się w zakresie od ok. 2 tygodni do 30 dni. Punktem wyjścia obserwacji był dzień rozpoczęcia leczenia lub uzyskania pierwszego dodatniego wyniku testu w kierunku SARS-CoV-2, a w ocenie nawrotu COVID-19 – określony dzień po ukończeniu 5-dniowej terapii. W większości badań poddano ocenie częstości występowania hospitalizacji i/lub zgonów, związanych z COVID-19, jak i bez względu na przyczynę – jako złożone punkty końcowe lub odrębnie. W wybranych badaniach oceniono także zdarzenia progresji do ciężkiego przebiegu COVID-19, konieczność wdrożenia intensywnej terapii, czas do uzyskania ujemnego wyniku testu w kierunku zakażenia SARS-CoV-2, profil bezpieczeństwa oraz ryzyko nawrotu po zakończonym leczeniu.

Skuteczność praktyczna

Złożony punkt końcowy – hospitalizacja lub zgon. Hospitalizacja lub zgon, bez względu na przyczynę, wystąpiły u < 1% pacjentów leczonych NIR+RIT w okresie 2 tygodni od rozpoczęcia leczenia (0,9% w 1 badaniu), a do 30 dni od rozpoczęcia leczenia – u 5,45% pacjentów (1 badanie). Częstość hospitalizacji związanych z COVID-19 lub zgonu kształtowała się na zbliżonym poziomie: < 1% w okresie obserwacji 14 dni od rozpoczęcia leczenia (0,9% w 1 badaniu), jak i do 30 dni od pierwszego dodatniego testu (0,8% w 1 badaniu).

Zgon. W trzech badaniach nie odnotowano żadnego zgonu, ogółem ani związanego z COVID-19, w okresie obserwacji 2 tygodni (1 badanie), jak i 30 dni (2 badania). W dwóch badaniach odnotowano 1 i 2 zgony w 30-dniowym okresie obserwacji, stanowiące odpowiednio 0,4% i 1,21% leczonych pacjentów.

Hospitalizacja. Odsetek hospitalizacji ogółem, oceniony w 3 badaniach, był zróżnicowany w poszczególnych kohortach – od < 1% w okresie 2 tygodni, jak i 30 dni obserwacji, do 4,24% w okresie 30 dni. W dwóch badaniach oszacowano częstość hospitalizacji związanych z COVID-19, która pozostawała na poziomie zbliżonym do ogólnego wskaźnika hospitalizacji – poniżej 1% w okresie obserwacji wynoszącym 2 tygodnie, jak i 30 dni. W dwóch badaniach oceniano zdarzenia hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii w okresie 30 dni – częstości zdarzeń wyniosły 0,3% i 0,4% pacjentów.

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Progresja do ciężkiego przebiegu COVID-19. W jednym badaniu, w okresie 30 dni od rozpoczęcia leczenia ciężki przebieg COVID-19 obserwowano u 1,2% (95% CI: 0,8%; 1,5%) leczonych pacjentów, przy czym u żadnego z nich nie doszło w tym okresie do zgonu.

Eliminacja wirusa SARS-CoV-2. W 3 badaniach mediana czasu do wyniku ujemnego kształtowała się w zakresie od 8 do 11 dni. W jednym badaniu 43,1% pacjentów zgłosiło ujemny wymaz do 10 dni (włącznie) od otrzymania pierwszego dodatniego wyniku testu.

Nawrót COVID-19. W dwóch badaniach oceniono hospitalizacje i/lub zgony po ukończeniu leczenia NIR+RIT, jako wskaźnik hospitalizacji i/lub śmiertelności związanej z nawrotami po leczeniu. Notowane zdarzenia tego typu były rzadkie (od 0 do < 1%). Częściej obserwowano nawrót objawów COVID-19 (2 badania), niemniej wyniki uzyskane w poszczególnych badaniach były zróżnicowane, odpowiednio do różnic w definicjach i metodyce oceny nawrotów. W badaniu, w którym zastosowano najbardziej rygorystyczną metodykę stwierdzenia nawrotu COVID-19 w okresie od 6 do 30 dnia od rozpoczęcia leczenia NIR+RIT nie odnotowano żadnego przypadku zgonu ani hospitalizacji, jak również wizyty na izbie przyjęć i hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii z powodu nawrotu COVID-19, a nawrót objawów choroby obserwowano u 0,8% leczonych. Żaden pacjent z nawrotem nie wymagał hospitalizacji; u wszystkich doszło do poprawy, bez stosowania innych leków przeciw COVID-19. W innym badaniu, oceniającym zdarzenia mogące świadczyć o nawrocie w okresie od 5 do 15 dnia od rozpoczęcia leczenia, hospitalizacje związane z COVID-19 lub wizyty na izbie przyjęć z powodu COVID-19 we wspomnianym przedziale czasu wystąpiły u 0,9% pacjentów; hospitalizacje związane z COVID-19 – u 0,11% pacjentów, a wizyty na izbie przyjęć z powodu COVID-19 – u 0,74% pacjentów; zmarło 2 hospitalizowanych pacjentów i w obu przypadkach za przyczynę zgonu uznano chorobę podstawową. W badaniu oceniającym wyłącznie nawrót objawów COVID-19, na podstawie kwestionariusza wypełnianego przez pacjentów, nawrót choroby, w okresie od ukończenia leczenia do 30 dni od rozpoczęcia leczenia zgłosiło 2,1% chorych.

Bezpieczeństwo

W dwóch dużych kohortach, obejmujących ponad 100 pacjentów z COVID-19, obciążonych wysokim ryzykiem ciężkiego przebiegu COVID-19 z uwagi na stany/choroby współistniejące, leczonych NIR+RIT w rzeczywistej praktyce klinicznej, co najmniej jedną reakcją lub zdarzeniem niepożądanym odnotowano w przypadku 16,20% (14 dni) oraz 49,2% (30 dni) pacjentów. W jednym badaniu raportowano odsetek pacjentów, u których wystąpiły co najmniej 2 AEs – 5,9% w okresie 30 dni. Częstość występowania ciężkich skutków ubocznych oceniono w jednym badaniu, na 1,22% w okresie 30 dni obserwacji.

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

W jednym badaniu leczenie NIR+RIT przedwcześnie przerwało ogółem 7,27% chorych – 4,27% z powodów medycznych, a 3,05% – decyzją własną. W pozostałych dwóch badaniach raportowano zdarzenia przerwania leczenia z powodu ADR lub AE – w jednym badaniu nie odnotowano takich przypadków; w drugim leczenie z powodu wystąpienia AE przerwało 2,1% pacjentów.

Do najczęściej raportowanych zdarzeń/reakcji niepożądanych stosowania NIR+RIT należały gorzki smak w ustach (12,66% w 1 badaniu), zaburzenia smaku (od 5,7% do 41,9% w 3 badaniach), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (9,7% w 1 badaniu), nudności (3,6% i 8,86%; 2 badania), biegunka (5,06% i 1,8% w 2 badaniach), a także uczucie pieczenia w podbrzuszu (3,8% w 1 badaniu). Rzadziej (< 2%) zgłaszano wysypkę, ból głowy, niedociśnienie tętnicze i bezsenność.

12 Dyskusja

Choroba COVID-19 jest wywoływana przez wirus RNA: SARS-CoV-2. Transmisja SARS-CoV-2 zachodzi głównie bezpośrednio między ludźmi, zwykle podczas bliskiego kontaktu, drogą kropelkową, ale prawdopodobnie także drogą powietrzną. Zakażeni ludzie są najbardziej zakaźni przeciętnie w ciągu pierwszych 7-10 dni od infekcji, gdy poziomy wirusowego RNA w materiale z górnych dróg oddechowych są największe, a cząsteczki wirusa zdolne do zakażenia najłatwiej wykrywalne. Nowsze dane dotyczące wariantu Omikron sugerują, że szczyt zakaźności przypada w jego przypadku trochę wcześniej, tj. 3 do 6 dni po wystąpieniu objawów. Klincycznie większość pacjentów z zakażeniem SARS-CoV-2 jest bezobjawowa lub z łagodną chorobą wymagającą leczenia ambulatoryjnego, a tylko u niewielkiej części rozwija się ciężka lub krytyczna postać COVID-19 wymagająca hospitalizacji lub leczenia na oddziale intensywnej terapii. Ciężki przebieg COVID-19 może wystąpić u zdrowych pacjentów w każdym wieku, jednak przeważnie występuje u osób z czynnikami ryzyka determinowanymi wiekiem lub obecnością chorób współistniejących.

Zapobieganie rozwojowi ciężkiej postaci COVID-19 stało się ważną kwestią społeczno-medyczną, szczególnie dla pacjentów z grup wysokiego ryzyka. Skuteczne działanie na rzecz zapobiegania progresji choroby może bowiem zmniejszyć zachorowalność i śmiertelność COVID-19, a także obciążenie systemu opieki zdrowotnej. Szczepienia uznawane są za wysoce skuteczny sposób ochrony przed ciężkim przebiegiem zakażenia SARS-CoV-2, jednakże niektóre osoby wciąż pozostają niezaszczepione, a określone grupy ryzyka mogą mieć zmniejszoną ochronę (np. pacjenci z obniżoną odpornością). Dodatkowo, zmniejszająca się z czasem skuteczność szczepionek oraz duża zmienność wirusa i powstawanie nowych jego wariantów, na które nie działają dostępne na rynku szczepionki może również prowadzić do przełomów infekcyjnych u osób zaszczepionych. Doustne leki przeciwwirusowe dają możliwość opanowania zakażenia SARS-CoV-2 bez konieczności hospitalizacji, odciążającej system opieki zdrowotnej. Stanowią więc część strategii dostosowania do długoterminowego współistnienia z SARS-CoV-2.

Jednym z takich leków jest Paxlovid – doustny lek przeciwwirusowy, który zawiera dwie substancje czynne: nirmatrelwir oraz rytonawir. Nirmatrelwir jest inhibitorem głównej proteazy (Mpro; określanej również jako 3CLpro lub nsp5) wirusa SARS-CoV-2, który poprzez zahamowanie jej działania uniemożliwia replikację wirusa. Z kolei rytonawir jest inhibitorem proteazy HIV1 i inhibitorem CYP3A. Zahamowanie działania CYP3A przez rytonawir spowalnia metabolizm nirmatrelwiru, a tym samym zapewnia jego zwiększone stężenie w osoczu.

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Celem niniejszego raportu była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Paxlovid (NIR+RIT) w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19.

Przeprowadzono przegląd systematyczny, w wyniku którego odnaleziono jedno wieloośrodkowe (prawie 350 ośrodków) i duże liczebnie (blisko 2250 chorych), wiarygodne badanie z randomizacją, podwójnym zaślepieniem i grupą placebo, oceniające skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania nirmatrelwiru z rytonawirem u dorosłych chorych objawowych, niezaszczepionych i niehospitalizowanych, z wysokim ryzykiem progresji do ciężkiej postaci COVID-19 – próbę *EPIC-HR*.

Odnotowano w nim, że biorąc pod uwagę pacjentów bez wyjściowego ani przewidywanego przyjmowania terapeutycznych mAb stosowanych w leczeniu COVID-19, podczas terapii NIR+RIT, rozpoczętej do 3 dnia od wystąpienia objawów choroby, ryzyko hospitalizacji z powodu COVID-19 lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny jest znamienne, o 90% niższe w porównaniu do grupy kontrolnej. Podobną, zmienną wartość redukcji ryzyka odnotowano także dla analizy tylko hospitalizacji z powodu COVID-19 (90% zmniejszenie), a dla oceny samych zgonów z jakiegokolwiek powodu redukcja ta była jeszcze większa i wyniosła 95%. Zbliżone wyniki dotyczą również analizy z uwzględnieniem leczenia rozpoczętego w ciągu ≤ 5 dni po wystąpieniu objawów (populacja mITT1) – ryzyko wystąpienia wspomnianych punktów końcowych było istotnie mniejsze o odpowiednio 88%, 88% i 96%. Z kolei analiza uwzględniająca chorych rozpoczynających leczenie NIR+RIT w ciągu 5 dni po wystąpieniu objawów, ale już bez względu na stosowanie mAb (populacja mITT2), czyli populacji zgodnej z populacją rejestracyjną, dowodzi, że ryzyko hospitalizacji z powodu COVID-19 lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny jest znamienne, o 87% mniejsze, podobnie jak ryzyko samej hospitalizacji związanej z COVID-19 czy zgonu bez względu na przyczynę, o odpowiednio 86% i 96%. Skuteczność leku Paxlovid była także podobna, bez względu na obecność przeciwciał przeciw COVID-19 oraz rodzaj czynników ryzyka czy liczbę współwystępujących czynników ryzyka. Dłuższa obserwacja (24 tygodnie) potwierdziła wnioski z populacji mITT1 odnośnie zgonów z jakiegokolwiek przyczyny.

Ponadto wykazano, że podczas trwania hospitalizacji u pacjentów otrzymujących nirmatrelwir i rytonawir ryzyko przyjęcia na oddział intensywnej terapii, jak i konieczności zastosowania tlenoterapii jest istotnie, odpowiednio o 95% i 83% mniejsze niż u chorych z grupy PBO. Także mediana czasu do osiągnięcia przez pacjentów trwałego złagodzenia objawów docelowych dla COVID-19 była istotnie, o 2 dni mniejsza dla grupy NIR+RIT, a do uzyskania trwałego ustąpienia takich objawów znamienne, o 3 dni mniejsza.

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Prezentowane wyniki dowodzą też, że analizowana interwencja skutecznie redukuje ciężkość objawów związanych z COVID-19 do 28 dnia obserwacji.

Leczenie nirmatrelwirem i rytonawirem było również związane z 10-krotnym zmniejszeniem miana wirusa SARS-CoV-2 w 5 dniu badania. Nie stwierdzono przy tym znamiennych różnic między NIR+RIT, a PBO w częstości występowania obecnego/trwającego nawrotu wirerii SARS-CoV-2, który odnotowano u około 2% pacjentów.

Profil bezpieczeństwa analizowanego leku był dobry. W ramach oceny AEs bez względu na ich związek z prowadzoną terapią odnotowano, że w grupie NIR+RIT+SoC istotnie rzadziej występują ciężkie zdarzenia niepożądane, AEs 3 lub 4 stopnia nasilenia, zdarzenia w 5 stopnia nasilenia oraz zakończenie leczenia lub podawania PBO z powodu AEs. Nie odnotowano istotnych różnic między grupami w ocenie AEs ogółem, a także redukcji dawki lub czasowego przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. W przypadku analizy zdarzeń niepożądanych związanych z prowadzonym leczeniem znamienne różnice na niekorzyść NIR+RIT+SoC stwierdzono w przypadku AEs tego rodzaju ogółem, które występowały w grupie interwencji dwa razy częściej niż w grupie kontrolnej. W większości przypadków poszczególnych TEAEs nie odnotowano znamiennych różnic między wyróżnionymi w badaniu *EPIC-HR* grupami. Istotnie częściej w grupie NIR+RIT+SoC występowała biegunka, zaburzenia układu nerwowego i zaburzenia smaku. Natomiast znamienne rzadziej podczas wspomnianej terapii w porównaniu do grupy kontrolnej odnotowano zakażenia i zarażenia ogółem, zaostrzenie COVID-19, zapalenie płuc związane z COVID-19 i zapalenie płuc. Jeśli chodzi o ciężkie TEAEs to różnice między grupami na korzyść terapii nirmatrelwirem i rytonawirem dotyczyły około 90% redukcji ryzyka występowania zapalenia płuc związanego z COVID-19 oraz zapalenie płuc (*pneumonia*).

Oprócz badania RCT, w wykonanym przeglądzie systematycznym uwzględniono również 19 badań obserwacyjnych, w których oceniono wyniki leczenia powyżej 100 pacjentów poddanych terapii lekiem Paxlovid w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. W tym 13 stanowiły badania, w których oceniano praktyczną efektywność terapii produktem Paxlovid w porównaniu do grupy kontrolnej – pacjentów nieotrzymujących leku Paxlovid (leczonych standardowo), a 6 było badaniami kohortowymi bez grupy kontrolnej lub z grupą kontrolną niespełniającą przyjętych kryteriów wyszukiwania (inną niż najlepsze leczenie standardowe, np. inny lek przeciwwirusowy), z których wyekstrahowano wyłącznie wyniki terapii NIR+RIT. We wspomnianych badaniach rzeczywistych populacjach pacjentów z COVID-19 byli reprezentowani chorzy ze zróżnicowanymi stanami i chorobami współistniejącymi zwiększającymi ryzyko ciężkiego przebiegu choroby, w tym w wieku 65 lat i powyżej, z otyłością, przewlekłymi chorobami płuc,

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

chorobami sercowo-naczyniowymi, cukrzycą, przewlekłą chorobą nerek, niedoborami odporności lub w stanie immunosupresji spowodowanym farmakoterapią, jak również pacjenci onkologiczni. Uwzględnione badania obserwacyjne przeprowadzono w populacjach pacjentów zakażonych wirusem SARS-CoV-2 w okresie dominacji wariantu Omikron, ze znacznym udziałem chorych zaszczepionych przeciwko COVID-19 – dzięki czemu stanowią istotne wsparcie i uzupełnienie wniosków z randomizowanego badania klinicznego *EPIC-HR*, przeprowadzonego w okresie dominacji wariantu Delta i poprzedzającym upowszechnienie szczepień.

Analizowane badania obserwacyjne z grupą kontrolną obejmowały duże (oceniające od kilkuset do kilkuset tysięcy pacjentów), wielośrodkowe analizy retrospektywne baz klinicznych, w których porównano preparat Paxlovid względem grup kontrolnych, gdzie nie stosowano leczenia przeciwwirusowego – w większości z tych badań grupy kontrolne były dopasowane. Wykazano w nich, że ryzyko wystąpienia jakiegokolwiek hospitalizacji lub zgonu bez względu na przyczynę było znamienne, prawie o 60% mniejsze podczas terapii NIR+RIT, natomiast ryzyko hospitalizacji lub zgonu z powodu COVID-19 o około 45% mniejsze. Podobnie było w ocenie hospitalizacji bez względu na przyczynę (znamienna redukcja ryzyka o 54%), hospitalizacji z powodu COVID-19 (o 54%) czy hospitalizacji z powodu ostrych zakażeń układu oddechowego (o 52%), jak i ponownej nieplanowanej hospitalizacji (o 63%). Także metaanaliza ryzyka wystąpienia zgonu dowiodła, że jest ono istotnie, o 84% mniejsze podczas terapii preparatem Paxlovid w porównaniu do grupy kontrolnej. Także ryzyko zgonu z powodu COVID-19, jak i podczas hospitalizacji było istotnie mniejsze u chorych z grupy NIR+RIT, odpowiednio o 65% i 75%. Odnosząc się do wyników badania *EPIC-HR* można zatem stwierdzić, że badania obserwacyjne z grupą kontrolną potwierdzają jego wnioski. Obserwowany w rzeczywistej populacji względne efekty stosowania NIR+RIT są nieco mniejsze niż uzyskane w warunkach badania klinicznego, niemniej obserwowana korzyść w stosunku do leczenia standardowego jest nadal wysoce istotna klinicznie (redukcja ryzyka hospitalizacji czy zgonów o około 55-80%, w stosunku do około 80-95% w badaniu z randomizacją). Co więcej w próbach tych odnotowano istotną redukcję (o 35%) ryzyka progresji choroby podczas hospitalizacji, którą zdefiniowano jako wystąpienie zgonu podczas hospitalizacji lub konieczności umieszczenia pacjenta na oddziale intensywnej terapii bądź zastosowania mechanicznej wentylacji. W badaniach obserwacyjnych z grupą kontrolną w populacji ogólnej nie stwierdzono natomiast, by stosowanie produktu Paxlovid wpływało na konieczność umieszczenia pacjenta na oddziale intensywnej terapii czy zastosowania mechanicznej wentylacji. Zauważono jednak, że zarówno objawy choroby (takie jak ogólnoustrojowe, sercowo-naczyniowe czy związane z układem nerwowym), a także powikłania COVID-19 (w tym zakażenie dolnych dróg oddechowych, jak i długoterminowe epilepsja i drgawki) występowały istotnie rzadziej podczas terapii NIR+RIT.

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Dane jednej z prób wskazują, że podczas terapii nirmatrelwirem i rytonawirem polekowe uszkodzenie wątroby kategorii 1 występował około 1,5 razy częściej niż w grupie kontrolnej, ale podkreślić przy tym trzeba, że nie odnotowano żadnego przypadku cięższych kategorii tego zdarzenia niepożądanego u pacjentów otrzymujących NIR+RIT.

Ponadto w dużych (od 111 do 5287 pacjentów) pojedynczych kohortach, potwierdzono niskie ryzyko hospitalizacji lub zgonu u chorych z wysokim ryzykiem progresji do ciężkiego przebiegu COVID-19 poddanych ocenianemu leczeniu NIR+RIT w rutynowej praktyce klinicznej – poniżej 1% do dwóch tygodni i ok. 5,5% do miesiąca od rozpoczęcia leczenia. Niskie było także ryzyko hospitalizacji związanych z COVID-19 lub zgonu – poniżej 1%, zarówno w okresie obserwacji 14, jak i 30 dni, podobnie jak częstość hospitalizacji związanej z COVID-19 i hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii. Wyniki te są spójne z notowanymi w badaniu klinicznym *EPIC-HR*, w którym częstość hospitalizacji z powodu COVID-19 lub zgonu, jak i wyłącznie hospitalizacji z powodu COVID-19, w okresie 28 dni w grupie leczonej NIR+RIT oceniono na 0,7–0,8%. W opisywanych kohortach częstość hospitalizacji bez względu na przyczynę była zróżnicowana w poszczególnych badaniach, od < 1% do 4,24% w okresie 30 dni. Zgony notowano sporadycznie, a progresję do ciężkiego przebiegu choroby obserwowano – u 1,2% chorych. Częstość objawowych nawrotów COVID-19 po ukończeniu leczenia NIR+RIT oceniono na 0,8–2,1%, a przypadki hospitalizacji w wyniku nawrotu choroby były bardzo rzadkie (< 1%; w badaniu o najbardziej wiarygodnej metodyce oceny nawrotów nie odnotowano żadnych hospitalizacji ani zgonów związanych z nawrotem). Profil obserwowanych działań niepożądanych był spójny z oczekiwanym na podstawie charakterystyki produktu Paxlovid – do najczęściej zgłaszanych należały zaburzenia smaku i dolegliwości żołądkowo-jelitowe.

Wyniki prezentowanego przeglądu systematycznego, wskazujące na istotne korzyści z terapii NIR+RIT w docelowej populacji pacjentów, wykazane w badaniu klinicznym z randomizacją i poparte licznymi badaniami obserwacyjnymi, przeprowadzonymi w okresach dominacji wariantu Omikron SARS-COV-2 i dostępności szczepień, są spójne z wnioskami z innych, opublikowanych przeglądów systematycznych. Autorzy opublikowanych metaanaliz, jak również przeglądów z syntezą narracyjną, wskazują na istotne korzyści kliniczne ze stosowania NIR+RIT, w porównaniu z SoC, w postaci zmniejszenia ryzyka zgonu, a także ryzyka hospitalizacji lub zgonu leczonych pacjentów, przy korzystnym profilu bezpieczeństwa. Obserwowane wyniki wskazują, że upowszechnienie, dzięki wnioskowanej refundacji aptecznej, ambulatoryjnej terapii lekiem Paxlovid, polskim pacjentom obciążonym wysokim ryzykiem progresji do ciężkiego przebiegu COVID-19, może zmniejszyć obciążenie systemu opieki zdrowotnej spowodowane tą chorobą.

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

13 Ograniczenia

Ograniczenia analizy

- Odnaleziono jedno badanie z randomizacją *EPIC-HR*, które spełniło kryteria włączenia do przeglądu systematycznego, była to jednak wiarygodna próba kliniczna o wystarczającym okresie obserwacji (do 34 dni od pojawienia się objawów COVID-19), odpowiednio reprezentatywna i liczna – badanie przeprowadzone zostało w ponad 340 ośrodkach z całego świata na próbie blisko 2250 pacjentów; próba była podwójnie zaślepią i uzyskała wysoką ocenę jakości metodologicznej zarówno w analizie za pomocą skali Jadad, jak i przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration;
- W odniesieniu do badań obserwacyjnych, w których dokonano oceny skuteczności lub bezpieczeństwa terapii NIR+RIT przeprowadzonej w rzeczywistej praktyce klinicznej, dopuszczono włączenie do przeglądu systematycznego publikacji, w których nie określono w sposób precyzyjny ocenianej interwencji – w odniesieniu do dawkowania leków, momentu rozpoczęcia leczenia oraz czasu trwania terapii. Z uwagi na charakter tych badań (ocena leczenia stosowanego w rutynowej praktyce) za uzasadnione uznano założenie, że – bez względu na stopień szczegółowości opisów zawartych w publikacjach – terapie lekiem Paxlovid prowadzono zgodnie z zaleceniami producenta i rejestracją leku.
- W kryteriach włączenia do przeglądu systematycznego nie precyzowano współwystępujących czynników ryzyka progresji do ciężkiej postaci COVID-19, które mogły być nieco odmiennie definiowane w poszczególnych badaniach, zgodnie z lokalnymi wytycznymi, należy jednak podkreślić, że w badaniu *EPIC-HR* wykazano istotną statystycznie i podobną skuteczność leku Paxlovid bez względu na rodzaj czynników ryzyka czy liczbę współwystępujących czynników ryzyka.

Ograniczenia odnalezionych badań

Ograniczenia badania RCT (*EPIC-HR*):

- W publikacji *Hammond 2022*, opisującej badanie *EPIC-HR* nie przedstawiono informacji na temat oceny jakości życia pacjentów; nie odnaleziono także żadnych doniesień konferencyjnych prezentujących dane z tego zakresu.

- Część danych z badania *EPIC-HR* zostało opisanych tylko w doniesieniach konferencyjnych oraz prezentacji i plakacie do nich – [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
- Autorzy ocenę ryzyka hospitalizacji z powodu COVID-19 lub zgonu w badaniu *EPIC-HR* przeprowadzili w różnie definiowanych populacjach (mITT, mITT1, mITT2) wyróżnionych ze względu na czas rozpoczęcia leczenia od wystąpienia objawów (≤ 3 dni lub ≤ 5 dni) oraz przyjmowanie w momencie randomizacji lub spodziewanie się przyjmowania terapeutycznych przeciwciał monoklonalnych w leczeniu COVID-19 (6,2% populacji), niemniej te analizy zostały zaplanowane w protokole badania i określone jako ocena głównego punktu końcowego, drugorzędowego kluczowego punktu końcowego i drugorzędowego punktu końcowego, a ocenę statystyczną przeprowadzano sekwencyjnie. Ponadto największa populacja poddana ocenie (mITT2), odpowiadająca 99% populacji włączonej do badania, jest najbardziej reprezentatywna, gdyż jest zgodna z populacją rejestracyjną;
- Do badania *EPIC-HR* nie włączano chorych z wywiadem w kierunku wcześniejszego zakażenia SARS-CoV-2 lub szczepienia przeciw SARS-CoV-2, niemniej ostatecznie wyjściowo seropozytywność stwierdzono u 1068/2085 (51,2%) chorych (obecność przeciwciał przeciw białku S wirusa [obecnych po przechorowaniu lub szczepieniu] lub N [obecność po przechorowaniu]). Co ważne odnotowane wyniki wskazywały na spójną i znamienne, o około 88% redukcję ryzyka hospitalizacji z powodu COVID-19 lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w okresie 28 dni dla porównania NIR+RIT vs PBO, zarówno u osób serododatnich (RR = 0,12 [95% CI: 0,02; 0,97]), jak i seronegatywnych (RR = 0,13 [95% CI: 0,06; 0,27]);
- Z udziału w próbie *EPIC-HR* wykluczało pacjentów hospitalizowanych z powodu COVID-19 lub u których przewidywano ją w okresie 48 godzin po randomizacji, co pozwoliło ocenić wpływ leczenia na ryzyko progresji choroby i hospitalizacji z powodu COVID-19, wskazanie rejestracyjne dotyczy pacjentów nie wymagających tlenoterapii, co umożliwia kontynuację leczenia lub nawet jego rozpoczęcie także u chorych hospitalizowanych (zgodnie z zapisem ChPL: „Zaleca się ukończenie pełnego 5-dniowego cyklu leczenia, nawet jeśli pacjent wymaga hospitalizacji z powodu ciężkiego lub bardzo ciężkiego przebiegu COVID-19 po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Paxlovid”). Należy ponadto zaznaczyć, że składany wniosek dotyczy refundacji aptecznej, zatem rozpoczęcie leczenia następuje u chorych niehospitalizowanych, podobnie jak w badaniu *EPIC-HR*.

Ograniczenia badań obserwacyjnych:

- W retrospektywnych badaniach obserwacyjnych prowadzonych na podstawie danych z rejestrów lub szpitalnych kart pacjenta ograniczeniem może być niepełna dokumentacja, brakujące dane czy raportowanie różnych parametrów klinicznych. Ograniczenia takich badań mogą stanowić również błędne lub niepełne rozpoznania i niezmierzone czynniki zakłócające, takie jak przestrzeganie zaleceń lekarskich czy ukończenie schematów leczenia – w części (8/13; 62%) badań obserwacyjnych z grupą kontrolną była ona dopasowana do grupy NIR+RIT, co zapewniło, że czynniki różnicujące analizowane grupy były w pewnym stopniu kontrolowane – do tego celu wykorzystano w większości prób metodę *propensity score matching* lub *inverse probability-weighted models*.
- Włączone badania obserwacyjne w większości mogły obejmować wyniki leczenia pacjentów, którzy nie stosowali się w pełni do zaleceń prowadzenia terapii, a nawet nie rozpoczęli zalecanej terapii ocenianym lekiem – sytuacja taka może prowadzić do niedoszacowania rzeczywistej skuteczności ocenianego leku, jest to zatem ograniczenie działające w kierunku konserwatywnym.
- W opisie żadnego z badań obserwacyjnych nie podano informacji o standardowym leczeniu otrzymywanym przez pacjentów poza terapią NIR+RIT.
- Ograniczeniem części badań obserwacyjnych z grupą kontrolną była mała liczebność populacji niektórych z nich w porównaniu z dużymi badaniami, liczącymi nawet od kilka po kilkaset tysięcy pacjentów w grupie NIR+RIT: w próbach *Gentry 2023*, *Hashash 2022* i *Park 2022* uwzględniono mniej niż 1000 chorych leczonych analizowaną terapią – niemniej jednak, najważniejsze wyniki były obecne w dużych badaniach, a przeprowadzone metaanalizy danych pozwalały uwzględnić również efekt mniejszych prób w ogólnej ocenie skuteczności praktycznej NIR+RIT.
- Interpretacja wyników uzyskanych w pojedynczych kohortach pacjentów leczonych NIR+RIT, bez właściwej grupy kontrolnej otrzymujących leczenie standardowe, jest utrudniona – interpretując podawane wskaźniki należy mieć na uwadze wpływ, jaki na wyniki może mogą wywierać lokalne warunki leczenia (kraj, region, rodzaj ośrodka), demograficzno-kliniczna charakterystyka pacjentów oraz metoda oceny i definicja punktów końcowych.
- Metodyka większości uwzględnionych badań bez grupy kontrolnej lub bez właściwej grupy kontrolnej, w których szacowano częstości nawrotów, nie dawała możliwości odróżnienia rzeczywistych nawrotów COVID-19 od przypadków nieskuteczności leczenia zakażenia pierwotnego. Najbardziej wiarygodne wydają się w tym zakresie wyniki badania *Ranganath 2022*, w którym

ocenę nawrotów przeprowadzono u pacjentów, u których uprzednio doszło do poprawy w zakresie większości lub wszystkich objawów w trakcie leczenia NIR+RIT, przy braku alternatywnego wyjaśnienia nawrotu objawów; nawrót nie mógł zostać stwierdzony, w przypadku nieukończenia przez pacjenta 5-dniowej terapii NIR+RIT ani w przypadku długotrwałego utrzymywania się objawów, wskazujących na zjawisko „*long COVID*”. Niemniej, niezależnie od przyjmowanej metodyki i definicji, obserwowana częstość nawrotów po leczeniu NIR+RIT była niewielka, a odsetek hospitalizacji po ukończonym leczeniu nie przekraczał 1%.

- W każdym z 3 badań obserwacyjnych bez właściwej grupy kontrolnej, w których oceniono bezpieczeństwo terapii lekiem Paxlovid w rzeczywistej praktyce klinicznej, przyjęto odmienną metodykę oceny, okres obserwacji i definicję raportowanych zdarzeń – z czego prawdopodobnie wynika znaczna różnica pomiędzy oszacowanym w 2 badaniach odsetkiem chorych, u których obserwowano co najmniej 1 niepożądaną reakcję lub zdarzenie (16,20% i 49,2%). Niemniej uzyskane wyniki są spójne co do profilu obserwowanych zdarzeń/reakcji – które najczęściej stanowiły zaburzenia smaku i dolegliwości żołądkowo-jelitowe.

14 Wnioski końcowe

Zapobieganie progresji choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 jest ważną kwestią społeczno-medyczną, szczególnie u pacjentów z grup wysokiego ryzyka, u których z powodu wieku lub schorzeń współistniejących występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19. Skuteczne działania na rzecz zapobiegania progresji choroby może bowiem zmniejszyć chorobowość i śmiertelność z powodu COVID-19, a także obciążenie systemu opieki zdrowotnej. Obecnie u większości pacjentów zakażenie SARS-CoV-2 przebiega bezobjawowo lub z łagodnymi objawami kontrolowanymi ambulatoryjnie, ale u niewielkiego odsetka rozwija się ciężka lub krytyczna postać COVID-19 wymagająca hospitalizacji lub leczenia na oddziale intensywnej terapii wraz z tlenoterapią i mechanicznym wspomaganie oddychania. Ciężki przebieg COVID-19 może wystąpić u zdrowych pacjentów w każdym wieku, jednak przeważnie występuje u osób z czynnikami ryzyka związanymi z wiekiem lub chorobami współistniejącymi.

Paxlovid jest doustnym lekiem przeciwwirusowym, który zawiera dwie substancje czynne: nirmatrelwir oraz rytonawir. Nirmatrelwir jest inhibitorem głównej proteazy wirusa SARS-CoV-2, który poprzez zahamowanie jej działania uniemożliwia replikację wirusa. Z kolei rytonawir jest inhibitorem proteazy HIV1 i inhibitorem CYP3A. Zahamowanie działania CYP3A przez rytonawir spowalnia metabolizm nirmatrelwiru, a tym samym zapewnia jego zwiększone stężenie w osoczu.

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano jedno duże międzynarodowe, wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, podwójnie zaślepione, oceniające skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo terapii preparatem Paxlovid w porównaniu do wyłącznie standardowej opieki medycznej (+ placebo), a także 19 dużych badań obserwacyjnych, odzwierciedlających efektywność leczenia preparatem Paxlovid w rzeczywistej praktyce klinicznej – w tym w populacjach chorych zakażonych wariantem Omikron wirusa SARS-CoV-2, mieszanych pod względem statusu zaszczepienia. Zgromadzone dowody naukowe zgodnie wskazują na istotne statystycznie i klinicznie zmniejszenie ryzyka hospitalizacji pacjenta z COVID-19 lub jego zgonu w wyniku krótkotrwałej (5 dni), ambulatoryjnej terapii lekiem Paxlovid, przy zachowaniu korzystnego profilu bezpieczeństwa. Skuteczność leku Paxlovid była podobna w wyróżnionych podgrupach pacjentów – bez względu na obecność przeciwciał przeciw COVID-19 oraz rodzaj czynników ryzyka czy liczbę współwystępujących czynników ryzyka ciężkiego przebiegu choroby.

Udostępnienie, poprzez refundację apteczną, ambulatoryjnej terapii lekiem Paxlovid, może zatem stanowić odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę leczenia objawowych chorych z dużym ryzykiem progresji

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

COVID-19 do ciężkiej postaci choroby, zmniejszając ryzyko hospitalizacji lub konieczności stosowania tlenoterapii, w konsekwencji zmniejszając obciążenie służby zdrowia i zwiększając prawdopodobieństwo przeżycia pacjenta.

15 Załączniki

15.1 Opis skal wykorzystanych w raporcie

15.1.1 Narzędzie Cochrane Risk of Bias 2 (ROB2)

Narzędzie ROB 2 Cochrane Collaboration służy do oceny ryzyka błędu systematycznego (*bias*) dla określonych punktów końcowych badania. Ryzyko to określane jest na podstawie uchybień metodologicznych próby w zakresie 5 domen: procesu randomizacji, odstępstw od zaplanowanych interwencji, brakujących danych dla punktu końcowego, pomiaru punktu końcowego i selekcji raportowanego wyniku. Dla każdej domeny określona jest seria pytań sygnalizujących (z ang. *signalling questions*), a udzielone przez badacza odpowiedzi mają wskazywać na ocenę ryzyka błędu systematycznego w ramach danej domeny dla danego punktu końcowego na niskie, pośrednie lub wysokie. Autorzy skali zaproponowali również algorytm oceny ryzyka błędu na podstawie udzielonych odpowiedzi, lecz ostateczną decyzję co do oceny pozostawiono badaczowi. W ramach narzędzia ROB 2 określa się również ogólne ryzyko błędu systematycznego dla danego punktu końcowego, które nie może być niższe niż najwyższa spośród ocen ryzyka błędu dla poszczególnych domen dla tego punktu końcowego (Sterne 2019, Higgins 2022).

Tabela 55. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB2.

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
Domena 1. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji	
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu rekrutacji i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami wskazywały na istnienie problemu z procesem randomizacji?	tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
Domena 2. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji	
2.1a [^] . Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
2.2a. Czy osoby opiekujące się chorymi i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
(Jeśli T/PT/BI w 2.1a. lub 2.2a.)	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie
2.3a. Czy z powodu kontekstu badania zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji?	tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji/
(Jeśli T/PT w 2.3a.)	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie
2.4a. Czy zaistniałe odstępstwa mogły z dużym prawdopodobieństwem wpłynąć na wynik?	tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
(Jeśli T/PT/BI w 2.4a.) 2.5a. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
2.6a. Czy do oszacowania efektu przydzielenia do interwencji użyto odpowiedniej metody analitycznej?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli N/PN/BI w 2.6a.) 2.7a. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
2.1b ⁸ . Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
2.2b. Czy osoby opiekujące się chorymi i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli dotyczy) 2.3b. Czy stosowanie istotnych interwencji nieuwzględnionych w protokole badania było zbalansowane między badanymi grupami?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli dotyczy) 2.4b. Czy występowały niepowodzenia związane z zastosowaniem interwencji, które mogły wpłynąć na wynik?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli dotyczy) 2.5b. Czy występowały problemy ze stosowaniem się pacjentów do przydzielonych interwencji i czy mogło to wpłynąć na wynik?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli N/PN/BI w 2.3b. lub T/PT/BI w 2.4b. lub 2.5b.) 2.6b. Czy do oszacowania efektu stosowania interwencji użyto odpowiedniej metody analitycznej?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
Domena 3. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego	
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli N/PN/BI w 3.1.) 3.2. Czy istniały dowody, że brakujące dane nie spowodowały zmiany wyniku?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie
(Jeśli N/PN w 3.2.) 3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł wynikać z prawdziwej wartości jego wyniku?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli T/PT/BI w 3.3.) 3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego wynikał z prawdziwej wartości jego wyniku?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
Domena 4. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego	
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?	<u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli N/PN/BI w 4.1. i 4.2.) 4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie</u> <u>tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
(Jeśli T/PT/BI w 4.3.) 4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpływać na ocenę punktu końcowego?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
(Jeśli T/PT/BI w 4.4.) 4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpływać na ocenę punktu końcowego?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
Domena 5. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku	
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem, który został ostatecznie uzgodniony przed odświeżeniem danych do analizy?	<u>tak/prawdopodobnie tak</u> /prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
5.2. Czy dany wynik był prawdopodobnie wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu zastosowanych odpowiednich metod pomiaru w obrębie domeny danego punktu końcowego?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
5.3. Czy dany wynik był prawdopodobnie wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu zastosowanych analiz uzyskanych danych?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
BI – brak informacji, N -nie, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak. Podkreślone odpowiedzi wskazują na niskie ryzyko błędu systematycznego.	
^ pytania 2.1a.-2.7a. odnoszą się do punktów końcowych, dla których oceniano ryzyko błędu systematycznego dla efektu przydzielenia pacjentów do danej interwencji;	
& pytania 2.1b.-2.6b. odnoszą się do punktów końcowych, dla których oceniano ryzyko błędu systematycznego dla efektu stosowania danej interwencji u pacjentów.	

Proponowane przez autorów skali algorytmy określania ryzyka błędu systematycznego dla poszczególnych domen przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 56. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące			Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
1.1.	1.2.	1.3.	
T/PT/BI	T/PT	BI/N/PN	Niskie
T/PT	T/PT	T/PT	Pośrednie
N/PN/BI	T/PT	T/PT	Pośrednie
Dowolna	BI	N/PN/BI	Pośrednie
Dowolna	BI	T/PT	Wysokie
Dowolna	N/PN	Dowolna	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 57. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu przydzielenia do interwencji w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące					Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
Część pierwsza: pytania 2.1a.-2.5a.					
2.1a.	2.2a.	2.3a.	2.4a.	2.5a.	-
Obydwie N/PN		ND	ND	ND	Niskie

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące				Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
Co najmniej jedna T/PT/BI	N/PN	ND	ND	Niskie
Co najmniej jedna T/PT/BI	BI	ND	ND	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT	ND	ND	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT	T/PT/BI	ND	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT	T/PT/BI	N/PN/BI	Wysokie
Część druga: pytania 2.6a.-2.7a.				
2.6a.		2.7a.		-
T/PT		ND		Niskie
N/PN/BI		N/PN		Pośrednie
N/PN/BI		T/PT/BI		Wysokie
Ostateczna ocena				
Ocena w części pierwszej		Ocena w części drugiej		-
Niskie		Niskie		Niskie
Pośrednie w co najmniej jednej części, ale w żadnej wysokiej				Pośrednie
		Wysokie w którejkolwiek części		Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 58. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu stosowania interwencji w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące						Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
2.1b.	2.2b.	2.3b.	2.4b.	2.5b.	2.6b.	
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	N/PN/ND	ND	Niskie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT/ND	N/PN/ND	N/PN/ND	ND	Niskie
N/PN	N/PN	ND	T/PT/BI	N/PN/ND	T/PT	Pośrednie
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	T/PT/BI	T/PT	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT/ND	T/PT/BI	N/PN/ND	T/PT	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT/ND	N/PN/ND	T/PT/BI	T/PT	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI		N/PN/BI	Dowolna		T/PT	Pośrednie
N/PN	N/PN	ND	T/PT/BI	N/PN/ND	N/PN/BI	Wysokie
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	T/PT/BI	N/PN/BI	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT/ND	T/PT/BI	N/PN/ND	N/PN/BI	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT/ND	N/PN/ND	T/PT/BI	N/PN/BI	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI		N/PN/BI	Dowolna		N/PN/BI	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Tabela 59. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące				Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
3.1.	3.2.	3.3.	3.4.	
T/PT	ND	ND	ND	Niskie
N/PN/BI	T/PT	ND	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	N/PN	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	N/PN	Pośrednie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	T/PT/BI	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 60. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące					Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
4.1.	4.2.	4.3.	4.4.	4.5.	
N/PN/BI	N/PN	N/PN	ND	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	N/PN	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	T/PT/BI	N/PN	Pośrednie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	T/PT/BI	T/PT/BI	Wysokie
N/PN/BI	BI	N/PN	ND	ND	Pośrednie
N/PN/BI	BI	T/PT/BI	N/PN	ND	Pośrednie
N/PN/BI	BI	T/PT/BI	T/PT/BI	N/PN	Pośrednie
N/PN/BI	BI	T/PT/BI	T/PT/BI	T/PT/BI	Wysokie
T/PT	Dowolna	Dowolna	Dowolna	Dowolna	Wysokie
Dowolna	T/PT	Dowolna	Dowolna	Dowolna	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 61. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące			Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
5.1.	5.2.	5.3.	
T/PT	N/PN	N/PN	Niskie
N/PN/BI	N/PN	N/PN	Pośrednie
Dowolna	N/PN	BI	Pośrednie
Dowolna	BI	N/PN	Pośrednie
Dowolna	BI	BI	Pośrednie
Dowolna	Co najmniej jedna T/PT		Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

15.1.2 Skala Jadad

Skala Jadad służy do niezależnego oceniania jakości klinicznych badań eksperymentalnych (badań z randomizacją). Ocenie podlega proces randomizacji, zaślepienia oraz opis utraty chorych w trakcie badania. Oceniane badanie może otrzymać od 0 (niska jakość) do 5 (najwyższa jakość) punktów (*Jadad 1996*). Sposób oceny badania według skali Jadad zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 62. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
<ul style="list-style-type: none"> • Czy badanie opisano jako randomizowane? • Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie? • Czy zamieszczono opis wykluczeń z badania?[^]
Dodatkowe punkty można przyznać, gdy:
<ul style="list-style-type: none"> • W publikacji opisano sposób randomizacji i jest on prawidłowy. • W publikacji opisano sposób zaślepienia i jest on prawidłowy.
Punkty można odjąć, gdy:
<ul style="list-style-type: none"> • Opisano sposób randomizacji, lecz jest on nieprawidłowy. • Opisano sposób zaślepienia, lecz jest on nieprawidłowy.

[^] aby przyznać punkt za odpowiedź „tak”, w publikacji musi być podany opis liczby wykluczeń w każdej z grup wraz z podaniem przyczyn.

15.1.3 Skala NICE

Skala NICE służy do oceny badań bez grupy kontrolnej (ang. Quality assessment for case series). Ocena polega na odpowiedzeniu na 8 pytań (tabela poniżej), punktowanych 1 za odpowiedź twierdzącą, 0 za odpowiedź przeczącą. Większa liczba uzyskanych punktów świadczy o lepszej jakości badania (*NICE 2015*).

Tabela 63. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
<ol style="list-style-type: none"> 1. Czy badanie było wieloośrodkowe? 2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony? 3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane? 4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych? 5. Czy badanie było prospektywne? 6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny? 7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania? 8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

15.1.4 Skala NOS

Skala NOS (ang. *Newcastle-Ottawa Scale*) służy do oceny wiarygodności badań obserwacyjnych, oddzielnie dla badań kohortowych i badań kliniczno-kontrolnych. Obie wersje zawierają po 4 pytania dotyczące doboru pacjentów do badania (za każde pytanie można przyznać po 1 gwiazdce w przypadku wyboru konkretnej odpowiedzi, patrz tabele poniżej) oraz 1 pytanie dotyczące czynników zakłócających (możliwe przyznanie do 2 gwiazdek). Skala NOS dla badań kohortowych zawiera dodatkowo 3 pytania dotyczące oceny efektów terapeutycznych, a dla badań kliniczno-kontrolnych 3 pytania o ekspozycję (za każde pytanie można przyznać po 1 gwiazdce) (*Wells 2015*). W tabelach poniżej zamieszczono wzory skali NOS (z zaznaczeniem odpowiedzi punktowanych gwiazdką).

Tabela 64. Skala NOS dla oceny badań kohortowych (za *Niewada 2011*).

Dobór pacjentów

1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik

- w sposób właściwy reprezentuje średni _____ (opisz) w populacji*
- w pewnym stopniu reprezentuje średni _____ w populacji*
- wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarki, ochotnicy
- brak opisu

2. Dobór pacjentów do grupy nie poddanej ekspozycji na badany czynnik

- dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji*
- dobrani w inny sposób
- brak opisu

3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?

- wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)*
- ustrukturyzowany wywiad*
- spontaniczne raportowanie
- brak opisu

4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania

- tak*
- nie

Czynniki zakłócające

1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?

- grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający)*
- grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających* (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Ocena efektów zdrowotnych

1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?

- tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby*
- łączenie rekordów (*rekord linkage*)*
- spontaniczne zgłoszenia pacjentów
- brak opisu

2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?

- tak (wybierz adekwatny czas obserwacji)*
- nie

3. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?

- tak*
- niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu- wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie → ___% (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania*
- odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < ___% (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraconych z badania
- nie podano

Tabela 65. Skala NOS dla oceny badań kliniczno-kontrolnych (za Niewada 2011).

Dobór pacjentów

1. Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane we właściwy sposób?

- tak, niezależna walidacja kryteriów włączenia (np. > 1 osoba/zapis w dokumentacji medycznej/proces uzyskiwania informacji lub odwołanie do źródła danych pierwotnych takich jak wyniki prześwietleń RTG, odwołanie do dokumentacji medycznej/szpitalnej)*
- tak, np. łączenie rekordów (*rekord linkage*) lub sposób bazujący na zgłoszeniach spontanicznych przez pacjentów
- brak opisu

2. Reprezentatywność grupy klinicznej

- seria kolejnych przypadków/reprezentatywna (w sposób oczywisty) seria przypadków*
- możliwy błąd selekcji pacjentów do badania/nieokreślona
- Dobór pacjentów do grupy kontrolnej
- pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej*
- pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka, co pacjenci w grupie badanej
- brak opisu

3. Jak zdefiniowano kryterium włączenia do grupy kontrolnej?

- brak choroby w wywiadzie*
- brak opisu

Czynniki zakłócające

1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?

- grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający)*
- grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających* (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)

Ekspozycja

1. Czy ekspozycję na badany czynnik oceniano w sposób obiektywny?

- wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)*
- ustrukturyzowany wywiad, z zaślepieniem przynależności respondenta do grupy*
- ustrukturyzowany wywiad, bez zaślepienia
- spontaniczne raportowanie/tylko dokumentacja medyczna
- brak opisu

2. Czy zastosowano tę samą metodą oceny ekspozycji w grupie klinicznej i kontrolnej?

- tak*
- nie

3. Odsetek pacjentów z brakiem informacji o ekspozycji na czynnik chorobotwórczy

- ten sam odsetek pacjentów w obu grupach*
- opis pacjentów z brakiem odpowiedzi
- różne odsetki w obu grupach lub brak opisu

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

15.1.5 Skala AMSTAR 2

Narzędzie AMSTAR 2 (Shea 2017) służy do oceny jakości metodologicznej przeglądów systematycznych (PS), do których włączono badania z randomizacją (RCT) i/lub badania bez randomizacji (nie-RCT). Po udzieleniu odpowiedzi na 16 pytań, ocena przeglądu systematycznego, wg autorów, mieści się w następującym zakresie poziomów wiarygodności (zakres ten można jednak rozbudować, w zależności od potrzeb):

- wysoka wiarygodność – przegląd systematyczny nie posiada lub posiada jedno niekluczowe/niekrytyczne ograniczenie (ang. *non-critical weaknesses*) i dostarcza dokładne i wyczerpujące podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu, odpowiadających postawionemu pytaniu badawczemu;
- umiarkowana wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera więcej niż jedno niekluczowe ograniczenie. Może dostarczać dokładne podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu. W przypadku wystąpienia wielu niekrytycznych ograniczeń należy rozważyć zdegradowanie poziomu wiarygodności przeglądu do niskiego;
- niska wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera jedno kluczowe ograniczenie (ang. *critical flaw*) z jednoczesnym występowaniem lub brakiem ograniczeń niekluczowych. Dostarczone przez PS podsumowanie wyników dostępnych dla danego problemu badawczego badań może nie być dokładne i wyczerpujące;
- krytycznie niska wiarygodność: PS zawiera więcej niż jedno krytyczne ograniczenie z jednoczesnym występowaniem lub brakiem niekluczowych ograniczeń. Nie należy polegać na wynikach takiego przeglądu.

Według autorów narzędzia AMSTAR 2, kluczowymi/krytycznymi pozycjami/ domenami poddawany mi ocenie w przeglądzie systematycznym są:

- rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzania przeglądu (pyt. 2),
- odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych (pyt. 4),
- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu czytanych w pełnym tekście (pyt. 7),
- ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) każdego z włączonych badań (pyt. 9),
- poprawność zastosowanej metodyki metaanalizy (pyt. 11),

- o rozważenie wpływu ryzyka wystąpienia błędów systematycznych przy interpretacji wyników przeglądu (pyt. 13),
- o ocena ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i jego wpływu na wynik metaanalizy (pyt. 15).

Wymienione powyżej domeny w pewnych okolicznościach nie są uznawane za kluczowe. Przykładowo, w przeglądzie, na który składają się wyłącznie wysokiej jakości badania RCT, ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (pyt. 9, 13) nie jest uznana za pozycję krytyczną. Podobnie w sytuacji, kiedy autorzy przeglądu włączają do metaanalizy wyniki pracy powszechnie uznanych środowisk naukowych (np. *Cancer Cooperative Trials Groups*), następujące pozycje mogą nie być rozważane jako kluczowe: poprawność przeprowadzenia wyszukiwania literatury (pyt. 4), lista wykluczonych badań z przeglądu (pyt. 7) oraz ryzyko wystąpienia błędu publikacji (pyt. 15).

Jeśli metaanaliza nie została wykonana, wówczas ocena poprawności metody przeprowadzonej metaanalizy nie jest zasadna (pyt. 11). Istotne jest wówczas, aby osoba oceniająca przegląd zwróciła szczególną uwagę na ocenę wystąpienia ryzyka błędu publikacji podczas selekcji badań do przeglądu, których wyniki autorzy PS podkreślili w podsumowaniu.

Jeśli PS dotyczy oceny zdarzeń niepożądanych, krytyczną domeną będzie również domena uzasadniająca rodzaj włączanych badań do PS (pyt. 3), ponieważ w takim przypadku niewłączanie badań nie-RCT z powodu nieprawidłowej metodyki (włączanie wyłącznie badań RCT) będzie stanowiło kluczowe ograniczenie, podobnie jak brak próby wytłumaczenia dużej heterogeniczności badań włączonych do przeglądu (pyt. 14).

Autorzy narzędzia AMSTAR 2 podkreślają, że stworzona przez nich lista domen jest sugerowaną, ale może być modyfikowana przez osobę oceniającą przegląd, jeśli zostanie to uznane za stosowne.

Poniższa tabela przedstawia 16 pytań, na jakie osoba oceniająca przegląd powinna rozważyć odpowiedzi. Na każde z pytań istnieje możliwość udzielenia odpowiedzi „tak” lub „nie”, dodatkowo niektóre z nich uwzględniają częściowo pozytywną odpowiedź (z ang. „*partial yes*”). Obok każdego pytania znajdują się jego składowe, których spełnienie przez przegląd warunkuje, jaką odpowiedź należy przydzielić. W przypadku niespełnienia składowych dla odpowiedzi pozytywnej lub częściowo pozytywnej, należy przydzielić odpowiedź „nie”.

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Tabela 66. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (Shea 2017).

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
1.	Czy pytanie/a badawcze i kryteria włączenia do przeglądu uwzględniły komponenty PICO? <i>Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?</i>	–	<ul style="list-style-type: none"> • populacja • interwencja • komparator • punkty końcowe ramy czasowe okresu obserwacji (opcjonalnie, zalecane)
2.	Czy w raporcie wyraźnie stwierdzono, że metodyka przeglądu została ustalona przed jego przeprowadzeniem, oraz czy zawiera uzasadnienie dla wszystkich istotnych modyfikacji protokołu? <i>Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?</i>	Autorzy oświadczają, że posiadają pisemny protokół (lub wytyczne, <i>guide</i>), który zawiera wszystkie poniższe: pytanie, na jakie przegląd ma odpowiedzieć strategia wyszukiwania kryteria włączenia i wykluczenia ocena ryzyka błędu systematycznego	Składowe dla <i>partial yes</i> oraz: protokół jest zarejestrowany i zawiera: plan metaanalizy/syntezy wyników, jeśli będzie wykonana plan badania przyczyn heterogeniczności uzasadnienie każdej modyfikacji zapisu protokołu
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadnili wybór rodzaju badań, które spełniają kryteria włączenia do przeglądu? <i>Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?</i>	–	W przeglądzie uwzględniono <u>jedno</u> z poniższych: uzasadnienie włączenia wyłącznie badań RCT uzasadnienie włączenia wyłącznie badań nie-RCT uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT
4.	Czy autorzy przeglądu zastosowali wyczerpującą strategię wyszukiwania? <i>Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?</i>	Spełnione wszystkie z poniższych: przeszukano ≥ 2 bazy danych (odpowiednie dla pytania badawczego) podano słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania w przypadku zastosowania restrykcji (np. językowe) przedstawiono uzasadnienie takiego postępowania	Zawiera składowe z <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych: przeszukano referencje / bibliografię włączonych badań przeszukano rejestry badań klinicznych konsultowano lub włączono opinie ekspertów z danej dziedziny gdzie zasadne, przeszukano szarą literaturę† wyszukiwanie przeprowadzono w okresie ≤ 24 mies. do zakończenia tworzenia przeglądu
5.	Czy selekcja badań włączonych do przeglądu wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? <i>Did the review authors perform study selection in duplicate?</i>	–	Spełniona jedna z poniższych: ≥ 2 osoby dokonały niezależnie selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
			2 osoby dokonały selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali dobrą zgodność ($\geq 80\% \ddagger$), pozostała część rozpatrywanych badań została wybrana przez jedną osobę
6.	Czy ekstrakcja danych wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? <i>Did the review authors perform data extraction in duplicate?</i>	–	Spełniona jedna z poniższych: ≥ 2 osoby wykonały ekstrakcję danych i uzyskały konsensus w przypadku wystąpienia różnic 1 osoba wykonała ekstrakcję danych, druga osoba sprawdziła zgodność dokonując ekstrakcji z próby badań, uzyskano wysoką zgodność, wsp. Kappa $\geq 0,80\% \ddagger$
7.	Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych z przeglądu wraz z przyczynami? <i>Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?</i>	przedstawiono listę wszystkich badań analizowanych w pełnym tekście i wykluczonych z przeglądu	uzasadniono wykluczenie z przeglądu każdego z analizowanych badań
8.	Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo? <i>Did the review authors describe the included studies in adequate detail?</i>	Opisano wszystkie z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> • populacja • interwencja • komparatory • punkty końcowe metodykę badań (<i>studies design</i>)	Opisano wszystkie dla <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych [^] : szczegółowo populację szczegółowo interwencję i komparator (uwzględniając dawki, gdzie zasadne) warunki, w jakich przeprowadzono badania (<i>study's setting</i>) ramy czasowe okresu obserwacji
9.	Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (RoB) we wszystkich włączonych do przeglądu badaniach? <i>Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?</i>	RCTs	
		Ocena RoB wynikającego z: nieukrytej alokacji chorych do grup (<i>unconcealed allocation</i>) oraz braku zaślepienia pacjentów i personelu w czasie oceny wyników leczenia (niewymagane dla obiektywnych punktów końcowych, jak np. ocena całkowitej śmiertelności)	Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z: nieprawidłowej techniki randomizacji oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych
		nie-RCT	
		Ocena RoB wynikającego z: obecności czynników zakłócających oraz błędu systematycznego doboru próby (<i>selection bias</i>)	Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z: metod stosowanych do pomiaru ekspozycji i/lub leczenia oraz punktów końcowych oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych
10.	Czy autorzy przeglądu podali informacje o źródłach finansowania badań włączonych do PS?	–	podano informacje o źródłach finansowania każdego z badań lub podano

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
	<i>Did the review authors report on the sources of Funding for individual studies included in the review?</i>		informację o braku takich danych w poszczególnych badaniach
			RCTs
		–	Spełnione wszystkie z poniższych: przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi zbadano przyczyny heterogeniczności
			nie-RCT
11.	Jeśli przeprowadzenie metaanalizy jest uzasadnione, to czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią metodę syntezy wyników? <i>If meta-analysis was justified did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?</i>	–	Spełnione wszystkie z poniższych: przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi dokonano syntezy wyników z nie-RCT, z uwzględnieniem dopasowania dla czynników zakłócających RoB lub wykonano syntezę surowych danych uzasadniając, brak możliwości uwzględnienia czynników dopasowania dla czynników zakłócających przedstawiono oddzielnie podsumowanie wyników metaanalizy dla RCT i nie-RCT, jeśli do przeglądu włączono oba rodzaje badań
12.	Jeśli metaanaliza została przeprowadzona, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB poszczególnych badań na wynik metaanalizy lub innej syntezy danych? <i>If meta-analysis was performed did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?</i>	–	przegląd zawiera wyłącznie badania RCT o niskim RoB lub autorzy przeglądu wykonali analizę możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu w przypadku gdy wykonano syntezę danych z badań o różnym RoB (RCTs i/lub nie-RCT)
13.	Czy autorzy przeglądu w czasie interpretacji/dyskusji wyników PS odnieśli się RoB? <i>Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/discussing the results of the review?</i>	–	do przeglądu włączono jedynie badania RCT o niskim RoB lub jeśli włączono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub włączono badania nie-RCT, przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu
14.	Czy autorzy przeglądu wyjaśnili i przedyskutowali <u>każdą heterogeniczność</u>	–	brak istotnej heterogeniczności w wynikach przeglądu lub

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
	zaobserwowaną w wynikach przeglądu? <i>Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?</i>		w przypadku obecnej heterogeniczności w wynikach, autorzy zbadali źródła heterogeniczności i przedyskutowali jej wpływ na wyniki i wnioski przeglądu
15.	Jeśli wykonano ilościową syntezę danych, czy autorzy przeglądu zbadali RoB związanego z wybiórczym publikowaniem badań i przedyskutowali potencjalny wpływ i jego wielkość na wyniki przeglądu? <i>If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?</i>	–	wynik oceny ryzyka błędu publikacji (<i>publication bias</i>) przedstawiono graficznie na wykresie lub wykonano test statystyczny i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu
16.	Czy autorzy przeglądu przedstawili każde źródło konfliktu interesów, włącznie z finansowaniem, jakie otrzymali za wykonanie PS? <i>Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?</i>	–	autorzy przeglądu przedstawili informacje o braku konfliktu interesów lub autorzy przedstawili wszystkie źródła finansowania oraz omówili postępowanie w przypadku występowania potencjalnego konfliktu interesów

† szara literatura uwzględnia: strony internetowe (np. rządowe, pozarządowe, strony agencji oceny technologii medycznych), rejestry badań, abstrakty konferencyjne, dysertacje, nieopublikowane raporty lub prywatne strony internetowe (np. uniwersytetów, ResearchGate), informacje zaczerpnięte od sponsorów badania/badaczy w przypadku, gdy artykuł badania nie został jeszcze opublikowany;

‡ rekomendowane jest osiągnięcie wartości współczynnika Kappa $\geq 0,80$ wskazującego na dużą zgodność;

^ autorzy podali informacje o zakresie heterogeniczności efektów interwencji jako istotną;

RoB – ryzyko wystąpienia błędu systematycznego, *Risk of Bias*.

W publikacji *Shea 2017* nie sprecyzowano jakie narzędzia powinny służyć do oceny RoB w badaniach bez randomizacji. Powszechnie do oceny RoB w pojedynczych badaniach nie-RCT wykorzystuje się *Newcastle Ottawa Scale*, *the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)* i *Mixed Methods Appraisal Tool (MMAT)*, a uznanym za najbardziej wyczerpujący, jest wprowadzony przez *Cochrane – ROBINS-I*.

Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego z powodu czynników zakłócających (ang. *confounding*) w badaniach nie-RCT związane może być z:

- nieodseparowaniem dwóch skojarzonych interwencji (lub ekspozycji) w czasie analizy wyników (efektem tego może być przyporządkowanie efektu do jednej interwencji/ekspozycji, podczas gdy jest rezultatem innej),
- preferencyjnym wskazaniem do leczenia, np. kiedy jeden lek podawany jest preferencyjnie pacjentom z wyższym wskaźnikiem chorób współwystępujących (ang. *co-morbidities*) niż lek będący komparatorem i kiedy choroby współwystępujące mają wpływ na wyniki będące przedmiotem badania.

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Błędna klasyfikacja ekspozycji/leczenia występuje najczęściej wtedy, gdy dane nie były precyzyjnie odnotowywane w czasie realnym. Przykładowo, w celu zebrania informacji o stosowanym w danym badaniu leczeniu, autorzy wykorzystują dane z wydanych recept oraz zapisów przepisanej kuracji (ang. *dispensing records*) jako surogatów dla podanej interwencji. Jednak zaleczone leczenie nie musi pokrywać się w 100% z rzeczywistym przestrzeganiem zaleceń. W takiej sytuacji zastosowane leczenie może być błędnie sklasyfikowane.

Autorzy przeglądu powinni określić, czy w poszczególnych badaniach (najlepiej w zarejestrowanym przed przeprowadzeniem badania protokole) określono punkty końcowe i sposób analizy danych, w przeciwnym razie autorzy przeglądu mogą opublikować wyniki tych punktów końcowych z dostępnych baz danych, które wykazują istotne różnice w porównywanych grupach.

Podanie informacji o źródłach finansowania poszczególnych badań umożliwia autorom przeglądu przeprowadzenie odrębnych analiz dla wyników badań finansowanych przez sponsora ocenianego produktu oraz finansowanych ze źródeł niezależnych.

W przypadku, gdy wykonanie metaanalizy uznano za zasadne, wymagane jest uzasadnienie wyboru modelu statystycznego (model efektów stałych lub losowych) oraz przedstawienie metody wykorzystanej do zbadania heterogeniczności.

15.2 Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2

Tabela 67. Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2, które zostały uwzględnione w raporcie.

Akinosoglou 2022	Amani 2022	Cheema H 2023	Chourasia 2023	Focosi 2023	Lai C 2022	Reis 2022	Zheng 2023
Uwzględnienie komponentów PICO w pytaniu i/lub kryteriach włączenia [pyt. 1]							
NIE SPEŁNIONO Nie zdefiniowano populacji, komparatorów, punktów końcowych	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO Nie zdefiniowano populacji, komparatorów, punktów końcowych	NIE SPEŁNIONO Nie zdefiniowano populacji, komparatorów, punktów końcowych	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzenia PS [pyt. 2]							
NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o protokole przeglądu.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o protokole przeglądu.	SPEŁNIONO Pisemny protokół zawierający opis metodyki przeglądu znajduje się w bazie danych PROSPERO.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o protokole przeglądu.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o protokole przeglądu.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o protokole przeglądu.	SPEŁNIONO Pisemny protokół zawierający opis metodyki przeglądu	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o protokole przeglądu.
Uzasadnienie wyboru rodzaju badań włączanych do PS [pyt. 3]							
NIE SPEŁNIONO Włączano zarówno badania RCT jak i nie-RCT.	NIE SPEŁNIONO Włączano zarówno badania RCT jak i nie-RCT.	NIE SPEŁNIONO Włączano zarówno badania RCT jak i nie-RCT.	NIE SPEŁNIONO Włączano zarówno badania RCT jak i nie-RCT.	NIE SPEŁNIONO Włączano zarówno badania RCT jak i nie-RCT.	NIE SPEŁNIONO Włączano zarówno badania RCT jak i nie-RCT.	NIE SPEŁNIONO Włączano jedynie badania RCT bez dokładnego uzasadnienia.	NIE SPEŁNIONO Włączano zarówno badania RCT jak i nie-RCT.
Odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych [pyt. 4]							
CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przeszukane bazy danych: PubMed, Scopus, Embase (od 1 stycznia 2020 do 10 listopada 2022 r.). Podano słowa kluczowe. Podano uzasadnienie włączenia tylko publikacji w języku angielskim.	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przeszukane bazy danych: PubMed, Cochrane Library, Web of Science, medRxiv, Google Scholar (do 10 listopada 2022 r.). Przeszukano referencje włączonych badań. Podano słowa kluczowe. Podano szczegółowe kwerendy. Nie	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przeszukane bazy danych: PubMed, Embase, the Cochrane Library, medRxiv, ClinicalTrials.gov (od momentu powstania do 10 października 2022 r.). Przeszukano referencje włączonych badań. Podano słowa kluczowe. Nie podano informacji o	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przeszukane bazy danych: PubMed, Embase, Web of Science, NIH COVID-19 portfolios, medRxiv (od 1 stycznia 2020 r. do 20 sierpnia 2022 r.). Podano słowa kluczowe. Włączano tylko publikacje w języku angielskim.	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przeszukane bazy danych: PubMed, medRxiv, bioRxiv, repository ResearchSquare repo (od 1 grudnia 2019 r.). Podano słowa kluczowe. Włączano tylko publikacje w języku angielskim.	NIE SPEŁNIONO Przeszukane bazy danych: PubMed. Nie podano słów kluczowych. Nie podano informacji o restrykcjach językowych.	NIE SPEŁNIONO Przeszukane bazy danych: Cochrane COVID-19 Study Register, Scopus, Światowa baza danych WHO COVID-19 (do 11 lipca 2022 r.). Nie podano słów kluczowych. Nie zastosowano restrykcji językowych.	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Przeszukane bazy danych: PubMed, Web of Science, Embase, Cochrane Library (od 1 grudnia 2021 do 20 września 2022 r.). Podano słowa kluczowe. Włączano tylko publikacje w języku angielskim.

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Akinosoglou 2022	Amani 2022	Cheema H 2023	Chourasia 2023	Focosi 2023	Lai C 2022	Reis 2022	Zheng 2023
	zastosowano restrykcji językowych.	restrykcjach językowych.					
Wykonanie selekcji publikacji badań przez min. 2 analityków [pyt. 5]							
SPEŁNIONO Selekcja publikacji badań wykonana niezależnie przez 2 autorów; kwestie sporne rozstrzygano na drodze dyskusji.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o liczbie badaczy wykonujących selekcję publikacji.	SPEŁNIONO Selekcja publikacji wykonana niezależnie przez 2 badaczy; kwestie sporne rozstrzygano z udziałem trzeciego.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji.	SPEŁNIONO Selekcja publikacji badań wykonana niezależnie przez 3 autorów; kwestie sporne rozstrzygano na drodze dyskusji.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o liczbie badaczy wykonujących selekcję publikacji.
Wykonanie ekstrakcji danych przez min. 2 analityków [pyt. 6]							
NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji.	SPEŁNIONO Ekstrakcja danych wykonana niezależnie przez 2 analityków	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji.	SPEŁNIONO Ekstrakcja danych wykonana niezależnie przez dwóch autorów; kwestie sporne rozstrzygano na drodze dyskusji.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji.
Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań ocenianych w pełnym tekście [pyt. 7]							
NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.	NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.	NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.	NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.	NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.	NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.	SPEŁNIONO Przedstawiono liczbę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia.	NIE SPEŁNIONO Nie przedstawiono listy wykluczonych badań ocenianych w pełnym tekście wraz z przyczynami wykluczenia.
Wyczerpująca charakterystyka włączonych do PS badań pierwotnych [pyt. 8]							
NIE SPEŁNIONO Nie opisano badań według wszystkich składowych PICOS.	NIE SPEŁNIONO Nie opisano badań według wszystkich składowych PICOS.	CZĘŚCIOWO SPEŁNIONO Opisano badania według składowych PICOS, jednak nie na tyle szczegółowo, aby przyznać pełną ocenę.	NIE SPEŁNIONO Nie opisano badań według wszystkich składowych PICOS.	NIE SPEŁNIONO Nie opisano badań według wszystkich składowych PICOS.	NIE SPEŁNIONO Nie opisano badań według wszystkich składowych PICOS.	SPEŁNIONO Przedstawiono szczegółową charakterystykę włączonych badań.	NIE SPEŁNIONO Nie opisano badań według wszystkich składowych PICOS.
Ocena RoB w każdym z włączonych do PS badań pierwotnych, związanych w szczególności z:							
dla badań RCT							
zaślepieniem procesu randomizacji chorych do grup oraz podwójnym zaślepieniem,							
dla badań bez randomizacji							

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Akinosoglou 2022	Amani 2022	Cheema H 2023	Chourasia 2023	Focosi 2023	Lai C 2022	Reis 2022	Zheng 2023
czynniki zakłócającymi ocenę skuteczności interwencji (z ang. <i>Confounding Bias</i>) oraz doborem próby [pyt. 9]							
NIE SPEŁNIONO Nie przeprowadzono oceny RoB.	SPEŁNIONO Ocenę RoB wykonano dla każdego z włączonych badań.	SPEŁNIONO Ocenę RoB wykonano dla każdego z włączonych badań.	NIE SPEŁNIONO Nie przeprowadzono oceny RoB.	NIE SPEŁNIONO Nie przeprowadzono oceny RoB.	NIE SPEŁNIONO Nie przeprowadzono oceny RoB.	SPEŁNIONO Ocenę RoB wykonano dla każdego z włączonych badań.	NIE SPEŁNIONO Nie przeprowadzono oceny RoB.
Informacje o źródłach finansowania badań pierwotnych [pyt. 10]							
NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.	SPEŁNIONO Podano informację o źródłach finansowania badań pierwotnych.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji o źródłach finansowania badań pierwotnych.
Właściwa metodyka przeprowadzenia metaanalizy [pyt. 11]							
NIE DOTYCZY	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE DOTYCZY	NIE DOTYCZY	NIE DOTYCZY	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Wykonanie analizy potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 12]							
NIE DOTYCZY	SPEŁNIONO Ogółem do metaanalizy włączono badania o niskim RoB.	NIE SPEŁNIONO Nie oceniono potencjalnego wpływu RoB na wyniki metaanalizy.	NIE DOTYCZY	NIE DOTYCZY	NIE DOTYCZY	SPEŁNIONO Ogółem do metaanalizy włączono badania o niskim RoB.	NIE SPEŁNIONO Nie oceniono potencjalnego wpływu RoB na wyniki metaanalizy.
Uwzględnienie potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych przy interpretacji wyników PS i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 13]							
NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO Ogółem do metaanalizy włączono badania o niskim RoB.	NIE SPEŁNIONO Nie oceniono potencjalnego wpływu RoB na wyniki metaanalizy.	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO Ogółem do metaanalizy włączono badania o niskim RoB.	NIE SPEŁNIONO Nie oceniono potencjalnego wpływu RoB na wyniki metaanalizy.
Przedstawienie i przedyskutowanie każdej heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach PS [pyt. 14]							
NIE SPEŁNIONO Nie przedyskutowano istotnej heterogeniczności w wynikach przeglądu.	NIE SPEŁNIONO Nie przedyskutowano istotnej heterogeniczności w wynikach przeglądu.	SPEŁNIONO Autorzy przedyskutowali heterogeniczności między włączonymi badaniami.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji.	NIE SPEŁNIONO Nie podano informacji.	NIE SPEŁNIONO Nie zbadano heterogeniczności.	NIE SPEŁNIONO Nie przedyskutowano istotnej heterogeniczności w wynikach przeglądu.
Ocena RoB publikacji (z ang. <i>Publication Bias</i>) i jego wpływu na wyniki przeglądu, w którym wykonano metaanalizę [pyt. 15]							
NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Przedstawienie każdego źródła konfliktu interesów włącznie z finansowaniem, jakie autorzy otrzymali za wykonanie PS [pyt. 16]							

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

<i>Akinosoglou 2022</i>	<i>Amani 2022</i>	<i>Cheema H 2023</i>	<i>Chourasia 2023</i>	<i>Focosi 2023</i>	<i>Lai C 2022</i>	<i>Reis 2022</i>	<i>Zheng 2023</i>
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów.	Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów.	Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów.	Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów.	Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów.	Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów.	Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów.	Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów.
KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ	NISKA WIARYGODNOŚĆ	KRYTYCZNIE NISKA WIARYGODNOŚĆ

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

15.3 Ocena badania EPIC-HR przy użyciu narzędzia RoB2

Tabela 68. Ocena badania EPIC-HR przy użyciu narzędzia ROB2, punkt końcowy: hospitalizacje z powodu COVID-19 lub zgon z jakiegokolwiek powodu do 28 dnia badania (populacja mITT).

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	EPIC-HR	
Oceniane porównanie	NIR+RIT vs PBO	
Oceniany punkt końcowy	Hospitalizacje z powodu COVID-19 lub zgon z jakiegokolwiek powodu do 28 dnia badania (populacja mITT)	
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego	RD = -5,81 (95% CI: -7,78; -3,84), p < 0,001	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, plan analizy statystycznej (SAP), doniesienia konferencyjne	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja w stosunku 1:1, ze stratyfikacją na region geograficzny oraz otrzymanie lub przewidywanie otrzymania terapii przeciwciałami monoklonalnymi w kierunku COVID-19
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Zaślepienia randomizacja komputerowa przy użyciu IRT (z ang. Interactive Response Technology)
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	brak
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Podwójne zaślepienie obejmowało pacjentów i badaczy; NIR i dopasowane do niego placebo było produkowane przez firmę Pfizer, tabletki rytonawiru przez Hetero Labs, a zaślepienie z użyciem tabletek zostało przeprowadzone poprzez ich zamknięcie w kapsułkach; sponsor badania także był poddany zaślepieniu, z wyjątkiem małego zespołu, który współpracował z komitetem monitorującym dane dotyczące bezpieczeństwa; ponadto wybrany personel sponsora został odślepiony po wcześniejszym przerwaniu badania z uwagi na wyniki dotyczące skuteczności, a pozostali byli dalej zaślepieni aż do momentu, gdy wszyscy pacjenci ukończyli lub przerwali terapię przed dniem 34, w którym to próba miała być kontynuowana w sposób niezślepienie
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Podwójne zaślepienie obejmowało pacjentów i badaczy; NIR i dopasowane do niego placebo było produkowane przez firmę Pfizer, tabletki rytonawiru przez Hetero Labs, a zaślepienie z użyciem tabletek zostało przeprowadzone poprzez ich zamknięcie w kapsułkach; sponsor badania także był poddany zaślepieniu, z wyjątkiem małego zespołu,

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
		który współpracował z komitetem monitorującym dane dotyczące bezpieczeństwa; ponadto wybrany personel sponsora został odślepiiony po wcześniejszym przerwaniu badania z uwagi na wyniki dotyczące skuteczności, a pozostali byli dalej zaślepieni aż do momentu, gdy wszyscy pacjenci ukończyli lub przegrali terapię przed dniem 34, w którym to próba miała być kontynuowana w sposób niezaślepiiony
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Nie	brak
2.4. Czy zaistniały odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analiza w populacji MITT.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Pacjenci, którzy ukończyli całkowity okres obserwacji stanowili 94,0% grupy NIR+RIT+SoC i 93,2% grupy kontrolnej. Z obserwacji utracono w tym zakresie odpowiednio 11 (1,0%) i 9 (0,8%) chorych
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Ze względu na szczegółową definicję i obiektywny charakter głównego punktu końcowego jego ocenę można uznać za odpowiednią
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed	Tak	brak

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?		
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
Niskie		

Tabela 69. Ocena badania *EPIC-HR* przy użyciu narzędzia *ROB2*, punkt końcowy: trwałe złagodzenie lub ustąpienie objawów.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	<i>EPIC-HR</i>	
Oceniane porównanie	NIR+RIT vs PBO	
Oceniany punkt końcowy	Trwałe złagodzenie lub ustąpienie objawów	
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego	Różne	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, plan analizy statystycznej (SAP), doniesienia konferencyjne	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja w stosunku 1:1, ze stratyfikacją na region geograficzny oraz otrzymanie lub przewidywanie otrzymania terapii przeciwciałami monoklonalnymi w kierunku COVID-19
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Zaślepiena randomizacja komputerowa przy użyciu IRT (z ang. Interactive Response Technology)
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	brak
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Podwójne zaślepienie obejmowało pacjentów i badaczy; NIR i dopasowane do niego placebo było produkowane przez firmę Pfizer, tabletki rytonawiru przez Hetero Labs, a zaślepienie z użyciem tabletek zostało przeprowadzone poprzez ich zamknięcie w kapsułkach; sponsor badania także był poddany zaślepieniu, z wyjątkiem małego zespołu, który współpracował z komitetem monitorującym dane dotyczące bezpieczeństwa; ponadto

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
		wybrany personel sponsora został odślepiiony po wcześniejszym przerwaniu badania z uwagi na wyniki dotyczące skuteczności, a pozostali byli dalej zaślepieni aż do momentu, gdy wszyscy pacjenci ukończył lub przerwali terapię przed dniem 34, w którym to próba miała być kontynuowana w sposób niezaślepiiony
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Podwójne zaślepienie obejmowało pacjentów i badaczy; NIR i dopasowane do niego placebo było produkowane przez firmę Pfizer, tabletki rytonawiru przez Hetero Labs, a zaślepienie z użyciem tabletek zostało przeprowadzone poprzez ich zamknięcie w kapsułkach; sponsor badania także był poddany zaślepieniu, z wyjątkiem małego zespołu, który współpracował z komitetem monitorującym dane dotyczące bezpieczeństwa; ponadto wybrany personel sponsora został odślepiiony po wcześniejszym przerwaniu badania z uwagi na wyniki dotyczące skuteczności, a pozostali byli dalej zaślepieni aż do momentu, gdy wszyscy pacjenci ukończył lub przerwali terapię przed dniem 34, w którym to próba miała być kontynuowana w sposób niezaślepiiony
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Nie	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analiza w populacji mITT1
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Pacjenci, którzy ukończyli całkowity okres obserwacji stanowili 94,0% grupy NIR+RIT+SoC i 93,2% grupy kontrolnej. Z obserwacji utracono w tym zakresie odpowiednio 11 (1,0%) i 9 (0,8%) chorych
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	W protokole przyjęto szczegółowe definicje zarówno trwałego złagodzenia, jak i ustąpienia objawów
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	brak
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
Niskie		

Tabela 70. Ocena badania *EPIC-HR* przy użyciu narzędzia ROB2, punkt końcowy: ocena obecnego/trwającego nawrotu wiremii.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	<i>EPIC-HR</i>	
Oceniane porównanie	NIR+RIT vs PBO	
Oceniany punkt końcowy	Ocena obecnego/trwającego nawrotu wiremii	
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego	RR = 1,34 (0,72; 2,49), p = 0,3562	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, plan analizy statystycznej (SAP)	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja w stosunku 1:1, ze stratyfikacją na region geograficzny oraz otrzymanie lub przewidywanie otrzymania terapii przeciwciałami monoklonalnymi w kierunku COVID-19
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Zaślepiena randomizacja komputerowa przy użyciu IRT (z ang. Interactive Response Technology)

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	brak
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Podwójne zaślepienie obejmowało pacjentów i badaczy; NIR i dopasowane do niego placebo było produkowane przez firmę Pfizer, tabletki rytonawiru przez Hetero Labs, a zaślepienie z użyciem tabletek zostało przeprowadzone poprzez ich zamknięcie w kapsułkach; sponsor badania także był poddany zaślepieniu, z wyjątkiem małego zespołu, który współpracował z komitetem monitorującym dane dotyczące bezpieczeństwa; ponadto wybrany personel sponsora został odsłepiony po wcześniejszym przerwaniu badania z uwagi na wyniki dotyczące skuteczności, a pozostali byli dalej zaślepieni aż do momentu, gdy wszyscy pacjenci ukończyli lub przerwali terapię przed dniem 34, w którym to próba miała być kontynuowana w sposób niez zaślepiony
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Podwójne zaślepienie obejmowało pacjentów i badaczy; NIR i dopasowane do niego placebo było produkowane przez firmę Pfizer, tabletki rytonawiru przez Hetero Labs, a zaślepienie z użyciem tabletek zostało przeprowadzone poprzez ich zamknięcie w kapsułkach; sponsor badania także był poddany zaślepieniu, z wyjątkiem małego zespołu, który współpracował z komitetem monitorującym dane dotyczące bezpieczeństwa; ponadto wybrany personel sponsora został odsłepiony po wcześniejszym przerwaniu badania z uwagi na wyniki dotyczące skuteczności, a pozostali byli dalej zaślepieni aż do momentu, gdy wszyscy pacjenci ukończyli lub przerwali terapię przed dniem 34, w którym to próba miała być kontynuowana w sposób niez zaślepiony
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Nie	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analiza w populacji pacjentów z dostępnymi danymi
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Częściowo tak	Pacjenci, którzy ukończyli całkowity okres obserwacji stanowili 94,0% grupy NIR+RIT+SoC i 93,2% grupy kontrolnej. Z obserwacji utracono w tym zakresie odpowiednio 11 (1,0%) i 9 (0,8%) chorych

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	W protokole przyjęto szczegółowe definicje obecnego/trwającego nawrotu wiremii
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	brak
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
Niskie		

Tabela 71. Ocena badania *EPIC-HR* przy użyciu narzędzia *ROB2*, punkt końcowy: ocena bezpieczeństwa.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	<i>EPIC-HR</i>	
Oceniane porównanie	NIR+RIT vs PBO	
Oceniany punkt końcowy	Ocena bezpieczeństwa	
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego	Różne	

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)		ITT
Uzyskane źródła informacji		Publikacje pełnotekstowe prezentujące wyniki badania, protokół badania, plan analizy statystycznej (SAP), doniesienia konferencyjne
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja w stosunku 1:1, ze stratyfikacją na region geograficzny oraz otrzymanie lub przewidywanie otrzymania terapii przeciwciałami monoklonalnymi w kierunku COVID-19
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Zaślepiena randomizacja komputerowa przy użyciu IRT (z ang. Interactive Response Technology)
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	brak
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	Podwójne zaślepienie obejmowało pacjentów i badaczy; NIR i dopasowane do niego placebo było produkowane przez firmę Pfizer, tabletki rytonawiru przez Hetero Labs, a zaślepienie z użyciem tabletek zostało przeprowadzone poprzez ich zamknięcie w kapsułkach; sponsor badania także był poddany zaślepieniu, z wyjątkiem małego zespołu, który współpracował z komitetem monitorującym dane dotyczące bezpieczeństwa; ponadto wybrany personel sponsora został odsłepiony po wcześniejszym przerwaniu badania z uwagi na wyniki dotyczące skuteczności, a pozostali byli dalej zaślepieni aż do momentu, gdy wszyscy pacjenci ukończyli lub przerwali terapię przed dniem 34, w którym to próba miała być kontynuowana w sposób niezależny
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	Podwójne zaślepienie obejmowało pacjentów i badaczy; NIR i dopasowane do niego placebo było produkowane przez firmę Pfizer, tabletki rytonawiru przez Hetero Labs, a zaślepienie z użyciem tabletek zostało przeprowadzone poprzez ich zamknięcie w kapsułkach; sponsor badania także był poddany zaślepieniu, z wyjątkiem małego zespołu, który współpracował z komitetem monitorującym dane dotyczące bezpieczeństwa; ponadto wybrany personel sponsora został odsłepiony po wcześniejszym przerwaniu badania z uwagi na wyniki dotyczące skuteczności, a pozostali byli dalej zaślepieni aż do momentu, gdy wszyscy pacjenci ukończyli lub przerwali terapię przed dniem 34, w którym to próba miała być kontynuowana w sposób niezależny
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Nie	brak
2.4. Czy zaistniały odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
2.5. Czy zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analiza w populacji bezpieczeństwa.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Pacjenci, którzy ukończyli całkowity okres obserwacji stanowili 94,0% grupy NIR+RIT+SoC i 93,2% grupy kontrolnej. Z obserwacji utracono w tym zakresie odpowiednio 11 (1,0%) i 9 (0,8%) chorych
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	W protokole przyjęto szczegółowe definicje poszczególnych AEs
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	-	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	brak
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
Niskie		

15.4 Publikacje włączone do przeglądu systematycznego badań pierwotnych

Badania kliniczne	
Anderson 2022	Anderson A S, Caubel P, Rusnak J . Nirmatrelvir-Ritonavir and Viral Load Rebound in Covid-19. <i>New England Journal of Medicine</i> 2022; 387(11):1047-1049.
Hammond 2022	Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, Abreu P, Bao W, Wisemandle W, Baniecki M, Hendrick VM, Damle B, Simón-Campos A, Pypstra R, Rusnak J. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. <i>N Engl J Med</i> 2022; 386(15):1397-1408.
Hammond 2022a[^]	Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, et. al. 1156. Sustained Alleviation and Resolution of Targeted COVID-19 Symptoms with Nirmatrelvir/Ritonavir versus Placebo, <i>Open Forum Infectious Diseases</i> , Volume 9, Issue Supplement_2, December 2022, ofac492.994, https://doi.org/10.1093/ofid/ofac492.994 [abstrakt + poster].
Hammond 2022b[^]	Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, et. al. 786. Effect of Nirmatrelvir/Ritonavir versus Placebo on COVID-19–Related Hospitalizations and Other Medical Visits, <i>Open Forum Infectious Diseases</i> , Volume 9, Issue Supplement_2, December 2022, ofac492.047, https://doi.org/10.1093/ofid/ofac492.047 [abstrakt + prezentacja].
Badania obserwacyjne z grupą kontrolną	
Arbel 2022	Arbel R, Wolff Sagy Y, Hoshen M, Battat E, Lavie G, Sergienko R, Friger M, Waxman JG, Dagan N, Balicer R, Ben-Shlomo Y, Peretz A, Yaron S, Serby D, Hammerman A, Netzer D. Nirmatrelvir Use and Severe Covid-19 Outcomes during the Omicron Surge. <i>N Engl J Med</i> . 2022 Sep 1;387(9):790-798.
Dryden-Peterson 2023	Dryden-Peterson S, Kim A, Kim A Y, Caniglia E C, Lennes I T, Patel R, Gainer L, Dutton L, Donahue E, Gandhi R T, Baden L R, Woolley A . Nirmatrelvir Plus Ritonavir for Early COVID-19 in a Large U.S. Health System : A Population-Based Cohort Study. <i>Ann Intern Med</i> 2023; 176(1):77-84.
Ganatra 2022	Ganatra S, Dani SS, Ahmad J, Kumar A, Shah J, Abraham GM, McQuillen DP, Wachter RM, Sax P. Oral Nirmatrelvir and Ritonavir in Non-hospitalized Vaccinated Patients with Covid-19. <i>Clin Infect Dis</i> 2022.
Gentry 2023	Gentry C A, Nguyen P, Thind S K, Kurdgelashvili G, Williams R . Characteristics and outcomes of US Veterans at least 65 years of age at high risk of severe SARS-CoV-2 infection with or without receipt of oral antiviral agents. <i>J Infect</i> 2023
Hashash 2022	Hashash J G, Desai A, Kochhar G S, Farraye F . Efficacy of Paxlovid and Lagevrio for COVID-19 Infection in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Propensity-Matched Study. <i>Clin Gastroenterol Hepatol</i> 2022.
Liu 2023	Liu T H, Wu J Y, Huang P Y, Tsai Y W, Lai C . The effect of nirmatrelvir plus ritonavir on the long-term risk of epilepsy and seizure following COVID-19: A retrospective cohort study including 91,528 patients. <i>J Infect</i> 2023.
Najjar-Debbiny 2022	Najjar-Debbiny R, Gronich N, Weber G, Khoury J, Amar M, Stein N, Goldstein LH, Saliba. Effectiveness of Paxlovid in Reducing Severe COVID-19 and Mortality in High Risk Patients. <i>Clin Infect Dis</i> 2022.
Park 2022	Park J J, Lee J, Seo Y B, Na S . Nirmatrelvir/Ritonavir Prescription Rate and Outcomes in Coronavirus Disease 2019: A Single Center Study. <i>Infect Chemother</i> 2022; 54(4):757-764.
Shah 2023	Shah M M, Joyce B, Plumb I D, Sahakian S, Feldstein L R, Barkley E, Paccione M, Deckert J, Sandmann D, Gerhart J L, Hagen M . Paxlovid associated with decreased hospitalization rate among adults with COVID-19 - United States, April-September 2022. <i>Am J Transplant</i> 2023; 23(1):150-155.
Shah 2022	Shah M M, Joyce B, Plumb I D, Sahakian S, Feldstein L R, Barkley E, Paccione M, Deckert J, Sandmann D, Gerhart J L, Hagen M . Paxlovid Associated with Decreased

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

	Hospitalization Rate Among Adults with COVID-19 - United States, April-September 2022. <i>MMWR Morb Mortal Wkly Rep</i> 2022; 71(48):1531-1537.
Wai 2023	Wai A K, Chan C Y, Cheung A W, Wang K, Chan S C, Lee T T, Luk L Y, Yip E T, Ho J W, Tsui O W, Cheung K W, Lee S, Tong C K, Yamamoto T, Rainer T H, Wong E . Association of Molnupiravir and Nirmatrelvir-Ritonavir with preventable mortality, hospital admissions and related avoidable healthcare system cost among high-risk patients with mild to moderate COVID-19. <i>Lancet Reg Health West Pac</i> 2023; 30:100602.
Wong 2022	Wong C K H, Au I C H, Lau K T K, Lau E H Y, Cowling B J, Leung G . Real-world effectiveness of molnupiravir and nirmatrelvir plus ritonavir against mortality, hospitalisation, and in-hospital outcomes among community-dwelling, ambulatory patients with confirmed SARS-CoV-2 infection during the omicron wave in Hong Kong: an observational study. <i>Lancet</i> 2022; 400(10359):1213-1222.
Wong 2023	Wong G L H, Hui V W K, Yip T C F, Lui G C Y, Hui D S C, Wong V W . Minimal Risk of Drug-Induced Liver Injury With Molnupiravir and Ritonavir-Boosted Nirmatrelvir. <i>Gastroenterology</i> 2023; 164(1):151-153.
Yip 2022	Yip TCF, Lui GCY, Lai MSM, Wong VWS, Tse YK, Ma BHM, Hui E, Leung MK, Chan HLY, Hui DSC, Wong GL. Impact of the use of oral antiviral agents on the risk of hospitalization in community COVID-19 patients. <i>Clin Infect Dis</i> 2022.

Badania obserwacyjne bez właściwej grupy kontrolnej / pojedyncze kohorty

Bruno 2022	Bruno G, Giotta M, Perelli S, De Vita G, Bartolomeo N, Buccoliero G . Early Access to Oral Antivirals in High-Risk Outpatients: Good Weapons to Fight COVID-19. <i>Viruses</i> 2022; 14(11).
Gentile 2022	Gentile I, Scotto R, Schiano Moriello N, Pinchera B, Villari R, Trucillo E, Ametrano L, Fusco L, Castaldo G, Buonomo A R, Federico I Covid Tea. Nirmatrelvir/Ritonavir and Molnupiravir in the Treatment of Mild/Moderate COVID-19: Results of a Real-Life Study. <i>Vaccines (Basel)</i> 2022; 10(10).
Malden 2022	Malden DE, Hong V, Lewin BJ, Ackerson BK, Lipsitch M, Lewnard JA, Tartof S. Hospitalization and Emergency Department Encounters for COVID-19 After Paxlovid Treatment - California, December 2021-May 2022. <i>MMWR Morb Mortal Wkly Rep</i> 2022; 71(25):830-833.
Ranganath 2022	Ranganath N, O'Horo JC, Challener DW, Tulledge-Scheitel SM, Pike ML, Michael O'Brien R, Razonable RR, Shah . Rebound Phenomenon after Nirmatrelvir/Ritonavir Treatment of Coronavirus Disease-2019 in High-Risk Persons. <i>Clin Infect Dis</i> 2022.
Razonable 2022	Razonable R R, O'Horo J C, Hanson S N, Arndt R F, Speicher L L, Seville T A, Hall S T, Pike M L, Heyliger A, Larsen J J, Ganesh R, Tulledge-Scheitel S . Comparable Outcomes for Bebtelovimab and Ritonavir-Boosted Nirmatrelvir Treatment in High-Risk Patients With Coronavirus Disease-2019 During Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 BA.2 Omicron Epoch. <i>J Infect Dis</i> 2022; 226(10):1683-1687
Tiseo 2022	Tiseo G, Barbieri C, Galfo V, Occhineri S, Matucci T, Almerigogna F, Kalo J, Sponga P, Cesaretti M, Marchetti G, Forniti A, Caroselli C, Ferranti S, Pogliaghi M, Polidori M, Fabiani S, Verdenelli S, Tagliaferri E, Riccardi N, Suardi L R, Carmignani C, Batini S, Puccetti L, Iapoco R, Menichetti F, Falcone . Efficacy and Safety of Nirmatrelvir/Ritonavir, Molnupiravir, and Remdesivir in a Real-World Cohort of Outpatients with COVID-19 at High Risk of Progression: The PISA Outpatient Clinic Experience. <i>Infectious Diseases and Therapy</i> 2022.

^ doniesienie konferencyjne

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

15.5 Publikacje wykluczone z przeglądu systematycznego badań pierwotnych na podstawie pełnych tekstów, z przyczynami wykluczenia

- Arbel R, Wolff Sagy Y, Hammerman . Nirmatrelvir Use during the Omicron Surge. Reply. *N Engl J Med* 2022; 387(26):2480-2481
- Typ publikacji - List autorów włączonego badania *Arbel* 2022, stanowiący odpowiedź na listy do wydawcy, zawierające uwagi dotyczące badania. Nie zawiera żadnych nowych danych ani informacji podlegających ekstrakcji do analizy własnej.
- Ayalon-Dangur I, Turjeman A, Basharim B, Bigman-Peer N, Magid E, Green H, Shochat T, Grossman A, Bishara J, Eliakim-Raz . Re-Admission of COVID-19 Patients Hospitalized with Omicron Variant—A Retrospective Cohort Study. *Journal of Clinical Medicine* 2022; 11(17)
- Liczebność kohorty leczonej NIR+RIT - N < 100
- Bajema K L, Berry K, Streja E, Rajeevan N, Li Y, Yan L, Cunningham F, Hynes D M, Rowneki M, Bohnert A, Boyko E J, Iwashyna T J, Maciejewski M L, Osborne T F, Viglianti E M, Aslan M, Huang G D, Ioannou G . Effectiveness of COVID-19 treatment with nirmatrelvir-ritonavir or molnupiravir among U.S. Veterans: target trial emulation studies with one-month and six-month outcomes. *medRxiv* 2022
- Typ publikacji - Brak opublikowanego, pełnotekstowego artykułu (dostępny wyłącznie nierecenzowany preprint)
- Bajema K L, Wang X Q, Hynes D M, Rowneki M, Hickok A, Cunningham F, Bohnert A, Boyko E J, Iwashyna T J, Maciejewski M L, Viglianti E M, Streja E, Yan L, Aslan M, Huang G D, Ioannou G . Early Adoption of Anti-SARS-CoV-2 Pharmacotherapies among US Veterans with Mild to Moderate COVID-19, January and February 2022. *JAMA Network Open* 2022; 5(11):E2241434
- Punkt końcowy - W badaniu oceniono czynniki związane z otrzymaniem/nie otrzymaniem leczenia przeciwwirusowego (w tym NIR+RIT). Nie oceniano skuteczności ani bezpieczeństwa leczenia.
- Balykova L A, Selezneva N M, Gorshenina E I, Shepeleva O I, Kirichenko N V, Simakina E N, Kolontarev K B, Pushkar D Yu, Zemskov D N, Zaslavskaya K Ya, Noskov S M, Taganov A V, Bely P . MODERN DIRECTED ANTIVIRAL COVID-19 THERAPY: RESULTS OF MULTICENTER CLINICAL EFFECTIVENESS AND SAFETY STUDY OF FIXED NIRMATRELVIR+RITONAVIR COMBINATION. *Farmatsiya i Farmakologiya* 2022; 10(4):371-386
- Populacja - Badanie kliniczne, do którego kwalifikowano zarówno pacjentów z obecnością czynników ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19, jak i pacjentów bez czynników ryzyka. Nie wyodrębniono wyników podgrupy z czynnikami ryzyka. Ponadto oceniano inną formułę NIR+RIT, niż w leku Paxlovid - obie substancje czynne w 1 tablecie (produkt leczniczy Skyvira).
- Boehmer T K, Koumans E H, Skillen E L, Kappelman M D, Carton T W, Patel A, August E M, Bernstein R, Denson J L, Draper C, Gundlapalli A V, Paranjape A, Puro J, Rao P, Siegel D A, Trick W E, Walker C L, Block J . Racial and Ethnic Disparities in Outpatient Treatment of COVID-19 - United States, January-July 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022; 71(43):1359-1365
- Punkt końcowy - W badaniu oceniono czynniki związane z otrzymaniem/nie otrzymaniem leczenia przeciwwirusowego (w tym NIR+RIT). Nie oceniano skuteczności ani bezpieczeństwa leczenia.
- Bose-Brill S, Hirabayashi K, Pajor N M, Rao S, Mejias A, Jhaveri R, Forrest C B, Bailey C, Christakis D A, Thacker D, Hanley P C, Patel P B, Cogen J D, Block J P, Prahalad P, Lorman V, Lee G . Pediatric Nirmatrelvir/Ritonavir Prescribing Patterns During the COVID-19 Pandemic. *medRxiv* 2022
- Populacja - Populacja w większości pediatryczna (12-23 lat). Nie wyróżniono wyników dla podgrupy w wieku 18-23 lat, stanowiącej 40% badanej kohorty.
- Boucau J, Uddin R, Marino C, Regan J, Flynn J P, Choudhary M C, Chen G, Stuckwisch A M, Mathews J, Liew M Y, Singh A, Reynolds Z, Iyer S L, Chamberlin G C, Vyas T D, Vyas J M, Turbett S E, Li J Z, Lemieux J E, Barczak A K, Siedner M . Characterization of Virologic Rebound Following Nirmatrelvir-Ritonavir Treatment for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Clin Infect Dis* 2023; 76(3):e526-e529
- Punkt końcowy - Przedmiotem oceny były czynniki rasowe i etniczne decyzji o ordynacji leku Paxlovid. Nie oceniano skuteczności ani bezpieczeństwa leczenia.
- Boucau J, Uddin R, Marino C, Regan J, Flynn JP, Choudhary MC, Chen G, Stuckwisch AM, Mathews J, Liew MY, Singh A, Reynolds Z, Iyer SL, Chamberlin GC, Vyas TD, Vyas JM, Turbett SE, Li JZ, Lemieux JE, Barczak AK, Siedner M. Characterization of virologic rebound following nirmatrelvir-ritonavir treatment for COVID-19. *Clin Infect Dis* 2022
- Punkty końcowe - Badanie miało na celu ocenę parametrów wirologicznych wirusa SARS-CoV-2 u pacjentów z ponowną infekcją po wcześniejszym stosowaniu leku Paxlovid
- Bruno G, Perelli S, Giotta M, Bartolomeo N, De Vita G, Buccoliero G . Efficacy and safety of oral antivirals in individuals aged 80 years or older with mild-to-moderate COVID-19: preliminary report from an Italian Prescriber Center. *Infezioni in Medicina* 2022; 30(4):547-554
- Liczebność kohorty leczonej NIR+RIT - N < 100
- Bruno G, Perelli S, Palazzo G, De Vita G, Buccoliero G . Oral antivirals against Sars-CoV-2 in multiple myeloma outpatients: a case series. *Recenti Prog Med* 2023; 114(1):815-817
- Liczebność kohorty leczonej NIR+RIT - N < 100
- Burdet C, Ader . Real-world effectiveness of oral antivirals for COVID-19. *The Lancet* 2022; 400(10359):1175-1176
- Typ publikacji - Komentarz do badań opublikowanych w innych źródłach.
- Cadley S M, Sethi A, Knorr J . CYP induction to reverse tacrolimus toxicity resulting from concomitant Paxlovid use. *Transplant Infectious Disease* 2022; 24(6)
- Rodzaj badania - Opis przypadku
- Cai H, Yan J, Wang J, Che X, Mou . Efficacy of Paxlovid in patients with acute kidney injury who developed COVID-19. *Journal of Infection* 2022; 85(6):702-769
- Liczebność kohorty leczonej NIR+RIT - N < 100

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

<p>Cao Z, Gao W, Bao H, Feng H, Mei S, Chen P, Gao Y, Cui Z, Zhang Q, Meng X, Gui H, Wang W, Jiang Y, Song Z, Shi Y, Sun J, Zhang Y, Xie Q, Xu Y, Ning G, Gao Y, Zhao . VV116 versus Nirmatrelvir-Ritonavir for Oral Treatment of Covid-19. <i>N Engl J Med</i> 2022</p> <p>Chang R, Chen H Y, Lai C . SARS-CoV-2 Infections, Hospitalizations, and Mortality in Vaccinated Patients with Cancer in the US. <i>JAMA Oncology</i> 2022; 8(10):1515-1516</p> <p>Charness M E, Gupta K, Stack G, Strymish J, Adams E, Lindy D C, Mohri H, Ho D . Rebound of SARS-CoV-2 Infection after Nirmatrelvir-Ritonavir Treatment. <i>New England Journal of Medicine</i> 2022; 387(11):1045-1047</p> <p>Chen HY, Chang R, Wei JC. Epidemiological study on the effectiveness of Paxlovid. <i>Clin Infect Dis</i> 2022</p> <p>Colaneri M, Pieri T C, Roda S, Ricciardi A, Gotti M, Ferrari J, Arcaini L, Rattotti S, Piralla A, Giardina F, Ferrari G, Sacchi P, Zuccaro V, Baldanti F, Bruno . Assessing the Efficacy of Early Therapies against SARS-CoV-2 in Hematological Patients: A Real-Life Study from a COVID-19 Referral Centre in Northern Italy. <i>Journal of Clinical Medicine</i> 2022; 11(24)</p> <p>Cousins K, DeFelice N, Jeong S, Feng J, Lee A S E, Rotella K, Sanchez D, Jaber F, Agarwal S, Ho H E, Cunningham-Rundles . SARS-COV-2 infections in inborn errors of immunity: A single center study. <i>Frontiers in Immunology</i> 2022; 13</p> <p>Dai EY, Lee KA, Nathanson AB, Leonelli AT, Petros BA, Brock-Fisher T, Dobbins ST, MacInnis BL, Capone A, Littlehale N, Boucau J, Marino C, Barczak AK, Sabeti PC, Springer M, Stephenson K. Viral Kinetics of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Omicron Infection in mRNA-Vaccinated Individuals Treated and Not Treated with Nirmatrelvir-Ritonavir. <i>medRxiv</i> 2022</p> <p>De Vito A, Colpani A, Saderi L, Puci M, Zauli B, Fiore V, Fois M, Meloni M C, Bitti A, Di Castri C, Maida I, Babudieri S, Sotgiu G, Madeddu . Impact of Early SARS-CoV-2 Antiviral Therapy on Disease Progression. <i>Viruses</i> 2022; 15(1)</p> <p>Devresse A, Briol S, De Greef J, Lemaitre F, Boland L, Haufroid V, Scohy A, Kabamba B, Yombi JC, Belkhir L, Darius T, Buemi A, De Potter K, Mantegazza R, Bearzatto B, Goffin E, Kanaan . Safety, Efficacy and Relapse of Nirmatrelvir-Ritonavir in Kidney Transplant Recipients Infected with SARS-CoV-2. <i>Kidney Int Rep</i> 2022</p> <p>Dewey K W, Yen B, Lazo J, Seijo L, Jariwala R, Shah R J, Quan D, Carpenter B, Paul Singer J, Breen K, Hays S, Florez . Nirmatrelvir/ritonavir Use With Tacrolimus in Lung Transplant Recipients: A Single-center Case Series. <i>Transplantation</i> 2022</p> <p>Dryden-Peterson S, Kim A, Kim AY, Caniglia EC, Lennes I, Patel R, Gainer L, Dutton L, Donahue E, Gandhi RT, Baden LR, Woolley A. Nirmatrelvir plus ritonavir for early COVID-19 and hospitalization in a large US health system. <i>medRxiv</i> 2022</p> <p>Ebell M. Nirmatrelvir/Ritonavir Reduces Risk of Hospitalization in At-Risk Outpatients. <i>Am Fam Physician</i> 2022; 105(5):Online</p> <p>Epling B P, Rocco J M, Boswell K L, Laidlaw E, Galindo F, Kellogg A, Das S, Roder A, Ghedin E, Kreitman A, Dewar R L, Kelly S E M, Kalish H, Rehman T, Highbarger J, Rupert A, Kocher G, Holbrook M R, Lisco A, Manion M, Koup R A, Sereti . Clinical, Virologic, and Immunologic Evaluation of Symptomatic Coronavirus Disease 2019 Rebound Following Nirmatrelvir/Ritonavir Treatment. <i>Clin Infect Dis</i> 2022</p> <p>Epling BP, Rocco JM, Boswell KL, Laidlaw E, Galindo F, Kellogg A, Das S, Roder A, Ghedin E, Kreitman A, Dewar RL, Kelly SEM, Kalish H, Rehman T, Highbarger J, Rupert A, Kocher G, Holbrook MR, Lisco A, Manion M, Koup RA, Sereti . COVID-19 redux: clinical, virologic, and immunologic evaluation of clinical rebound after nirmatrelvir/ritonavir. <i>medRxiv</i> 2022</p> <p>Erdik . Antiviral treatment of COVID-19 is associated with lack of immune response. <i>Journal of Medical Virology</i> 2023; 95(1)</p> <p>Feng Y, Liu Y, Liu L, Liu Y, Jiang Y, Hou Y, Zhou Y, Song R, Chen X, Wang . Real-world effectiveness of Yindan Jiedu granules-based treatment on patients infected with the SARS-CoV-2 Omicron variants BA.2 combined with high-risk factors: A cohort study. <i>Front Pharmacol</i> 2022; 13:978979</p> <p>Galloway S, Taunton C, Matysek R, Hemenstall . Seeking to improve access to COVID-19 therapeutics in the remote Torres and Cape communities of Far North Queensland during the first COVID-19 omicron outbreak. <i>Rural Remote Health</i> 2022; 22(4):7657</p> <p>Garneau W M, Jones-Beatty K, Ufua M O, Mostafa H H, Klein S L, Burd I, Gebo K . Analysis of Clinical Outcomes of Pregnant Patients Treated With Nirmatrelvir and Ritonavir for Acute SARS-CoV-2 Infection. <i>JAMA Netw Open</i> 2022; 5(11):e2244141</p>	<p>Komparator - Badanie kliniczne (RCT typu <i>non-inferiority</i>), którego przedmiotem nie była ocena NIR+RIT. Grupa stosująca NIR+RIT stanowiła grupę kontrolną wobec grupy stosującej nowy lek p/wirusowy (VV116). Typ publikacji - Komentarz do opublikowanego badania. Liczebność kohorty leczonej NIR+RIT - N < 100</p> <p>Opracowanie wtórne - Komentarz w formie listu do redakcji do opublikowanego badania Liczebność kohorty leczonej NIR+RIT - N < 100</p> <p>Interwencja - Leczenie NIR+RIT zastosowano w przypadku 14 na 132 opisywane infekcje. Nie wyodrębniono wyników leczenia pacjentów, u których zastosowano NIR+RIT. Liczebność kohorty leczonej NIR+RIT - N < 100</p> <p>Liczebność kohorty leczonej NIR+RIT - N < 100</p> <p>Liczebność kohorty leczonej NIR+RIT - N < 100</p> <p>Liczebność kohorty leczonej NIR+RIT - N < 100</p> <p>Typ publikacji - Brak opublikowanego, pełnotekstowego artykułu (dostępny wyłącznie nierecenzowany preprint) Opracowanie wtórne - Komentarz w formie listu do redakcji do opublikowanego badania klinicznego (włączone badanie EPIC-HR) Liczebność kohorty leczonej NIR+RIT - N < 100</p> <p>Punkty końcowe - Badanie miało na celu ocenę parametrów wirologicznych wirusa SARS-CoV-2 u pacjentów z ponowną infekcją po wcześniejszym stosowaniu leku Paxlovid</p> <p>Rodzaj badania - Opis przypadku Liczebność kohorty leczonej NIR+RIT - N < 100</p> <p>Liczebność kohorty leczonej NIR+RIT - N < 100</p> <p>Liczebność kohorty leczonej NIR+RIT - N < 100</p>
--	--

**Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)**

u leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

- Gerolymatou N, Bakasis A D, Voulgari P V, Vlachoyiannopoulos P . Oral Antiviral Treatment for COVID-19 in Patients With Systemic Autoimmune Rheumatic Diseases. *J Rheumatol* 2022
- Grandvuillemin A, Rocher F, Valnet-Rabier M B, Drici M D, Dautriche . Pharmacovigilance follow-up of patients in the context of the COVID-19 pandemic. *Therapie* 2023
- Graziani L, Gori L, Manciuilli T, Basile G, Campolmi I, Borchì B, di Dio M, Mattei M, Ciurleo G, Ciliberti M, Malentacchi F, Coppi M, Morettini A, Parronchi P, Rossolini G M, Bartoloni A, Tomassetti S, Spinicci . Successful use of nirmatrelvir/ritonavir in immunocompromised patients with persistent and/or relapsing COVID-19. *J Antimicrob Chemother* 2022
- Guo Q, Duan S, Liu Y, Yuan . Adverse drug events in the prevention and treatment of COVID-19: A data mining study on the FDA adverse event reporting system. *Frontiers in Pharmacology* 2022; 13
- Guo Y, Guo Y, Zhang Y, Li F, Yu J, Zhang Y, Shen Z, Mao R, Zhu H, Zhang . Factors Affecting Prolonged SARS-CoV-2 Infection and Development and Validation of Predictive Nomograms. *J Med Virol* 2023
- Hedvat J, Lange NW, Salerno DM, DeFilippis EM, Kovac D, Corbo H, Chen JK, Choe JY, Lee JH, Anamisis A, Jennings DL, Codispodo G, Shertel T, Brown RS Jr, Pereira M. COVID-19 therapeutics and outcomes among solid organ transplant recipients during the Omicron BA.1 era. *Am J Transplant* 2022
- Hiremath S, Blake P G, Yeung A, McGuinty M, Thomas D, Ip J, Brown P A, Pandes M, Burke A, Sohail Q Z, To K, Blackwell L, Oliver M, Jain A K, Chagla Z, Cooper . Early Experience with Modified Dose Nirmatrelvir/Ritonavir in Dialysis Patients with Coronavirus Disease 2019. *Clin J Am Soc Nephrol* 2023
- Hiremath S, McGuinty M, Argyropoulos C, Brimble K S, Brown P A, Chagla Z, Cooper R, Hoar S, Juurlink D, Treleaven D, Walsh M, Yeung A, Blake . Prescribing Nirmatrelvir/Ritonavir for COVID-19 in Advanced CKD. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2022; 17(8):1247-1250
- Hoertel N, Boulware D R, Sánchez-Rico M, Burgun A, Limosin . Prevalence of Contraindications to Nirmatrelvir-Ritonavir Among Hospitalized Patients With COVID-19 at Risk for Progression to Severe Disease. *JAMA Netw Open* 2022; 5(11):e2242140
- Jeong E, Nelson S D, Su Y, Malin B, Li L, Chen . Detecting drug-drug interactions between therapies for COVID-19 and concomitant medications through the FDA adverse event reporting system. *Frontiers in Pharmacology* 2022; 13
- Kane A M, Keenan E M, Lee K, Hartkopf K J, Ludwig T A, Trapskin P J, Vanderloo J P, Schulz L . Nirmatrelvir-ritonavir treatment of COVID-19 in a high-risk patient population: A retrospective observational study. *JACCP Journal of the American College of Clinical Pharmacy* 2023; 6(1):29-33
- Kim H, Yang J S, Ko J H, Lee M, Lee J Y, Park S, Kim J W, Shin Y, Lee J M, Na Y J, Park B K, Kim H, Lee Y H, Yang J, Huh K, Cho S Y, Kang C I, Chung D R, Peck K . Can nirmatrelvir/ritonavir treatment shorten the duration of COVID-19 isolation?. *Frontiers in Medicine* 2022; 9
- Kojima N, Brobeck M, Slepnev V, Klausner J . A national survey of early treatment seeking behavior among those with incident SARS-CoV-2 infection. *Respiratory Medicine and Research* 2022; 82
- Kravetz J D, Tarabar A F, Dalton R, Kotansky B, Curtin R . Implementation of a standardized process for outpatient COVID-19 treatments at a Veterans Affairs medical center. *Journal of the American Pharmacists Association* 2022; 62(6):1880-1884
- Lasagna A, Cassaniti I, Lilleri D, Quaccini M, Ferrari A, Sacchi P, Bruno R, Baldanti F, Pedrazzoli . Effectiveness of the available early therapies in reducing severe COVID-19 in non-hospitalized patients with solid tumors on active treatment. *Frontiers in Medicine* 2022; 9
- Liczebność kohorty leczonej NIR+RIT - N < 100
- Interwencja - Interwencja - raport z oceny *pharmacovigilance* we Francji, w którym nie zawarto żadnych danych dotyczących bezpieczeństwa NIR+RIT.
- Rodzaj badania - Opisy trzech przypadków
- Rodzaj badania - Wyniki analizy bazy danych FAERS, zawierającej zgłoszenia z nadzoru nad bezpieczeństwem leków (*pharmacovigilance*). Z uwagi na brak opisu populacji poddawanej leczeniu i specyfikę podawanych wyników (ocena nowych sygnałów bezpieczeństwa) publikacje tego typu opisano osobno, w rozdziale "Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA".
- Populacja - Pacjenci rozpoczęli leczenie NIR+RIT w warunkach hospitalizacji.
- Liczebność kohorty leczonej NIR+RIT - N < 100
- Liczebność kohorty leczonej NIR+RIT - N < 100
- Wtórne - Opracowanie wtórne, dotyczące stosowania NIR+RIT u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek lub poddawanych leczeniu nerkozastępczemu.
- Interwencja - W badaniu oceniano rozpowszechnienie przeciwwskazań do podania NIR+RIT w populacji hospitalizowanych chorych z COVID-19. Żaden z pacjentów nie był leczony NIR+RIT.
- Interwencja - raport z oceny *pharmacovigilance* w USA, obejmujący okres 01.2020-09.2021, sprzed dopuszczenia do obrotu leku Paxlovid. Nie zawiera żadnych wyników dotyczących bezpieczeństwa NIR+RIT.
- Liczebność kohorty leczonej NIR+RIT - N < 100
- Liczebność kohorty leczonej NIR+RIT - N < 100
- Punkt końcowy - W badaniu oceniano czynniki związane z dążeniem do leczenia COVID-19 u chorych zakażonych SARS-CoV-2 oraz częstość otrzymywania leczenia. Nie oceniano skuteczności ani bezpieczeństwa terapii.
- Rodzaj badania - W publikacji opisano procedurę oceny i wyboru opcji leczenia pacjentów z COVID-19 o łagodnym lub umiarkowanym przebiegu. Nie oceniano skuteczności ani bezpieczeństwa leczenia.
- Liczebność kohorty leczonej NIR+RIT - N < 100

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

<p>Lerner A H, Arvanitis P, Vieira K, Klein E J, Farmakiotis . mRNA Vaccination Decreases COVID-19-Associated Morbidity and Mortality Among Organ Transplant Recipients: A Contemporary Cohort Study. <i>Open Forum Infectious Diseases</i> 2022; 9(10)</p> <p>Lewnard J A, McLaughlin J M, Malden D, Hong V, Puzniak L, Ackerson B K, Lewin B J, Kim J S, Shaw S F, Takhar H, Jodar L, Tartof S . Effectiveness of nirmatrelvir-ritonavir against hospital admission or death: a cohort study in a large US healthcare system. <i>medRxiv</i> 2023</p> <p>Li H, Gao M, You H, Zhang P, Pan Y, Li N, Qin L, Wang H, Li D, Li Y, Qiao H, Gu L, Xu S, Guo W, Wang N, Liu C, Gao P, Niu J, Cao J, Zheng . Association of nirmatrelvir/ritonavir treatment on upper respiratory SARS-CoV-2 RT-PCR negative conversion rates among high-risk patients with COVID-19. <i>Clin Infect Dis</i> 2022</p> <p>Li H, Gao M, You H, Zhang P, Pan Y, Li N, Qin L, Wang H, Li D, Li Y, Qiao H, Gu L, Xu S, Guo W, Wang N, Liu C, Gao P, Niu J, Cao J, Zheng . Association of Nirmatrelvir/Ritonavir Treatment on Upper Respiratory Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction (SARS-Cov-2 RT-PCR) Negative Conversion Rates Among High-Risk Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). <i>Clin Infect Dis</i> 2023; 76(3):e148-e154</p> <p>Li M, Zhang Q S, Liu X L, Wang H L, Liu . Adverse Events Associated with Nirmatrelvir/Ritonavir: A Pharmacovigilance Analysis Based on FAERS. <i>Pharmaceuticals</i> 2022; 15(12)</p> <p>Loza A, Farias R, Gavin N, Wagner R, Hammer E, Shields . Short-term Pregnancy Outcomes After Nirmatrelvir-Ritonavir Treatment for Mild-to-Moderate Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). <i>Obstet Gynecol</i> 2022; 140(3):447-449</p> <p>Lu A, Zhou X, Han D, Tang L, Rong X, Zheng Y, Hong . Nirmatrelvir-ritonavir treatment on SARS-CoV-2 viral dynamics in high altitude habitants. <i>Lancet Reg Health West Pac</i> 2023; 30:100671</p> <p>Lu G, Zhang Y, Zhang H, Ai J, He L, Yuan X, Bao S, Chen X, Wang H, Cai J, Wang S, Zhang W, Xu . Geriatric risk and protective factors for serious COVID-19 outcomes among older adults in Shanghai Omicron wave. <i>Emerg Microbes Infect</i> 2022; 11(1):2045-2054</p> <p>Magro P, Degli Antoni M, Formenti B, Viola F, Castelli F, Amadasi S, Quiros-Roldan . Characteristics of the population with mild COVID-19 symptoms eligible for early treatment attended in a single center in Northern Italy. <i>Journal of Infection and Public Health</i> 2023; 16(1):104-106</p> <p>Martin-Blondel G, Marcelin A G, Soulié C, Kaiseridi S, Lusivika-Nzinga C, Zafilaza K, Dorival C, Nailler L, Boston A, Ronchetti A M, Melenotte C, Cabié A, Choquet C, Trinh-Duc A, Lacombe K, Gaube G, Coustillères F, Pourcher V, Martellosio J P, Peiffer-Smadja N, Chauveau M, Housset P, Piroth L, Devaux M, Pialoux G, Martin A, Dubee V, Frey J, Le Bot A, Cazanave C, Petua P, Liblau R, Carrat F, Yordanov . Time to negative PCR conversion amongst high-risk patients with mild-to-moderate Omicron BA.1 and BA.2 COVID-19 treated with sotrovimab or nirmatrelvir. <i>Clin Microbiol Infect</i> 2022</p> <p>Mazzotta V, Cozzi Lepri A, Colavita F, Rosati S, Lalle E, Cimaglia C, Paulicelli J, Mastorosa I, Vita S, Fabeni L, Vergori A, Maffongelli G, Carletti F, Lanini S, Caraffa E, Milozzi E, Libertone R, Piselli P, Girardi E, Garbuglia A, Vaia F, Maggi F, Nicastrì E, Antinori . Viral load decrease in SARS-CoV-2 BA.1 and BA.2 Omicron sublineages infection after treatment with monoclonal antibodies and direct antiviral agents. <i>Journal of Medical Virology</i> 2023; 95(1)</p> <p>Mecadon K, Arvanitis P, Farmakiotis D, Rogers . Single-center experience with nirmatrelvir/ritonavir in kidney transplant recipients on tacrolimus maintenance immunosuppression. <i>Clin Transplant</i> 2022; 36(8):e14752</p> <p>Menkir T F, Donnelly C . The impact of repeated rapid test strategies on the effectiveness of at-home antiviral treatments for SARS-CoV-2. <i>Nature Communications</i> 2022; 13(1)</p>	<p>Liczebność kohorty leczonej NIR+RIT - N < 100</p> <p>Typ publikacji - Brak opublikowanego, pełnotekstowego artykułu (dostępny wyłącznie nierecenzowany preprint)</p> <p>Populacja - Pacjenci rozpoczęli leczenie NIR+RIT w warunkach hospitalizacji.</p> <p>Populacja - Pacjenci rozpoczęli leczenie NIR+RIT w warunkach hospitalizacji.</p> <p>Rodzaj badania - Wyniki analizy bazy danych FAERS, zawierającej zgłoszenia z nadzoru nad bezpieczeństwem leków (<i>pharmacovigilance</i>). Z uwagi na brak opisu populacji poddawanej leczeniu i specyfikę podawanych wyników (ocena nowych sygnałów bezpieczeństwa) publikacje tego typu opisano osobno, w rozdziale "Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA".</p> <p>Liczebność kohorty leczonej NIR+RIT - N < 100</p> <p>Liczebność kohorty leczonej NIR+RIT - N < 100</p> <p>Populacja - Pacjenci rozpoczęli leczenie NIR+RIT w warunkach hospitalizacji.</p> <p>Interwencja - W badaniu analizowano charakterystykę populacji chorych na COVID-19 w pojedynczym ośrodku klinicznym w Północnych Włoszech oraz ordynowane terapie. Nie oceniano skuteczności ani bezpieczeństwa poszczególnych terapii (wyłącznie "leczenie przeciwwirusowe" ogółem). NIR+RIT otrzymało 34,2% chorych leczonych lekami przeciwwirusowymi. Nie wyodrębniono wyników leczenia tej podgrupy.</p> <p>Liczebność kohorty leczonej NIR+RIT - N < 100</p> <p>Liczebność kohorty leczonej NIR+RIT - N < 100</p> <p>Rodzaj badania - W publikacji przedstawiono opis 4 przypadków pacjentów po przeszczepieniu nerki, bez zbiorczego podsumowania wyników</p> <p>Rodzaj badania - Matematyczne modelowanie wpływu stosowania szybkich testów wykrywających COVID-19 na efektywność terapii przeciwwirusowych stosowanych w warunkach domowych, na podstawie</p>
---	---

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

<p>Muse O, Patell R, Lee M, Lech T, Guirguis M, Dodge L, Zwicker J . Impact of Paxlovid on international normalized ratio among patients on chronic warfarin therapy. <i>Blood</i> 2022; 140(25):2757-2759</p> <p>Nene R V, Navarro M R, Tomaszewski C A, Lafree . Experience Using Paxlovid for Patients With Coronavirus Disease 2019 in a Resource-Limited Emergency Department. <i>Ann Emerg Med</i> 2022; 80(4):382-383</p> <p>Park H, Park Y J, Lee H Y, Yu M, Song Y J, Lee S E, Lee J J, Lee E S, Kim . The effectiveness of Paxlovid treatment in long-term care facilities in South Korea during the outbreak of the Omicron variant of SARS-CoV-2. <i>Osong Public Health Res Perspect</i> 2022; 13(6):443-447</p> <p>Pérez Catalán I, García Muñoz S, Roig Martí C, Gómez Alfaro I, Serrano Picazo L, Torres García M, Reig Valero R, Ferrando Piqueres R, Mateu Campos L, Ramos Rincón J M, Usó Blasco . Nirmatrelvir/ritonavir as a potential treatment for prolonged SARS-CoV-2 infection in immunocompromised patients. <i>Rev Esp Quimioter</i> 2022; 35(6):589-591</p> <p>Pesko B, Deng A, Chan J D, Neme S, Dhanireddy S, Jain . Safety, and Tolerability of Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir) in High Risk Patients. <i>Clin Infect Dis</i> 2022</p> <p>Pinargote-Celorio H, Otero-Rodríguez S, González-de-la-Aleja P, Rodríguez-Díaz J C, Climent E, Chico-Sánchez P, Riera G, Llorens P, Aparicio M, Montiel I, Boix V, Moreno-Pérez Ó, Ramos-Rincón J M, Merino . Mild SARS-CoV-2 infection in vulnerable patients: Implementation of a clinical pathway for early treatment. <i>Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica</i> 2023</p> <p>Qi T, Jin Y, Wang H, Liao Y, Liu T, Mao E, Li F, Li Y, Fan X, Ling . Nirmatrelvir-ritonavir Therapy and COVID-19 Vaccination Improve Clinical Outcomes of SARS-CoV-2 Omicron Variant Infection. <i>J Med Virol</i> 2023</p> <p>Qian G, Wang X, Patel N J, Kawano Y, Fu X, Cook C E, Vanni K M M, Kowalski E N, Banasiak E P, Bade K J, Srivatsan S, Williams Z K, Todd D J, Weinblatt M E, Wallace Z S, Sparks J . Outcomes with and without outpatient SARS-CoV-2 treatment for patients with COVID-19 and systemic autoimmune rheumatic diseases: A retrospective cohort study. <i>medRxiv</i> 2022</p> <p>Salerno DM, Jennings DL, Lange NW, Kovac DB, Shertel T, Chen JK, Hedvat J, Scheffert J, Brown RS Jr, Pereira M. Early clinical experience with nirmatrelvir/ritonavir for the treatment of COVID-19 in solid organ transplant recipients. <i>Am J Transplant</i> 2022; 22(8):2083-2088</p> <p>Schminke L, Fleck . Delayed COVID-19 rebound following nirmatrelvir/ritonavir treatment in B-cell-depleted patients. <i>Int J Rheum Dis</i> 2022</p> <p>Shao J, Fan R, Hu J, Zhang T, Lee C, Huang X, Wang F, Liang H, Jin Y, Jiang Y, Gu Y, Huang . Clinical Progression and Outcome of Hospitalized Patients Infected with SARS-CoV-2 Omicron Variant in Shanghai, China. <i>Vaccines</i> 2022; 10(9)</p> <p>Shoji K, Tsuzuki S, Akiyama T, Matsunaga N, Asai Y, Suzuki S, Iwamoto N, Funaki T, Yamada M, Ozawa N, Yamaguchi K, Miyairi I, Ohmagari . Comparison of clinical characteristics of COVID-19 in pregnant women between the Delta and Omicron variants of concern predominant periods. <i>Journal of Infection and Chemotherapy</i> 2023; 29(1):33-38</p> <p>Singh RSP, Toussi SS, Hackman F, Chan PL, Rao R, Allen R, Van Eyck L, Pawlak S, Kadar EP, Clark F, Shi H, Anderson AS, Binks M, Menon S, Nucci G, Bergman . Innovative Randomized Phase I Study and Dosing Regimen Selection to Accelerate and Inform Pivotal COVID-19 Trial of Nirmatrelvir. <i>Clin Pharmacol Ther</i> 2022; 112(1):101-111</p> <p>Sullivan M, Perrine C G, Kelleher J, Kanwar O, Kuwabara S, Bennett K, Jackson B R, Patel P, Pennini M . Notes From the Field: Dispensing of Oral Antiviral Drugs for Treatment of COVID-19 by Zip Code-Level Social Vulnerability - United States, December 23, 2021-August 28, 2022. <i>MMWR Morb Mortal Wkly Rep</i> 2022; 71(43):1384-1385</p> <p>Swets M C, de Boer M G J, Groeneveld G . Nirmatrelvir Use during the Omicron Surge. <i>N Engl J Med</i> 2022; 387(26):2479</p> <p>Vazquez S R, Wilson A S, Witt D . Management of potential drug-drug interactions with nirmatrelvir-ritonavir and oral anticoagulants: a case series. <i>Journal of Thrombosis and Thrombolysis</i> 2022; 54(4):583-586</p> <p>Vuppalanchi S, Weaver L, Box K, Pontones . Tolerance and clinical outcomes of COVID-19 antiviral therapy in long-term care residents. <i>Journal of the American Geriatrics Society</i> 2022; 70(10):3033-3035</p>	<p>opublikowanych danych klinicznych z RCT EPIC-HR. Brak nowych danych pierwotnych.</p> <p>Liczebność kohorty leczonej NIR+RIT - N < 100</p> <p>Liczebność kohorty leczonej NIR+RIT - N < 100</p> <p>Populacja - Pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie NIR+RIT w warunkach hospitalizacji.</p> <p>Rodzaj badania - Opis przypadku.</p> <p>Liczebność kohorty leczonej NIR+RIT - N < 100</p> <p>Język - Publikacja w języku hiszpańskim.</p> <p>Populacja - Pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie NIR+RIT w warunkach hospitalizacji.</p> <p>Typ publikacji - Brak opublikowanego, pełnotekstowego artykułu (dostępny wyłącznie nierecenzowany preprint)</p> <p>Liczebność kohorty leczonej NIR+RIT - N < 100</p> <p>Rodzaj badania - Opis 2 przypadków</p> <p>Liczebność kohorty leczonej NIR+RIT - N < 100</p> <p>Interwencja - Badanie opisujące przebieg COVID-19 u pacjentek w ciąży, w tym stosowane terapie. U żadnej chorej nie zastosowano NIR+RIT.</p> <p>Populacja - Badanie randomizowane I fazy, w którym ocenie poddano zdrowych pacjentów</p> <p>Punkt końcowy - Analiza czynników wpływających na wypisywanie leków przeciwwirusowych pacjentom zamieszkałym w zróżnicowanych rejonach. Nie analizowano skuteczności ani bezpieczeństwa poszczególnych terapii.</p> <p>Typ publikacji - Komentarz do opublikowanego badania, brak danych pierwotnych.</p> <p>Liczebność kohorty leczonej NIR+RIT - N < 100</p> <p>Liczebność kohorty leczonej NIR+RIT - N < 100</p>
---	---

**Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)**

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

<p>Wang L, Berger NA, Davis PB, Kaelber DC, Volkow ND, Xu . COVID-19 rebound after Paxlovid and Molnupiravir during January-June 2022. medRxiv 2022</p> <p>Wang L, Volkow ND, Davis PB, Berger NA, Kaelber DC, Xu . COVID-19 rebound after Paxlovid treatment during Omicron BA.5 vs BA.2.12.1 subvariant predominance period. medRxiv 2022</p> <p>Wang Y, Chen X, Liu X, Zhao D, Feng . Nirmatrelvir–ritonavir might only be effective in elderly patients. <i>Journal of Medical Virology</i> 2023; 95(1)</p> <p>Wang Y, Zhao D, Liu X, Chen X, Xiao W, Feng . Early administration of Paxlovid reduces the viral elimination time in patients infected with SARS-CoV-2 Omicron variants. <i>Journal of Medical Virology</i> 2023; 95(1)</p> <p>Weng C, Xie R, Han G, Yuan Y, Li S, Wang C, Wang X, Jiang W, Jiang . Safety and Efficacy of Paxlovid Against Omicron Variants of Coronavirus Disease 2019 in Elderly Patients. <i>Infect Dis Ther</i> 2023:1-14</p> <p>Wong CKH, Au ICH, Lau KTK, Lau EHY, Cowling BJ, Leung G. Real-world effectiveness of early molnupiravir or nirmatrelvir-ritonavir in hospitalised patients with COVID-19 without supplemental oxygen requirement on admission during Hong Kong's omicron BA.2 wave: a retrospective cohort study. <i>Lancet Infect Dis</i> 2022</p> <p>Wong G L, Yip T C, Lai M S, Wong V W, Hui D S, Lui G . Incidence of Viral Rebound After Treatment With Nirmatrelvir-Ritonavir and Molnupiravir. <i>JAMA Netw Open</i> 2022; 5(12):e2245086</p> <p>Zerbit J, Detroit M, Meyer A, Decroocq J, Deau-Fischer B, Deschamps P, Birsén R, Mondesir J, Franchi P, Miekoutima E, Guerin C, Batista R, Bouscary D, Willems L, Vignon . Patients with Hematological Malignancies Treated with T-Cell or B-Cell Immunotherapy Remain at High Risk of Severe Forms of COVID-19 in the Omicron Era. <i>Viruses</i> 2022; 14(11)</p> <p>Zhong W, Jiang X, Yang X, Feng T, Duan Z, Wang W, Sun Z, Chen L, Nie X, Zhu C, Zhang W, Li . The efficacy of paxlovid in elderly patients infected with SARS-CoV-2 omicron variants: Results of a non-randomized clinical trial. <i>Frontiers in Medicine</i> 2022; 9</p> <p>Zhong W, Yang X, Jiang X, Duan Z, Wang W, Sun Z, Chen W, Zhang W, Xu J, Cheng J, Yuan X, Li . Factors associated with prolonged viral shedding in older patients infected with Omicron BA.2.2. <i>Front Public Health</i> 2022; 10:1087800</p>	<p>Typ publikacji - Brak opublikowanego, pełnotekstowego artykułu (dostępny wyłącznie nierecenzowany preprint)</p> <p>Typ publikacji - Brak opublikowanego, pełnotekstowego artykułu (dostępny wyłącznie nierecenzowany preprint)</p> <p>Typ publikacji - Komentarz do opublikowanych badań, brak pierwotnych danych klinicznych.</p> <p>Populacja - Pacjenci rozpoczęli leczenie NIR+RIT w warunkach hospitalizacji.</p> <p>Liczebność kohorty leczonej NIR+RIT - N < 100</p> <p>Populacja - Pacjenci rozpoczęli leczenie NIR+RIT w warunkach hospitalizacji.</p> <p>Populacja - Pacjenci rozpoczęli leczenie NIR+RIT w warunkach hospitalizacji.</p> <p>Interwencja - W badaniu analizowano zapadalność na COVID-19 w populacji chorych z nowotworami hematologicznymi, jak również wyniki kliniczne pacjentów, którzy zachorowali na COVID-19. Tylko 3 na 57 zakażonych pacjentów otrzymało leczenie NIR+RIT.</p> <p>Populacja - Pacjenci rozpoczęli leczenie NIR+RIT w warunkach hospitalizacji.</p> <p>Populacja - Pacjenci rozpoczęli leczenie NIR+RIT w warunkach hospitalizacji.</p>
--	---

**Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)**

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

15.6 Przeglądy systematyczne włączone do przeglądu badań wtórnych

Akinosoglou 2022	Akinosoglou K, Schinas G, Gogos. Oral Antiviral Treatment for COVID-19: A Comprehensive Review on Nirmatrelvir/Ritonavir. <i>Viruses</i> 2022; 14(11)
Amani 2022	Amani B, Amani . Efficacy and safety of nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid) for COVID-19: a rapid review and meta-analysis. <i>J Med Virol</i> 2022
Cheema 2023	Cheema H A, Jafar U, Sohail A, Shahid A, Sahra S, Ehsan M, Athar F, Shah J, Sah . Nirmatrelvir-ritonavir for the treatment of COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. <i>J Med Virol</i> 2023
Chourasia 2023	Chourasia P, Maringanti B S, Edwards-Fligner M, Gangu K, Bobba A, Sheikh A B, Shekhar. Paxlovid (Nirmatrelvir and Ritonavir) Use in Pregnant and Lactating Woman: Current Evidence and Practice Guidelines-A Scoping Review. <i>Vaccines (Basel)</i> 2023; 11(1)
Focosi 2023	Focosi D, McConnell S, Shoham S, Casadevall A, Maggi F, Antonelli. Nirmatrelvir and COVID-19 development, pharmacokinetics, clinical efficacy, resistance, relapses, and pharmacoconomics. <i>Int J Antimicrob Agents</i> 2023; 61(2):106708
Lai 2022	Lai C C, Hsueh P. Coronavirus disease 2019 rebounds following nirmatrelvir/ritonavir treatment. <i>J Med Virol</i> 2022
Reis 2022	Reis S, Metzendorf M I, Kuehn R, Popp M, Gagyor I, Kranke P, Meybohm P, Skoetz N, Weibel. Nirmatrelvir combined with ritonavir for preventing and treating COVID-19. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> 2022; 9(9):Cd015395
Zheng 2023	Zheng Q, Ma P, Wang M, Cheng Y, Zhou M, Ye L, Feng Z, Zhang. Efficacy and safety of Paxlovid for COVID-19:a meta-analysis. <i>Journal of Infection</i> 2023; 86(1):66-117

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

15.7 Opracowania wtórne wykluczone z przeglądu systematycznych badań wtórnych na podstawie analizy pełnych tekstów, z przyczynami wykluczenia

<p>Anjani, Kumar S, Rathi B, Poona. Recent updates on the biological efficacy of approved drugs and potent synthetic compounds against SARS-CoV-2. <i>RSC Adv</i> 2023; 13(6):3677-3687</p>	<p>Niespełnione kryteria przeglądu systematycznego – opracowanie poglądowe.</p>
<p>Ashour NA, Abo Elmaaty A, Sarhan AA, Elkaeed EB, Moussa AM, Erfan IA, Al-Karmalawy A. A Systematic Review of the Global Intervention for SARS-CoV-2 Combating: From Drugs Repurposing to Molnupiravir Approval. <i>Drug Des Devel Ther</i> 2022; 16:685-715</p>	<p>Niespełnione kryteria przeglądu systematycznego - opracowanie opisano jako przegląd systematyczny, ale poza takim stwierdzeniem nie podano żadnych szczegółów odnośnie procesu wyszukiwania badań klinicznych; podano informacje o jednym badaniu prowadzonym w ramach oceny leku Paxlovid, ale nie przedstawiono żadnych dodatkowych szczegółów tego badania.</p>
<p>Bartoletti M, Azap O, Barac A, Bussini L, Ergonul O, Krause R, Martin-Quiros A, Paño-Pardo J R, Power N, Sibani M, Szabo B G, Tsiodras S, Zollner-Schwetz I, Rodríguez-Baño . European society of clinical microbiology and infectious diseases guidelines for coronavirus disease 2019: an update on treatment of patients with mild/moderate disease. <i>Clinical Microbiology and Infection</i> 2022; 28(12):1578-1590</p>	<p>Niespełnione kryteria przeglądu systematycznego - wytyczne oparte na przeglądzie systematycznym, ale nie zaprezentowano samego przeglądu.</p>
<p>Beinfeld M, Yeung K, Whittington MD, Mohammed R, Nhan E, Pearson S. Oral treatments for outpatient COVID-19: Effectiveness and value. <i>J Manag Care Spec Pharm</i> 2022; 28(8):903-909</p>	<p>Interwencja - przegląd systematyczny ukierunkowany na ocenę szerszego spektrum terapii, stosowanych u chorych na COVID-19 (celem pracy nie była ocena NIR+RIT).</p>
<p>Blair H . Nirmatrelvir plus ritonavir in COVID-19: a profile of its use. <i>Drugs Ther Perspect</i> 2022:1-7</p>	<p>Niespełnione kryteria przeglądu systematycznego - przegląd niesystematyczny.</p>
<p>Budi D S, Oktavian P, Asmarawati T P, Lestari P, Ariviani F, Ihsanulhaj R, Tsania T, Febiola D, Putri N . Antiviral Treatment in COVID-19 Outpatients: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. <i>Acta Med Indones</i> 2022; 54(4):540-555</p>	<p>Interwencja - praca ukierunkowana na ocenę szerszego spektrum terapii, stosowanych u chorych na COVID-19 (celem pracy nie była ocena NIR+RIT).</p>
<p>Ferrara F, Zovi A, Trama U, Vitiello . Nirmatrelvir-remdesivir association for non-hospitalized adults with COVID-19, point of view. <i>Inflammopharmacology</i> 2022:1-5</p>	<p>Niespełnione kryteria przeglądu systematycznego - w opracowaniu przedstawiono podsumowanie badań oceniających monoterapię preparatem Paxlovid oraz samym remdesywirem, ale nie podano żadnych informacji odnośnie procesu wyszukiwania badań.</p>
<p>George N, Imran M, Khan S A, Al Balushi K, Asdaq S M B, Joham . A Spotlight on the Development, Pharmaceutical Trends, Innovations and Patents of Nirmatrelvir (Paxlovid™). <i>International Journal of Pharmacology</i> 2022; 18(7):1340-1352</p>	<p>Niespełnione kryteria przeglądu systematycznego - opracowanie poglądowe.</p>
<p>Haddad F, Dokmak G, Karaman . A Comprehensive Review on the Efficacy of Several Pharmacologic Agents for the Treatment of COVID-19. <i>Life (Basel)</i> 2022; 12(11)</p>	<p>Niespełnione kryteria przeglądu systematycznego - opracowanie poglądowe.</p>
<p>Hui DSC, Zumla . Advances in the epidemiology, clinical features, diagnosis, clinical management and prevention of coronavirus disease 2019. <i>Curr Opin Pulm Med</i> 2022; 28(3):166-173</p>	<p>Niespełnione kryteria przeglądu systematycznego - w opracowaniu przedstawiono ogólne aspekty pandemii koronawirusa, epidemiologię oraz pojawiające się nowe terapie, ale nie podano żadnych informacji odnośnie procesu wyszukiwania badań.</p>
<p>Islam T, Hasan M, Rahman MS, Islam M. Comparative evaluation of authorized drugs for treating Covid-19 patients. <i>Health Sci Rep</i> 2022; 5(4):e671</p>	<p>Interwencja - przegląd systematyczny ukierunkowany na ocenę szerszego spektrum terapii, stosowanych u chorych na COVID-19 (celem pracy nie była ocena NIR+RIT).</p>
<p>Kaduszkiewicz H, Kochen MM, Kluge S, Malin JJ, Weibel S, Skoetz . Recommendations for the Outpatient Drug Treatment of Patients With COVID-19. <i>Dtsch Arztebl Int</i> 2022; 119(19):342-349</p>	<p>Interwencja - przegląd systematyczny ukierunkowany na ocenę szerszego spektrum terapii, stosowanych u chorych na COVID-19 (celem pracy nie była ocena NIR+RIT).</p>

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Krittanawong C, Maitra N, Kumar A, Hahn J, Wang Z, Carrasco D, Zhang H J, Sun T, Jneid H, Virani S . COVID-19 and preventive strategy. <i>American Journal of Cardiovascular Disease</i> 2022; 12(4):153-169	Niespełnione kryteria przeglądu systematycznego - opracowanie poglądowe.
Lai CC, Wang YH, Chen KH, Chen CH, Wang C. The Clinical Efficacy and Safety of Anti-Viral Agents for Non-Hospitalized Patients with COVID-19: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. <i>Viruses</i> 2022; 14(8)	Interwencja - przegląd systematyczny ukierunkowany na ocenę szerszego spektrum terapii, stosowanych u chorych na COVID-19 (celem pracy nie była ocena NIR+RIT).
Lee T C, Pogue J M, McCreary E K, Morris A . What is the place in therapy for nirmatrelvir/ritonavir?. <i>BMJ Evidence-Based Medicine</i> 2022	Niespełnione kryteria przeglądu systematycznego - opracowanie poglądowe.
Liu X, Shi J, Wang D, Su Y, Xing Z, Sun F, Chen . Therapeutic Polypeptides and Peptidomimetics: Powerful Tools for COVID-19 Treatment. <i>Clinical Drug Investigation</i> 2023; 43(1):13-22	Interwencja - praca ukierunkowana na ocenę szerszego spektrum terapii, stosowanych u chorych na COVID-19 (celem pracy nie była ocena NIR+RIT).
Luque-Paz D, Sesques P, Wallet F, Bachy E, Ader . B-cell malignancies and COVID-19: a narrative review. <i>Clinical Microbiology and Infection</i> 2022	Interwencja - praca ukierunkowana na ocenę szerszego spektrum terapii, stosowanych u chorych na COVID-19 (celem pracy nie była ocena NIR+RIT).
Michalski A, Wójcicka P, Bielawska-Drózd A, Bartoszcze . Review of studies on sars-cov-2 infection inhibitors n. <i>Ann Agric Environ Med</i> 2021	Niespełnione kryteria przeglądu systematycznego - w opracowaniu przedstawiono przegląd badań nad lekami hamującymi aktywność wirusa SARS-CoV-2, ale nie podano żadnych informacji odnośnie procesu wyszukiwania badań.
Narayanan D, Parimon . Current Therapeutics for COVID-19, What We Know about the Molecular Mechanism and Efficacy of Treatments for This Novel Virus. <i>International Journal of Molecular Sciences</i> 2022; 23(14)	Niespełnione kryteria przeglądu systematycznego - przegląd niesystematyczny, brak kryteriów włączenia.
Pitre T, Van Alstine R, Chick G, Leung G, Mikhail D, Cusano E, Khalid F, Zeraatkar . Antiviral drug treatment for nonsevere COVID-19: a systematic review and network meta-analysis. <i>CMAJ</i> 2022; 194(28):E969-E980	Interwencja - przegląd systematyczny ukierunkowany na ocenę szerszego spektrum terapii, stosowanych u chorych na COVID-19 (celem pracy nie była ocena NIR+RIT).
Pupo Correia M, Fernandes S, Filipe . Cutaneous adverse reactions to the new oral antiviral drugs against SARS-CoV-2. <i>Clinical and Experimental Dermatology</i> 2022; 47(9):1738-1740	Niespełnione kryteria przeglądu systematycznego - list zawierający omówienie wybranych badań.
Qaseem A, Yost J, Miller M C, Andrews R, Jokela J A, Forcica M A, Abraham G M, Humphrey L L, Lee R A, Tschanz M P, Etzeandía-Ikobaltzeta I, Harrod C, Shamlivan T, Umana . Outpatient Treatment of Confirmed COVID-19: Living, Rapid Practice Points From the American College of Physicians (Version 1). <i>Ann Intern Med</i> 2023; 176(1):115-124	Niespełnione kryteria przeglądu systematycznego - opracowanie przedstawia zalecenia oparte na przeglądzie badań, ale nie zawiera systematycznego przeglądu wyników badań.
Quah K S E, Huang X, Renia L, Oon H . Drug interactions between common dermatological medications and the oral anti-COVID-19 agents nirmatrelvir-ritonavir and molnupiravir. <i>Ann Acad Med Singap</i> 2022; 51(12):774-786	Interwencja - praca ukierunkowana na ocenę szerszego spektrum terapii, stosowanych u chorych na COVID-19 (celem pracy nie była ocena NIR+RIT).
S K SR, P A A, B S, Kalala KP, Pm A, Sabarathinam . Drug interaction risk between cardioprotective drugs and drugs used in treatment of COVID-19: A evidence-based review from six databases. <i>Diabetes Metab Syndr</i> 2022; 16(3):102451	Niespełnione kryteria przeglądu systematycznego - opracowanie określające potencjalne zależności pomiędzy lekami stosowanymi w leczeniu covid-19 a lekami stosowanymi w leczeniu cukrzycy/kardioprotekcyjnymi; nie poszukiwano badań klinicznych, przejrano jedynie dane z baz danych monitorujących interakcje pomiędzy lekami.
Sendi P, Razonable RR, Nelson SB, Soriano A, Gandhi R. First-generation oral antivirals against SARS-CoV-2. <i>Clin Microbiol Infect</i> 2022	Interwencja - przegląd systematyczny ukierunkowany na ocenę szerszego spektrum terapii, stosowanych u chorych na COVID-19 (celem pracy nie była ocena NIR+RIT).
Siemieniuk RA, Bartoszko JJ, Zeraatkar D, Kum E, Qasim A, Martinez JPD, Izcovich A, Lamontagne F, Han MA, Agarwal A, Agoritsas T, Azab M, Bravo G, Chu DK, Cuban R, Devji T, Escamilla Z, Foroutan F, Gao Y, Ge L, Ghadimi M, Heels-Ansdell D, Honarmand K, Hou L, Ibrahim Q, Khamis A, Lam B, Mansilla C, Loeb M, Mi-roshnychenko A, Marcucci M, McLeod SL, Motaghi S, Murthy S, Mustafa RA, Pardo-Hernandez H, Rada G, Rizwan Y, Saadat P, Switzer C, Thabane L, Tomlinson G, Vandvik PO, Vernooij RW, Viteri-García A, Wang Y, Yao L, Zhao Y, Guyatt GH, Brignardello-Petersen . Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis. <i>BMJ</i> 2020; 370:m2980	Interwencja - przegląd systematyczny ukierunkowany na ocenę szerszego spektrum terapii, stosowanych u chorych na COVID-19 (celem pracy nie była ocena NIR+RIT).

**Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)**

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

- Sommer I, Dobrescu A, Ledinger D, Moser I, Thaler K, Persad E, Fangmeyer M, Emprechtinger R, Klerings I, Gartlehner . Annals Video Summary - Outpatient Treatment of Confirmed COVID-19: A Living, Rapid Review for the American College of Physicians. *Annals of Internal Medicine* 2023; 176(1):92-104
- Takashita E, Yamayoshi S, Fukushi S, Suzuki T, Maeda K, Sakai-Tagawa Y, Ito M, Uraki R, Halfmann P, Watanabe S, Takeda M, Hasegawa H, Imai M, Kawaoka . Efficacy of Antiviral Agents against the Omicron Subvariant BA.2.75. *New England Journal of Medicine* 2022; 387(13):1236-1238
- Wen W, Chen C, Tang J, Wang C, Zhou M, Cheng Y, Zhou X, Wu Q, Zhang X, Feng Z, Wang M, Mao . Efficacy and safety of three new oral antiviral treatment (molnupiravir, fluvoxamine and Paxlovid) for COVID-19 : a meta-analysis. *Ann Med* 2022; 54(1):516-523
- Wu Y, Long Y, Wang F, Liu W, Wang . Emergence of SARS-CoV-2 Omicron variant and strategies for tackling the infection. *Immunity, Inflammation and Disease* 2022; 10(12)
- Yamakawa K, Yamamoto R, Terayama T, Hashimoto H, Ishihara T, Ishimaru G, Imura H, Okano H, Narita C, Mayumi T, Yasuda H, Yamada K, Yamada H, Kawasaki T, Shime N, Doi K, Egi M, Ogura H, Aihara M, Kushimoto S, Nishida . Japanese rapid/living recommendations on drug management for COVID-19: updated guidelines (July 2022). *Acute Medicine and Surgery* 2022; 9(1)
- Zemskov D N, Balykova L A, Radaeva O A, Zaslavskaya K Ya, Bely P A, Semenova E V, Shirmankina M V, Koryanova K . CURRENT ASPECTS OF ETIOTROPIC COVID-19 THERAPY. *Farmatsiya i Farmakologiya* 2022; 10(5):432-445
- Zhong L, Zhao Z, Peng X, Zou J, Yang . Recent advances in small-molecular therapeutics for COVID-19. *Precision Clinical Medicine* 2022; 5(4)
- Interwencja - praca ukierunkowana na ocenę szerszego spektrum terapii, stosowanych u chorych na COVID-19 (celem pracy nie była ocena NIR+RIT).
- Niespełnione kryteria przeglądu systematycznego - list opisujący pierwotne badanie in vitro.
- Interwencja - przegląd systematyczny ukierunkowany na ocenę szerszego spektrum terapii, stosowanych u chorych na COVID-19 (celem pracy nie była ocena NIR+RIT).
- Punkty końcowe - przegląd nie zawiera systematycznego przeglądu wyników leczenia NIR+RIT (ocena innych punktów końcowych).
- Niespełnione kryteria przeglądu systematycznego - wytyczne oparte na PS, PS nie został szczegółowo przedstawiony.
- Interwencja - praca ukierunkowana na ocenę szerszego spektrum terapii, stosowanych u chorych na COVID-19 (celem pracy nie była ocena NIR+RIT).
- Niespełnione kryteria przeglądu systematycznego - opracowanie poglądowe.

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

15.8 Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Wyszukiwanie przeprowadzono do 5 września 2022 roku.

Tabela 72. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	paxlovid[tw]	253
2	nirmatrelvir[nm] OR nirmatrelvir[tw]	450
3	nirmatrelvir and ritonavir drug combination [nm]	72
4	PF07321332[tw] OR "PF-07321332"[tw]	60
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	541

Tabela 73. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	paxlovid AND [embase]/lim	296
2	('nirmatrelvir'/exp OR 'nirmatrelvir') AND [embase]/lim	692
3	'nirmatrelvir plus ritonavir'/exp AND [embase]/lim	498
4	(pf07321332 OR 'pf-07321332') AND [embase]/lim	77
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	711

Tabela 74. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	paxlovid	15
2	nirmatrelvir	25
3	PF07321332 OR "PF-07321332"	16
4	#1 OR #2 OR #3	44

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

15.9 Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do raportu

15.9.1 Badania RCT

Tabela 75. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania EPIC-HR.

Metodyka			
Rodzaj badania	Badanie kliniczne z randomizacją, podwójnym zaślepieniem i grupą kontrolną placebo		
Zaślepienie	Podwójne zaślepienie		
Skala Jadad	4 (R2; B2; W1)	Klasyfikacja AOTMiT	IIA
Liczba ośrodków	343 w 21 krajach (w tym 7 w Polsce)	Sponsor	Pfizer
Okres obserwacji	28 dni dla oceny skuteczności i 34 dla oceny bezpieczeństwa		
Oszacowanie wielkości próby	Zaplanowano włączenie około 3 tys. osób. Spośród nich 1717 miało zostać włączonych do analizy głównej w celu zapewnienia 90% mocy statystycznej oraz z uwzględnieniem analizy pośredniej, by wykryć 50% różnicę w odsetku hospitalizacji z powodu COVID-19 lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny między NIR+RIT a PBO, przy przewidywanej częstości zdarzeń w grupie placebo na poziomie 7% (analiza w populacji pacjentów, u których leczenie zostało wdrożone w ciągu 3 dni po wystąpieniu objawów i którzy nie otrzymali terapii przeciwciałami monoklonalnymi).		
Analiza statystyczna	<p>Analizę dotyczącą odsetka hospitalizacji z powodu COVID-19 lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny przeprowadzono metodą Kaplana-Meiera, by uwzględnić wszystkich pacjentów, także tych wykluczonych przedwcześnie z badania lub utraconych z obserwacji. Ocenę tego punktu końcowego przeprowadzono sekwencyjnie, najpierw jako głównego punktu końcowego, następnie po wykazaniu istotności jako kluczowy drugorzędowy punkt końcowy i następnie inne drugorzędowe punkty końcowe.</p> <p>W analizie wiremii oceniano różnicę zmian w porównaniu do wyjściowych zlogarytmowanych mian wirusa. Pacjenci bez wykrywalnego miana w dniu 1 byli wykluczani z analizy.</p>		
Punkty końcowe	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> Hospitalizacje z powodu COVID-19 lub zgon bez względu na przyczynę w okresie 28 dni, populacja mITT, brak mAb, rozpoczęcie leczenia w okresie ≤ 3 dni po wystąpieniu objawów; <p>Główne drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> Hospitalizacje z powodu COVID-19 lub zgon bez względu na przyczynę w okresie 28 dni, populacja mITT1, brak mAb, rozpoczęcie leczenia w okresie ≤ 5 po wystąpieniu objawów (kluczowa analiza drugorzędowa); Hospitalizacja z powodu COVID-19 lub zgon bez względu na przyczynę w okresie 28 dni, populacja mITT2, rozpoczęcie leczenia w okresie ≤ 5 dni po wystąpieniu objawów Punkt składowe głównego punktu końcowego analizowane w poszczególnych populacjach i okresach rozpoczęcia terapii po wystąpieniu objawów; Trwałe złagodzenie lub ustąpienie objawów docelowych dla COVID-19; Ocena wiremii (w tym nawrotu); Bezpieczeństwo. 		
Interwencja i komparatory			
Interwencja: NIR+RIT nirmatrelwir w dawce 300 mg/dzień + rytonawir w dawce 100 mg/dzień, podawane co 12 godzin przez 5 dni (łącznie 10 dawek), modyfikacja dawki nie była dozwolona.			
Komparator: PBO, podawane co 12 godzin przez 5 dni (łącznie 10 dawek).			

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

EPIC-HR (publikacje: *Hammond 2022* i *Anderson 2022* oraz doniesienia konferencyjne: *Hammond 2022a* i *Hammond 2022b*; NCT04960202)

W obrębie SoC pacjenci mogli stosować dowolne leczenie dodatkowe, które nie zostało wskazane jako zakazane protokołem badania (w tym wymienione w kryteriach wykluczających udział chorych w badaniu).

Populacja

- Wiek ≥ 18 lat (lub minimalny wiek dorosłości przyjęty w danym kraju, jeśli > 18 lat) w czasie wizyty skryningowej
- Kobiety z potencjałem rozrodczym mogły uczestniczyć w próbie – wymagano, aby płodni uczestnicy stosowali wysoko skuteczną metodę antykoncepcji
- Potwierdzenie zakażenia SARS-CoV-2 za pomocą RT-PCR w dowolnej próbce, zebranej w okresie 5 dni przed randomizacją (preferowaną metodą potwierdzenia był analiza RT-PCR, ale wraz z rozwojem podejścia do tego zagadnienia, dopuszczano także inne testy molekularne lub antygenowe wykrywające RNA lub białko wirusowe; uczestnicy mogą być także zakwalifikowani do badania z uwagi na dodatni wynik szybkiego testu antygenowego na SARS-CoV-2 podczas wizyty skryningowej)
- Wystąpienie objawów związanych z COVID-19 w okresie 5 dni przed randomizacją i co najmniej jednego specyficznego objawu COVID-19 w dniu randomizacji (kaszel, duszność lub trudności w oddychaniu, gorączka- udokumentowana temperatura >38 °C lub subiektywne objawy, np. uczucie gorączki, dreszcze lub drżenia, osłabienie [brak energii lub zmęczenie], bóle mięśni lub ciała, biegunka, nudności, wymioty, ból głowy, zapalenie gardła albo zatłany nos lub katar; objawy niespecyficzne to: uczucie gorączki, utrata węchu, utrata smaku)
- ≥ 1 charakterystyczny lub podstawowy stan chorobowy związany ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na ciężką postać COVID-19, w tym:
 - Wiek ≥ 60 lat
 - BMI ≥ 25 kg/m²
 - Obecne palenie papierosów (w okresie ostatnich 30 dni) i historia palenia papierosów co najmniej 100 w okresie całego życia
 - Choroba immunosupresyjna (np. przeszczepienie szpiku kostnego lub narządu bądź pierwotne niedobory odporności) lub długotrwałe stosowanie immunosupresantów:
 - Kortykosteroidy w dawce równoważnej ≥ 20 mg prednizonu dziennie przez 14 następujących po sobie dni w okresie 30 dni przed włączeniem do próby
 - Terapia biologiczna (np. infliksymab, ustekinumab), leki immunomodulujące (metotreksat, 6MP, azatiopryna) lub leczenie przeciwnowotworowe w okresie 90 dni przed włączeniem do badania
 - Zakażenie wirusem HIV z liczbą komórek CD4 < 200 mm³ i wiremią mniejszą niż 400 kopii/ml
 - Przewlekła choroba płuc (w przypadku astmy wymóg przepisanej codziennej terapii)
 - Znana diagnoza nadciśnienia tętniczego
 - Choroby sercowo-naczyniowe, definiowane jako przebyte: zawał serca, udar, przemijający atak niedokrwienności, niewydolność serca, dławica piersiowa z przepisaniem nitrogliceryny, pomostowanie aortalno-wieńcowe, przeszłone interwencje wieńcowe, endarterektomia tętnicy szyjnej czy pomostowanie aorty
 - Cukrzyca typu 1 lub 2
 - Przewlekła choroba nerek
 - Niedokrwistość sierpowatokrwinkowa
 - Zaburzenia neurorozwojowe (np. porażenie mózgowe, zespół Downa) lub inne stany, które powodują złożoność medyczną (medical complexity; np. genetyczne lub metaboliczne zespoły i ciężkie wady wrodzone)
 - Aktywny rak, inny niż zlokalizowany rak skóry, w tym te wymagające leczenia, o ile terapia, która musi być podawana lub kontynuowana podczas trwania badania, nie należy do zabronionych leków w protokole

Kryteria włączenia

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

EPIC-HR (publikacje: *Hammond 2022* i *Anderson 2022* oraz doniesienia konferencyjne: *Hammond 2022a* i *Hammond 2022b*; NCT04960202)

Kryteria wykluczenia

- o Zależność od urzędzeń medycznych (np. stałe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych [niezwiązane z COVID-19])
- Zdolność do podporządkowania się zaplanowanym wizytom, leczeniu, badaniom, modyfikacją trybu życia i innym procedurom badawczym
- Wyrażenie świadomej zgody na udział w badaniu
- Przebyta hospitalizacja w celu leczenia COVID-19
- Aktualna potrzeba hospitalizacji lub jej przewidywanie w okresie 48 godzin po randomizacji, zgodnie z opinią kliniczną badacza danego ośrodka
- Wcześniejsze od aktualnego, epizody potwierdzonego zakażenia SARS-CoV-2, określone testem molekularnym (antygenowym lub wykorzystującym kwas nukleinowy) z dowolnie zebranej próbki
- Aktywna choroba wątroby w wywiadzie (inna niż bezalkoholowe stłuszczenie wątroby), w tym przewlekłe lub aktywne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C, pierwotna marskość żółciowa wątroby, klasyfikacja B lub C w skali Child-Pugh lub ostra niewydolność wątroby
- Dializy lub znana, umiarkowana do ciężkiej niewydolność nerek (tj. < 45 ml/min/1,73 m² w okresie 6 miesięcy przed wizytą skryningową, przy użyciu formuły CKD-EPI w oparciu o stężenie kreatyniny w osoczu)
- Rozpoznane zakażenie wirusem HIV z wiramią > 400 kopii/ml lub przyjmowanie zabronionego leczenia celowanego na HIV (ze znanej historii medycznej w okresie 6 miesięcy przed skryningiem)
- Podejrzewane lub potwierdzone współistniejące aktywne zakażenie ogólnoustrojowe inne niż COVID-19, które mogą wpływać na ocenę odpowiedzi na interwencję stosowaną w próbie
- Jakiegokolwiek choroba współistniejąca wymagająca hospitalizacji i/lub operacji w okresie 7 dni przed włączeniem do badania lub która jest uznawana za zagrażającą życiu w okresie 30 dni przed włączeniem do badania, zgodnie z oceną badacza
- Historia nadwrażliwości lub innych przeciwwskazań względem któregośkolwiek składnika analizowanej interwencji, zgodnie z oceną badacza
- Inny stan medyczny lub psychiczny, w tym niedawny (w okresie ostatniego roku) lub aktywne myśli/zachowania samobójcze bądź nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych, które mogą zwiększać ryzyko udziału w badaniu lub czynić go niezdolnym do takiego uczestnictwa
- Aktualne lub przewidywane stosowanie jakichkolwiek leków lub substancji, które są wysoce zależne od klirensu CYP3A4 i których wzrost stężenia w osoczu może być związany z poważnymi lub zagrażającymi życiu zdarzeniami podczas terapii lub w okresie 4 dni od ostatniej dawki NIR+RIT
- Współtowarzyszące stosowanie leków lub substancji, które są silnymi induktorami CYP3A4 było zabronione w okresie 28 dni przed 1 dawką NIR/RIT i podczas okresu leczenia
- Otrzymanie lub planowanie otrzymania osocza ozdrowieńca (osoby w fazie rekonwalescencji)
- Otrzymanie lub planowanie otrzymania jakiegokolwiek dawki szczepienia przeciw SARS-CoV-2 przed wizytą w dniu 34
- Brak możliwości nieuczestniczenia w innym badaniu klinicznym z substancją lub urządzeniem w fazie badań, w tym leków dotyczących COVID-19, z długookresową obserwacją
- Podanie jakiegokolwiek leku lub szczepionki w fazie badań w okresie 30 dni (lub zgodnie z lokalnymi wymogami) bądź w trakcie 5 okresów ich półtrwania poprzedzających pierwszą dawkę interwencji stosowanych w próbie (z zależności o tego, co dłuższe)
- Wcześniejszy udział w prowadzonym badaniu lub innej próbie z wykorzystaniem NIR
- Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych w okresie 6 miesięcy przed wizytą skryningową (w przypadku podejrzeń badacza, że uczestnik może mieć takie wyniki, testy potwierdzające należy wykonać podczas skryningu przed podaniem pierwszej dawki interwencji stosowanej w próbie):
 - o AST lub ALT $\geq 2,5 \times$ GGN
 - o Bilirubina całkowita $\geq 2 \times$ GGN ($\geq 3 \times$ GGN w przypadku zespołu Gilberta)
 - o Bezwzględna liczba neutrofilii $< 1000/m^3$

EPIC-HR (publikacje: *Hammond 2022* i *Anderson 2022* oraz doniesienia konferencyjne: *Hammond 2022a* i *Hammond 2022b*; NCT04960202)

o GFR < 45 ml/min/1,73 m² podczas 6 miesięcy przed wizytą skryningową, przy użyciu formuły CKD-EPI w oparciu o stężenie kreatyniny w osoczu

- Nasylenie tlenem < 92% w pomieszczeniu, uzyskane w stanie spoczynku w okresie 24 godzin przed randomizacją (w przypadku chorego, który otrzymuje regularnie przewlekłą suplementację tlenem, saturacja powinna być mierzona w czasie ich standardowej suplementacji tlenem w domu)
- Kobiety w ciąży lub karmiące piersią
- Pracownicy placówki badawczej lub pracownicy firmy Pfizer bezpośrednio zaangażowani w prowadzenie badania, personel placówki nadzorowany w inny sposób przez badacza oraz ich rodziny

Charakterystyka populacji	N	Liczba mężczyzn (%)	Mediana wieku (zakres) [lata]	Średni czas (SD) [dni]	Mediana wirerii (zakres) [log ₁₀ kopii/ml]
NIR+RIT	1120	566 (50,5%)	45,00 (18,00-86,00)	2,93 (1,12)	5,41 (0,00-9,16)
PBO	1126	582 (51,7%)	46,50 (18,00-88,00)	2,99 (1,09)	5,30 (0,00-9,15)

Wyjściowe różnice między grupami

Autorzy podkreślili, że wyjściowe charakterystyki między grupami były podobne.

Przebieg chorych	Skryning	Randomizacja	Pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie	Pacjenci, którzy ukończyli zaplanowane leczenie	Chorzy, którzy ukończyli całkowity okres obserwacji
NIR+RIT	2396	1120	1109 (99,0%)	1053 (94,0%)	1053 (94,0%)
PBO		1126	1115 (99,0%)	1039 (92,3%)	1049 (93,2%)

Główne wyniki

Skuteczność kliniczna (NIR+RIT vs PBO)

rozpoczęcie leczenia w okresie ≤ 3 dni po wystąpieniu objawów, brak mAb (populacja mITT, N = 697 vs 682); n (%) vs n (%), efekt (95% CI)

Hospitalizacja z powodu COVID-19 lub zgon bez względu na przyczynę w okresie 28 dni (główny punkt końcowy)	5 (0,72%)	44 (6,45%)	RD = -5,81 [SE: 1,01] (-7,78; -3,84) p.p., p < 0,001
Hospitalizacja z powodu COVID-19	5 (0,72%)	44 (6,45%)	RR = 0,10 (0,04; 0,27), p < 0,0001 – obliczenia własne
Zgon bez względu na przyczynę w okresie 28 dni	0 (0%)	9 (1,32%)	RR = 0,05 (0,00; 0,87), p = 0,0402 – obliczenia własne

rozpoczęcie leczenia w okresie ≤ 5 dni po wystąpieniu objawów, brak mAb (populacja mITT1; N = 1039 vs 1046); n (%) vs n (%), efekt (95% CI)

Hospitalizacja z powodu COVID-19 lub zgon bez względu na przyczynę w okresie 28 dni (drugorzędowy kluczowy punkt końcowy)	8 (0,770%)	66 (6,310%)	RD = -5,619 [SE: 0,81] (-7,207; -4,031) p.p., p < 0,001
---	------------	-------------	---

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

EPIC-HR (publikacje: Hammond 2022 i Anderson 2022 oraz doniesienia konferencyjne: Hammond 2022a i Hammond 2022b; NCT04960202)

Hospitalizacja z powodu COVID-19	8 (0,77%)	65 (6,21%)	RR = 0,12 (0,06; 0,25), p < 0,0001 – obliczenia własne
Zgon bez względu na przyczynę w okresie 28 dni	0 (0%)	12 (1,15%)	RR = 0,04 (0,00; 0,67), p = 0,0255 – obliczenia własne
rozpoczęcie leczenia w okresie ≤ 5 dni po wystąpieniu objawów (populacja mITT2; N = 1109 vs 1115); n (%) vs n (%), efekt (95% CI)			
Hospitalizacja z powodu COVID-19 lub zgon bez względu na przyczynę w okresie 28 dni	9 (0,812%)	68 (6,099%)	RD = -5,363 [SE: 0,776] (-6,884; -3,842) p.p., p < 0,0001
Hospitalizacja z powodu COVID-19	9 (0,812%)	67 (6,009%)	RR = 0,14 (0,07; 0,27); p < 0,0001 – obliczenia własne
Zgon bez względu na przyczynę w okresie 28 dni	0 (0%)	12 (1,076%)	RR = 0,04 (0,00; 0,68); p = 0,0258 – obliczenia własne
Zgon bez względu na przyczynę w okresie do 24 tygodnia; rozpoczęcie leczenia w okresie ≤ 5 dni po wystąpieniu objawów, brak mAb (populacja mITT1; N = 1039 vs 1046); n (%) vs n (%), RR (95% CI), p – obliczenia własne			
	0 (0%)	15 (1,4%)	0,03 (0,00; 0,54), p = 0,0170
Przyjęcie na oddział intensywnej terapii; rozpoczęcie leczenia w okresie ≤ 5 dni od wystąpienia objawów, brak mAb (populacja mITT1; N = 1039 vs 1046); n (%) vs n (%), RR (95% CI), p – obliczenia własne			
	0 (0%)	9 (0,9%)	0,05 (0,00; 0,91), p = 0,0428
Hospitalizacja bez przyjęcia na oddział intensywnej terapii; rozpoczęcie leczenia w okresie ≤ 5 dni od wystąpienia objawów, brak mAb (populacja mITT1; N = 1039 vs 1046); n (%) vs n (%), RR (95% CI), p – obliczenia własne			
	8 (0,8%)	57 (5,4%)	0,14 (0,07; 0,29), p < 0,0001
Konieczność zastosowania tlenoterapii; rozpoczęcie leczenia w okresie ≤ 5 dni od wystąpienia objawów, brak mAb (populacja mITT1; N = 1039 vs 1046); n (%) vs n (%), RR (95% CI), p – obliczenia własne			
	9/1120 (0,8%)	54/1126 (4,8%)	0,17 (0,08; 0,34), p < 0,0001
Konieczność zastosowania mechanicznej wentylacji; rozpoczęcie leczenia w okresie ≤ 5 dni od wystąpienia objawów, brak mAb (populacja mITT1; N = 1039 vs 1046); n (%) vs n (%), RR (95% CI), p – obliczenia własne			
	0 (0%)	3 (0,3%)	0,14 (0,01; 2,78), p = 0,1994
Trwałe złagodzenie objawów docelowych dla COVID-19; rozpoczęcie leczenia w okresie ≤ 5 dni od wystąpienia objawów, brak mAb (populacja mITT1; N = 1039 vs 1046); n (%) vs n (%), HR (95% CI), p			
	758/1026 (73,9%)	684/1037 (66,0%)	1,3 (1,1; 1,4), p < 0,0001
Trwałe ustąpienie objawów docelowych dla COVID-19; rozpoczęcie leczenia w okresie ≤ 5 dni od wystąpienia objawów, brak mAb (populacja mITT1; N = 1039 vs 1046); n (%) vs n (%), HR (95% CI), P			
	671/1026 (65,4%)	609/1037 (58,7%)	1,2 (1,1; 1,4), p = 0,0008
Wizyty na SOR; rozpoczęcie leczenia w okresie ≤ 5 dni od wystąpienia objawów, brak mAb (populacja mITT1; N = 1039 vs 1046); n (%) vs n (%), RR (95% CI), p – obliczenia własne			

**Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)**

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

EPIC-HR (publikacje: *Hammond 2022* i *Anderson 2022* oraz doniesienia konferencyjne: *Hammond 2022a* i *Hammond 2022b*; NCT04960202)

6 (0,6%)	20 (1,9%)	0,30 (0,12; 0,75), p = 0,0098
Wizyty w gabinecie lekarskim; rozpoczęcie leczenia w okresie ≤ 5 dni od wystąpienia objawów, brak mAb (populacja mITT1; N = 1039 vs 1046); n (%) vs (n%), RR (95% CI), p – obliczenia własne		
2 (0,2%)	6 (0,6%)	0,34 (0,07; 1,66), p = 0,1805
Wizyty domowe; rozpoczęcie leczenia w okresie ≤ 5 dni od wystąpienia objawów, brak mAb (populacja mITT1; N = 1039 vs 1046); n (%) vs (n%), RR (95% CI), p – obliczenia własne		
1 (0,1%)	0 (0%)	3,02 (0,12; 74,05), p = 0,4983
Pomoc doraźna; rozpoczęcie leczenia w okresie ≤ 5 dni od wystąpienia objawów, brak mAb (populacja mITT1; N = 1039 vs 1046); n (%) vs (n%), RR (95% CI), p – obliczenia własne		
0 (0%)	5 (0,5%)	0,09 (0,01; 1,65), p = 0,1053
Konsultacja telefoniczna; rozpoczęcie leczenia w okresie ≤ 5 dni od wystąpienia objawów, brak mAb (populacja mITT1; N = 1039 vs 1046); n (%) vs (n%), RR (95% CI), p – obliczenia własne		
7 (0,7%)	12 (1,1%)	0,59 (0,23; 1,49), p = 0,2610
Ambulatoryjny ośrodek wlewno-terapii (outpatient infusion center); rozpoczęcie leczenia w okresie ≤ 5 dni od wystąpienia objawów, brak mAb (populacja mITT1; N = 1039 vs 1046); n (%) vs (n%), RR (95% CI), p – obliczenia własne		
0 (0%)	1 (0,1%)	0,34 (0,01; 8,23), p = 0,5036
Inny rodzaj wizyt; rozpoczęcie leczenia w okresie ≤ 5 dni od wystąpienia objawów, brak mAb (populacja mITT1; N = 1039 vs 1046); n (%) vs (n%), RR (95% CI), p – obliczenia własne		
1 (0,1%)	7 (0,7%)	0,14 (0,02; 1,17), p = 0,0695
Wizyty medyczne z powodu COVID-19; rozpoczęcie leczenia w okresie ≤ 5 dni od wystąpienia objawów, brak mAb (populacja mITT1; N = 1039 vs 1046); n (%) vs (n%), RR (95% CI), p – obliczenia własne		
21 (2,0%)	85 (8,1%)	0,25 (0,16; 0,40), p < 0,0001

Wiremia SARS-CoV-2

Po dostosowaniu różnic zmian do wyjściowego miana wirusa, statusu serologicznego i regionu geograficznego terapia NIR+RIT zmniejszyła istotnie (p < 0,001) wiremię w dniu 5 badania średnio o 0,868 [SE: 0,105] (95% CI: -1,074; -0,6615) log₁₀ kopii/ml więcej w porównaniu do PBO w populacji mITT (rozpoczęcie leczenia w okresie ≤ 3 dni po wystąpieniu objawów, nie przyjmowali ani nie spodziewano się, że będą przyjmowali terapeutyczne mAb w leczeniu COVID-19), także znamienne (p < 0,001) o 0,695 [SE: 0,085] (95% CI: -0,861; -0,530) log₁₀ kopii/ml więcej w populacji mITT1 (rozpoczęcie leczenia w okresie ≤ 5 dni po wystąpieniu objawów, nie przyjmowali ani nie spodziewano się, że będą przyjmowali terapeutyczne mAb w leczeniu COVID-19) oraz istotnie o 0,689 [SE: 0,082] (95% CI: -0,849; -0,529) log₁₀ kopii/ml więcej w populacji mITT2 (rozpoczęcie leczenia w okresie ≤ 5 dni po wystąpieniu objawów).

Nie stwierdzono znamienych różnic między NIR+RIT, a PBO w częstości występowania obecnego/trwającego nawrotu wiremii SARS-CoV-2, który odnotowano u odpowiednio 2,32% i 1,73% pacjentów

Bezpieczeństwo (NIR+RIT vs PBO)

Bez względu na związek z prowadzonym leczeniem

Jakiegokolwiek AEs	251 (22,6%)	266 (23,9%)
Ciężkie (<i>serious</i>) AEs	18 (1,6%)	74 (6,6%)
AEs w stopniu 3 lub 4	45 (4,1%)	93 (8,3%)
AEs w stopniu 5 (zgon)	0 (0%)	13 (1,2%)
Zakończenie leczenia lub podawania PBO z powodu AEs	23 (2,1%)	47 (4,2%)

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

EPIC-HR (publikacje: *Hammond 2022* i *Anderson 2022* oraz doniesienia konferencyjne: *Hammond 2022a* i *Hammond 2022b*; NCT04960202)

Redukcja dawki lub czasowe przerwanie leczenia z powodu AEs	4 (0,4%)	4 (0,4%)
<u>Związane z prowadzonym leczeniem</u>		
Jakiegokolwiek AEs	86 (7,8%)	42 (3,8%)
Ciężkie (<i>serious</i>) AEs	1 (< 0,1%)	0 (0%)
AEs w stopniu 3 lub 4	5 (0,5%)	5 (0,4%)
AEs w stopniu 5 (zgon)	0 (0%)	0 (0%)
Zakończenie leczenia lub podawania PBO z powodu AEs	9 (0,8%)	7 (0,6%)
Redukcja dawki lub czasowe przerwanie leczenia z powodu AEs	2 (0,2%)	3 (0,3%)
Uwagi		
<ul style="list-style-type: none"> Po dopuszczeniu w ramach procedury (EUA) do stosowania na terenie Stanów Zjednoczonych leków z grupy przeciwciał monoklonalnych również one mogły być stosowane w ramach SoC. Jednocześnie zastrzeżono protokołem badania, że pacjenci stosujący leki z tej grupy nie mogli stanowić więcej niż 25% i więcej niż 1000 osób spośród włączonych Poza publikacją główną <i>Hammond 2022</i> opisano także publikację <i>Anderson 2022</i> (ocena nawrotu wirerii SARS-CoV-2 [<i>rebound</i>]) oraz 2 doniesienia konferencyjne (razem z plakatem i prezentacją do nich): <i>Hammond 2022a</i> (ocena trwałego złagodzenia i ustąpienia docelowych objawów dla COVID-19) i <i>Hammond 2022b</i> (ocena wpływu terapii NIR+RIT na hospitalizację i inne wizyty medyczne związane z COVID-19) 		

15.9.2 Badania obserwacyjne z grupą kontrolną

15.9.2.1 Arbel 2022

Tabela 76. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Arbel 2022*.

<i>Arbel 2022</i>			
Metodyka			
Rodzaj badania	Retrospektywne badanie obserwacyjne (kohortowe) z równoczesową grupą kontrolną		
Zaślepienie	Brak zaślepienia (badanie obserwacyjne)		
Ocena jakości	NOS dla badań kohortowych: 9/9 (D: 4/4; P: 2/2; W: 3/3)	Klasyfikacja AOTMiT	III D
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe, nie podano liczby ośrodków (Izrael)	Sponsor	Brak zewnętrznego źródła finansowania
Okres obserwacji	Każdego pacjenta obserwowano do wystąpienia pierwszego z następujących zdarzeń: 35 dni od rozpoznania COVID-19, końca okresu badania (31.03.2022) lub ucięcia obserwacji z powodu zgonu niezwiązanego z COVID-19 w okresie badania.		
Oszacowanie wielkości próby	Nie szacowano wielkości próby (brak założeń dotyczących mocy statystycznej)		
Analiza statystyczna	<ul style="list-style-type: none"> Ocenę związku pomiędzy wynikami klinicznymi a zastosowaniem NIR+RIT przeprowadzono przy użyciu modelu wieloczynnikowej regresji Cox'a, ze współzmiennymi zależnymi od czasu. W modelu zastosowano korektę czynników zakłócających, związanych z różnicami społeczno-demograficznymi 		

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Arbel 2022

oraz dotyczącymi chorób współistniejących. Czynniki zakłócające podlegające korekcie wytypowano metodami statystycznymi. Za początek obserwacji pacjentów leczonych NIR+RIT przyjmowano dzień rozpoczęcia leczenia, a u chorych nieleczonych – dzień rozpoznania COVID-19.

- W dodatkowej, wieloczynnikowej analizie regresji Cox'a oszacowano związek pomiędzy każdą ze współzmiennych a przyjmowaniem NIR+RIT.
- Nie określono założeń dotyczących poziomu istotności statystycznej badanych różnic. Istotność statystyczną prezentowanych wyników oceniano na podst. 95% przedziałów ufności.
- Przeprowadzono analizę wrażliwości, w której oceniono wrażliwość wyników na wykluczenie pacjentów hospitalizowanych w ciągu 2 dni od rozpoczęcia leczenia NIR+RIT (jak w RCT EPIC-HR).

Punkty końcowe

- Pierwszorzędowy punkt końcowy: hospitalizacja z powodu COVID-19
- Drugorzędowy punkt końcowy: zgon z powodu COVID-19

Interwencja i komparatory

Przeprowadzono porównanie dwóch grup pacjentów:

- **Grupa leczona** – pacjenci leczeni NIR+RIT (wszyscy chorzy, którzy rozpoczęli leczenie). Zgodnie z procedurami CHS leczenie NIR+RIT rozpoczynano u chorych spełniających kryteria kwalifikacji niezwłocznie po uzyskaniu dodatniego wyniku testu w kierunku zakażenia SARS-CoV-2, zgodnie z zaleceniami FDA dla produktu leczniczego Paxlovid. Mediana czasu od otrzymania dodatniego wyniku testu do rozpoczęcia leczenia NIR+RIT wyniosła 2 dni (zakres: 1–5), a 97% (n = 3774) chorych ukończyło 5 dni terapii.
- **Grupa nieleczona** – pacjenci, którzy nie otrzymali leczenia NIR+RIT.

W publikacji nie podano charakterystyki innych terapii otrzymywanych przez pacjentów.

Populacja

Kryteria włączenia

- osoby objęte ubezpieczeniem zdrowotnym *Clalit Health Services* (CHS)
- wiek ≥ 40 lat
- potwierdzone zakażenie SARS-CoV-2
- rozpoznanie COVID-19 ustalone ambulatoryjnie do dnia 24.02.2022 r.
- wysokie ryzyko ciężkiego przebiegu choroby (≥ 2 punkty w modelu oceny ryzyka stosowanego w CHS)
- spełnienie kryteriów kwalifikacji do leczenia NIR+RIT, oceniane z uwzględnieniem ryzyka interakcji z innymi lekami i innych przeciwwskazań
- baza *Clalit Health Services*

Kryteria wykluczenia

- rezydenci ośrodków opieki długoterminowej
- pacjenci hospitalizowani przed lub w dniu otrzymania dodatniego testu w kierunku zakażenia SARS-CoV-2
- pacjenci leczeni molnupirawirem lub przeciwciałami monoklonalnymi przeciw SARS-CoV-2 – tixagevimabem z cylgawimabem

Charakterystyka populacji	Wiek, średnia liczby lat (SD)	Płeć męska, n (%)	Rasa biała, n (%)	Choroby współistniejące, n (%)	Inne czynniki ryzyka, n (%)	Uodpornienie p/COVID-19, n (%)†	Mutacja Omikron, n (%)
Grupa leczona (NIR+RIT) [N = 3 902]	67,4 (11,2)	1553 (40%)*	bd.	Nadciśnienie tętnicze: 1920 (49%) Cukrzyca: 1565 (40%) Palenie w wywiadzie: 1010 (26%) Immunosupresja: 881 (23%) Nowotwór złośliwy: 738 (19%)	Otyłość: 1 626 (42%) Niedawna hospitalizacja: 1 748 (45%)	Brak wcześniejszego uodpornienia: 382 (10) Wcześniejsze uodpornienie: 3520 (90)	bd. [^]
Grupa nieleczona [N = 105 352]	59,6 (12,8)	41 987 (40%)*	bd.	Nadciśnienie tętnicze: 35 218 (33%) Cukrzyca: 27 103 (26%) Palenie w wywiadzie: 25 637 (24%)	Otyłość: 36 140 (34%)	Brak wcześniejszego uodpornienia: 23491 (22)	bd. [^]

Paxlovid (nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Arbel 2022

Immunosupresja: 9896 (9%)	Niedawna hospitalizacja: 30 067 (29%)	Wcześniejsze uodpornienie: 81 861 (78)
Nowotwór złośliwy: 6850 (7%)		

* obliczono na podstawie dostępnych danych; † status uodpornienia przeciwko zakażeniu SARS-CoV-2 sklasyfikowano zgodnie z wytycznymi Ministerstwa Zdrowia Izraela; za brak wcześniejszego uodpornienia uznawano brak szczepienia lub przyjęcie tylko jednej dawki szczepionki mRNA, przy braku udokumentowanego przebiegu zakażenia SARS-CoV-2; za pacjentów wcześniej uodpornionych uznawano osoby zaszczepione, osoby które przebyły zakażenie SARS-CoV-2 oraz osoby zaszczepione, które przebyły zakażenie; ^ w publikacji nie podano informacji o odsetku pacjentów zakażonych wariantem Omikron, niemniej podano, że w przyjętym okresie badania w regionie zamieszkania uwzględnionych pacjentów był to wariant dominujący

Wyjściowe różnice między grupami

Stwierdzono znaczące różnice wyjściowej charakterystyki porównywanych grup: pacjenci w grupie leczonej (NIR+RIT) w porównaniu z grupą nieleczoną byli częściej w wieku ≥ 65 lat, mieli nowotwór złośliwy lub byli w stanie immunosupresji; NIR+RIT rzadziej natomiast ordynowano pacjentom bez wcześniejszego uodpornienia (szczepienie lub wcześniejsza infekcja) oraz arabskiego pochodzenia. W badaniu zastosowano statystyczne metody dopasowania kohort pod względem czynników zakłócających oraz odrębną prezentację wyników w grupach wg wieku (z uwagi na stwierdzoną, statystycznie istotną interakcję pomiędzy statusem leczenia NIR+RIT a wiekiem).

Przeptyw chorych

W bazie CHS zidentyfikowano 1 164 902 osoby, które uległy zakażeniu SARS-CoV-2 w przyjętym okresie badania. Z tej wyjściowej grupy chorych 1 017 052 osób nie spełniło kryteriów włączenia (6832 – rezydenci ośrodków opieki długoterminowej; 801 609 – wiek < 40 lat; 208 611 – wynik oceny ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19 < 2 punktów), a 38 480 pacjentów wykluczono z powodu obecności medycznych przeciwwskazań do zastosowania NIR+RIT. Kolejnych 116 osób nie spełniło kryteriów kwalifikacji do leczenia NIR+RIT (55 rozpoczęło leczenie przed uzyskaniem dodatniego wyniku testu w kierunku zakażenia SARS-CoV-2; w 28 przypadkach nie można było ustalić daty rozpoczęcia leczenia; 26 chorych rozpoczęło leczenie NIR+RIT ≥ 6 dni od otrzymania dodatniego wyniku testu w kierunku zakażenia SARS-CoV-2; 7 pacjentów rozpoczęło leczenie po hospitalizacji). Pozostałych 109 254 pacjentów spełniło kryteria włączenia/wykluczenia, z czego 3 902 osób leczono NIR+RIT, a 105 352 osoby nie otrzymały takiego leczenia. W analizie wyników uwzględniono wszystkich pacjentów, którzy spełnili przyjęte kryteria włączenia/wykluczenia.

Główne wyniki

Analiza statystyczna ryzyka hospitalizacji wykazała istotną statystycznie interakcję pomiędzy statusem leczenia NIR+RIT a wiekiem (40–64 lat vs ≥ 65 lat); z tego względu autorzy publikacji przedstawili wyniki odrębnie dla wyróżnionych grup wiekowych: **Pacjenci w wieku ≥ 65 lat, grupa leczona (NIR+RIT) [N = 2484] vs grupa nieleczona [N = 40 337]:**

- hospitalizacja z powodu COVID-19, n (n/100 000 osobodni terapii): 11 (14,7) vs 766 (58,9); aHR = 0,27 (95% CI: 0,15; 0,49)
 - w podgrupie z wcześniejszym uodpornieniem: aHR = 0,32 (95% CI: 0,17; 0,63)
 - w podgrupie bez wcześniejszego uodpornienia: aHR = 0,15 (95% CI: 0,04; 0,60)
 - analiza wrażliwości (z uwzględnieniem wyłącznie hospitalizacji od 3 dnia obserwacji): aHR = 0,28 (95% CI: 0,15; 0,55)
- zgon z powodu COVID-19, n: 2 vs 158; aHR = 0,21 (95% CI: 0,05; 0,82)

Pacjenci w wieku 40–64 lat, grupa leczona (NIR+RIT) [N = 1418] vs grupa nieleczona [N = 65 015]:

- hospitalizacja z powodu COVID-19, n (n/100 000 osobodni terapii): 7 (15,2) vs 327 (15,8); aHR = 0,74 (95% CI: 0,35; 1,58)
 - w podgrupie z wcześniejszym uodpornieniem: aHR = 1,13 (95% CI: 0,50; 2,58)
 - w podgrupie bez wcześniejszego uodpornienia: aHR = 0,23 (95% CI: 0,03; 1,67)
- zgon z powodu COVID-19, n: 1 vs 16; aHR = 1,32 (95% CI: 0,16; 10,75)

W obu wyróżnionych podgrupach wiekowych czynnikami najsilniej wpływającymi na ryzyko hospitalizacji były: brak wcześniejszego uodpornienia (większe ryzyko hospitalizacji względem pacjentów uodpornionych) oraz niedawna hospitalizacja (większe ryzyko hospitalizacji względem pacjentów bez niedawnej hospitalizacji w wywiadzie).

Uwagi

- Badanie przeprowadzono w oparciu o dane z elektronicznych kart pacjentów ubezpieczonych w funduszu *Clalit Health Services* (CHS), pokrywającym ok. 52% całej populacji Izraela i ok. 2/3 populacji osób starszych w tym kraju. Wykorzystano dane pochodzące z podstawowej opieki zdrowotnej w połączeniu z bazą zachorowań na COVID-19.

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Arbel 2022

- Za początkowy dzień badania przyjęto 09.01.2022 r., w którym leczenie NIR+RIT rozpoczęto u pierwszego pacjenta CHS; a za dzień końcowy – 31.03.2022 r.
- Wyniki analizy wrażliwości, przeprowadzonej dla alternatywnej definicji I-rzędowego punktu końcowego zaprezentowano w publikacji wyłącznie dla podgrupy wiekowej ≥ 65 lat (brak wyniku analizy wrażliwości dla podgrupy w wieku 40–64 lat).

15.9.2.2 Dryden-Peterson 2023Tabela 77. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Dryden-Peterson 2023*.

Dryden-Peterson 2023			
Metodyka			
Rodzaj badania	Retrospektywne badanie obserwacyjne (kohortowe) z równoczesną grupą kontrolną		
Zaślepienie	Brak zaślepienia (badanie obserwacyjne)		
Ocena jakości	NOS dla badań kohortowych: 9/9 (D: 4/4; P: 2/2; W: 3/3)	Klasyfikacja AOTMiT	III D
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe (baza danych, USA)	Sponsor	Harvard University Center for AIDS Research, funded program of the National Institutes of Health (P30 AI060354) i the National Cancer Institute (R01 CA236546)
Okres obserwacji	14 dni dla oceny hospitalizacji i 28 dni dla oceny zgonów		
Oszacowanie wielkości próby	Nie szacowano wielkości próby (brak założeń dotyczących mocy statystycznej)		
Analiza statystyczna	<ul style="list-style-type: none"> • W badaniu porównywano kohorty dopasowane pod względem charakterystyki wyjściowej metodą <i>inverse probability-weighted</i> pod względem wyjściowych charakterystyk klinicznych i demograficznych (w puli wyjściowych czynników potencjalnie różniących kohorty uwzględniono wiek, płeć, rasę/pochodzenie etniczne, niekorzystne czynniki ekonomiczno-społeczne, status zaszczepienia, czas od ostatniej dawki szczepionki, współchorobowość wg oceny MASS, BMI, choroby współistniejące). • Podano, że wykorzystano program R 		
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Główny punkt końcowy</u>: hospitalizacja lub zgon z powodu COVID-19, odpowiednio po 14 i 28 dniach • <u>Drugorzędowy punkt końcowy</u>: hospitalizacja z powodu COVID-19 po 14 i 28 dniach, zgon z powodu COVID-19 po 28 dniach 		
Interwencja i komparatory			
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wyróżniono 2 grupy: NIR+RIT (2 × dziennie przez 5 dni) oraz brak leczenia antywirusowego ▪ Nie podano informacji o innych terapiach stosowanych przez pacjentów 			
Populacja			
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek przynajmniej 50 lat ▪ zamieszkanie na terenie Massachusetts lub New Hampshire ▪ diagnoza COVID-19 w okresie od 1 stycznia 2022 r. do 17 lipca 2022 r. (brak dodatniego wyniku testu molekularnego w ciągu ostatnich 90 dni) ▪ baza <i>Mass General Brigham</i> 		
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ eGFR < 30 ml/min 		

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Dryden-Peterson 2023

- stosowanie leków, których nie zaleca się podczas terapii NIR+RIT (cyklosporyna, takrolimus, ewerolimus, syrolimus, klopidogrel, rywaroksaban, amiodaron, karbamazepina, fenytoina i ranolazyna
- brak innego leczenia w ramach wczesnego COVID-19 (molnupirawir, remdesiwir, sotrowimab i bebtelowimab)
- brak hospitalizacji w dniu diagnozy i dniu kolejnym
- brak pomiarów masy ciała w ciągu 2 lat przez rozpoznaniem COVID-19

Charakterystyka populacji	Wiek, średnia liczby lat (SD)	Płeć męska, n (%)	Rasa biała, n (%)	Pełne zaszczepienie wraz z dawką przypominającą, n (%)	Pełne zaszczepienie, n (%)	Cukrzyca, n (%)	Niedobory odporności, n (%)
NIR+RIT (N = 11797)	bd.	4880 (41%)	10164 (86%)	8065 (68%)	2687 (23%)	2224 (19%)	4264 (36%)
Brak leczenia (N = 32248)	bd.	12603 (39%)	27266 (85%)	20842 (65%)	8316 (26%)	5922 (18%)	11397 (35%)

Wyjściowe różnice między grupami

W badaniu porównywano kohorty dopasowane pod względem charakterystyki wyjściowej metodą *inverse probability-weighted*. W puli wyjściowych czynników potencjalnie różniących kohorty uwzględniono wiek, płeć, rasę/pochodzenie etniczne, niekorzystne czynniki ekonomiczno-społeczne, status zaszczepienia, czas od ostatniej dawki szczepionki, współchorobowość wg oceny MASS, BMI i choroby współistniejące

Przebieg chorych

- **Wyjściowe kohorty bez dopasowania:** W analizowanym przedziale czasowym w ramach bazy *Mass General Brigham* zdiagnozowano 117385 pacjentów z COVID-19, z czego chorych w wieku 50 lat lub więcej było 51842 (posiadali oni również pomiary masy ciała w ciągu 2 ostatnich lat). Wśród tych chorych 7291 miało przeciwwskazania do zastosowania NIR+RIT bądź pierwsza diagnoza COVID-19 lub dawka preparatu Paxlovid przypadła na 1 dzień hospitalizacji bądź zgon chorego. Pozostali pacjenci (44551) zostali sklasyfikowani jako niehospitalizowani i spełniali kryteria kwalifikacji do terapii NIR+RIT – ostatecznie terapię taką otrzymało 12541 chorych, a 32010 nie miało takiego leczenia.
- **Dopasowane kohorty:** W wyniku przeprowadzenia procedury *inverse probability-weighted model* w obu porównywanych kohortach (NIR+RIT i kontrolnej) pozostało odpowiednio 11797 i 32248 chorych o zbliżonych charakterystykach wyjściowych.

Główne wyniki

Ocena skuteczności praktycznej, NIR+RIT vs brak takiego leczenia (N = 12541 vs N = 32010):

- Hospitalizacja lub zgon z powodu COVID-19: RR = 0,56 (95% CI: 0,42; 0,75)
- Hospitalizacja z powodu COVID-19: RR = 0,60 (95% CI: 0,44; 0,81)
- Zgon z powodu COVID-19: RR = 0,29 (95% CI: 0,12; 0,71)

Uwagi

- W celu skontrolowania ewentualnych czynników zakłócających zastosowano metodę *inverse probability-weighted*

15.9.2.3 Ganatra 2022

Tabela 78. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Ganatra 2022*.

Ganatra 2022	
Metodyka	
Rodzaj badania	Retrospektywne badanie obserwacyjne (kohortowe) z równoczesową grupą kontrolną
Zaślepienie	Brak zaślepienia (badanie obserwacyjne)

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Ganatra 2022

Ocena jakości	NOS dla badań kohortowych: 9/9 (D: 4/4; P: 2/2; W: 3/3)	Klasyfikacja AOTMiT	III D
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe: pacjenci leczeni NIR+RIT z 12 i pacjenci z grupy kontrolnej – z 37 ośrodków (USA)	Sponsor	bd.
Okres obserwacji	30 dni (od rozpoczęcia leczenia NIR+RIT lub rozpoznania COVID-19, odpowiednio w grupie leczonej i nieleczonej NIR+RIT)		
Oszacowanie wielkości próby	Nie szacowano wielkości próby (brak założeń dotyczących mocy statystycznej).		
Analiza statystyczna	<ul style="list-style-type: none"> • W celu minimalizacji ryzyka błędów systematycznych zastosowano dopasowanie kohort metodą <i>propensity score matching</i>, pod względem wyjściowych charakterystyk o znaczeniu klinicznym. • Różnice pomiędzy grupami oceniano przy użyciu testu <i>t</i> lub testu χ^2 – odpowiednio do typu zmiennej. • W analizie czasu do wizyty na izbie przyjęć wykorzystano krzywe Kaplana-Meiera i logarytmiczny test rang (<i>log-rank test</i>). • Za istotne uznawano wyniki testów obustronnych przy $p \leq 0,05$. • W analizie wrażliwości szacowano „wartość E”, stanowiącą miarę wrażliwości wyników badań obserwacyjnych na obecność niemierzalnych lub nieuwzględnionych w analizie zmiennych zakłócających (wyższa wartość E oznacza większą odporność wyniku na obecność czynników zakłócających). 		
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u>: wizyta na izbie przyjęć (bez względu na przyczynę), hospitalizacja (bez względu na przyczynę) lub zgon (bez względu na przyczynę) [złożony punkt końcowy] • <u>Drugorzędowe punkty końcowe</u>: <ul style="list-style-type: none"> ○ wizyta na izbie przyjęć (bez względu na przyczynę) ○ hospitalizacja (bez względu na przyczynę) ○ zgon (bez względu na przyczynę) ○ objawy COVID-19 – objawy ogólne (gorączka, ból głowy, ból, złe samopoczucie i zmęczenie, osłabienie tknienia, osłabienie); objawy ze strony układu krążenia i oddechowego; objawy ze strony układu pokarmowego; objawy ze strony układu nerwowego i mięśniowo-szkieletowe; zaburzenia węchu i smaku ○ powikłania COVID-19 – zakażenie dolnych dróg oddechowych; arytmia; biegunka, niemyt żołądka i jelit lub zapalenie okrężnicy; lęk, zaburzenia nastroju lub zaburzenia zachowania ○ wykonanie badań diagnostycznych – wykonanie diagnostycznego badania radiologicznego; wykonanie diagnostycznego badania kardiologicznego (echokardiogram i monitorowanie rytmu serca) • <u>Inne punkty końcowe</u>: <ul style="list-style-type: none"> ○ nawrót, wydłużenie czasu trwania objawów lub powikłania COVID-19 w okresie 10–30 dni od rozpoznania COVID-19 lub rozpoczęcia leczenia RIT+NIR 		

Interwencja i komparatory

Pacjentów włączonych do badania podzielono, na podstawie statusu leczenia NIR+RIT w okresie 5 dni od rozpoznania, na dwie następujące grupy:

- **Grupa leczona NIR+RIT** – pacjenci, którzy otrzymali leczenie nirmatrelwirem z ritonawirem w ciągu 5 dni od rozpoznania zakażenia SARS-CoV-2 lub COVID-19. Nie podano informacji o stosowanych dawkach.
- **Grupa nieleczona NIR+RIT** – pacjenci, którzy nie otrzymali leczenia nirmatrelwirem z ritonawirem w ciągu 5 dni od rozpoznania zakażenia SARS-CoV-2 lub COVID-19.

Porównania statystyczne pomiędzy w/w grupami przeprowadzono w kohortach dopasowanych metodą *propensity score matching*.

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Ganatra 2022

Nie podano informacji dotyczących innych terapii otrzymywanych przez pacjentów (leczenia standardowego).

Populacja								
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat przebyte szczepienie przeciwko COVID-19 rozpoznanie COVID-19 w okresie ≥ 1 mies. po zaszczepieniu, w okresie 01.12.2021–18.04.2022 pacjenci niepoddani hospitalizacji baza <i>TriNetX</i> 							
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> leczenie analizowanego zakażenia COVID-19 przeciwciałem monoklonalnym, osoczem ozdrowieńców lub molnupirawirem 							
Charakterystyka populacji	Wiek [lata], średnia (SD) liczby lat	Płeć męska, n (%)	Rasa biała, n (%)	Choroby współistniejące, n (%)	Inne czynniki ryzyka, n (%)	Szczepienie p/COVID-19, n (%)	Mutacja Omikron, n (%)	
Charakterystyka kohort przed dopasowaniem								
Leczeni NIR+RIT [N = 1131]	57,6 (16,3)	418 (37,0%)	926 (81,9%)	Nadciśnienie: 591 (52,3%) Hiperlipidemia: 651 (57,6%) Cukrzyca: 250 (22,1%) Przewlekła choroba dolnych dróg oddechowych: 342 (30,2%) Przewlekła choroba nerek: 91 (8,0%) Choroba niedokrwienna serca: 172 (15,2%) Nowotwór złośliwy: 512 (45,3%)	BMI ≥ 30 kg/m ² : 237 (21%)	1131 (100%) [^]		bd.†
Nieleczeni NIR+RIT [N = 110 457]	49,3 (17,6)	39 440 (35,7%)	71 081 (64,4%)	Nadciśnienie: 45 616 (41,3%) Hiperlipidemia: 42 811 (38,8%) Cukrzyca: 21 640 (19,6%) Przewlekła choroba dolnych dróg oddechowych: 28 159 (25,5%) Przewlekła choroba nerek: 10 512 (9,5%) Choroba niedokrwienna serca: 14 810 (13,4%) Nowotwór złośliwy: 36 169 (32,7%)	BMI ≥ 30 kg/m ² : 27 629 (25%)	110 457 (100%) [^]		bd.†
Charakterystyka kohort po dopasowaniu (<i>propensity score matching</i> ; 1:1)								
Leczeni NIR+RIT [N = 1130]	57,5 (16,3)	418 (37,0%)	925 (81,9%)	Nadciśnienie: 590 (52,2%) Hiperlipidemia: 650 (57,5%) Cukrzyca: 250 (22,1%) Przewlekła choroba dolnych dróg oddechowych: 342 (30,3%) Przewlekła choroba nerek: 91 (8,1%) Choroba niedokrwienna serca: 172 (15,2%) Nowotwór złośliwy: 512 (45,3%)	BMI ≥ 30 kg/m ² : 237 (21%)	1130 (100%) [^]		bd.†
Nieleczeni NIR+RIT [N = 1130]	57,7 (16,3)	406 (35,9%)	941 (83,3%)	Nadciśnienie: 578 (51,2%) Hiperlipidemia: 661 (58,5%) Cukrzyca: 249 (22,0%) Przewlekła choroba dolnych dróg oddechowych: 339 (30%) Przewlekła choroba nerek: 80 (7,1%) Choroba niedokrwienna serca: 155 (13,7%) Nowotwór złośliwy: 524 (46,4%)	BMI ≥ 30 kg/m ² : 208 (18%)	1130 (100%) [^]		bd.†

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Ganatra 2022

[^] zaszczepienie p/COVID-19 stanowiło kryterium włączenia pacjentów do badania; [†] w publikacji nie podano informacji o odsetkach pacjentów z poszczególnymi mutacjami SARS-CoV-2 ani dominującym wariantem wirusa w okresie prowadzenia badania; przyjęty okres analizy jest w USA czasem dominacji mutacji Omikron (wg danych CDC – patrz: Uwagi)

Wyjściowe różnice między grupami Wyjściowe grupy pacjentów leczonych i nieleczonych NIR+RIT różniły się w zakresie niektórych analizowanych przez autorów badania czynników demograficznych i klinicznych – m.in. w grupie leczonej NIR+RIT była wyjściowo wyższa średnia wieku oraz wyższy udział pacjentów rasy białej oraz chorych z rozpoznaną hiperlipidemią (też: pacjentów przyjmujących statyny) lub nowotworem złośliwym. Po dopasowaniu metodą *propensity score matching* kohorta NIR+RIT i kontrolna nie różniły się znacząco pod względem żadnej z analizowanych charakterystyk wyjściowych.

- Przeptyw chorych**
- **Wyjściowe kohorty bez dopasowania:** W pierwszym etapie selekcji z wyjściowej puli 88 651 696 pacjentów zarejestrowany w bazie *TriNetX Research Network* wykluczono 88 404 729 osób niespełniających kryterium rozpoznania zakażenia SARS-CoV-2 lub COVID-19 w okresie po ≥ 1 miesiącu po zaszczepieniu przeciwko COVID-19 w okresie 01.12.2021–18.04.2022. Z pozostałej grupy 231 098 dorosłych (≥ 18 lat) pacjentów, u których rozpoznano zakażenie SARS-CoV-2 lub COVID-19 po ≥ 1 miesiącu od zaszczepienia wykluczono 119 510 chorych wymagających wyjściowo hospitalizacji lub leczonych osoczem ozdrowieńców, przeciwciałem monoklonalnym lub molnupirawirem. Pozostali pacjenci (niepoddani hospitalizacji, zaszczepieni pacjenci z rozpoznaniem zakażeniem SARS-CoV-2 lub Covid-19) zostali włączeni do badania, w tym 1131 chorych, u których w ciągu 5 dni od rozpoznania zastosowano leczenie NIR+RIT oraz 110 457 chorych, u których w ciągu 5 dni od rozpoznania nie zastosowano NIR+RIT.
 - **Dopasowane kohorty:** W wyniku przeprowadzenia procedury *propensity score matching* w obu porównywanych kohortach (NIR+RIT i kontrolnej) pozostało po 1130 pacjentów o zbliżonych (dopasowanych) charakterystykach wyjściowych.

Główne wyniki

Grupa leczona (NIR+RIT) [N = 1130] vs grupa kontrolna [N = 1130] (dopasowane kohorty):

- Wizyta na izbie przyjęć (bez względu na przyczynę), hospitalizacja (bez względu na przyczynę) lub zgon (bez względu na przyczynę) [pierwszorzędowy punkt końcowy]: 89 (7,87%) vs 163 (14,4%); RD = -0,065 (95% CI: -0,091; -0,040); RRR = 0,45; OR = 0,507 (95% CI: 0,386; 0,666); p < 0,001; E = 3,36
- Czas do wizyty na izbie przyjęć, hospitalizacji lub zgonu: 88,15% vs 84,16%; HR = 0,671 (95% CI: 0,517; 0,871); p = 0,002
- Składowe pierwszorzędowego punktu końcowego:
 - wizyta na izbie przyjęć (bez względu na przyczynę): 83 (7,34%) vs 142 (12,5%); RD = -0,052 (95% CI: -0,077; -0,028); RRR = 0,41; OR = 0,552 (95% CI: 0,415; 0,733); p < 0,001; E = 3,02
 - hospitalizacja (bez względu na przyczynę): 10 (0,8%) vs 23 (2%); RD = -0,012 (95% CI: -0,021; -0,002); RRR = 0,6; OR = 0,430 (95% CI: 0,204; 0,907); p = 0,023; E = 4,08
 - zgon: 0 vs 10 (0,8%); RD = -0,009 (95% CI: -0,014; -0,003); RRR = 1; OR = nd.; p = 0,002; E = nd.
- Objawy COVID-19:
 - objawy ogólne: 72 (6,3%) vs 146 (12,9%); RD = -0,065 (95% CI: -0,090; -0,041); RRR = 0,5; OR = 0,459 (95% CI: 0,341; 0,616); p < 0,001; E = 3,78
 - objawy ze strony układu krążenia i oddechowego: 153 (13,5%) vs 309 (27,3%); RD = -0,138 (95% CI: -0,171; -0,105); RRR = 0,51; OR = 0,416 (95% CI: 0,336; 0,516); p < 0,001; E = 4,24
 - objawy ze strony układu pokarmowego: 38 (3,3%) vs 89 (7,87%); RD = -0,045 (95% CI: -0,064; -0,026); RRR = 0,57; OR = 0,407 (95% CI: 0,276; 0,601); p < 0,001; E = 4,35
 - objawy ze strony układu nerwowego i mięśniowo-szkieletowe: 10 (0,8%) vs 25 (2,2%); RD = -0,013 (95% CI: -0,023; -0,003); RRR = 0,59; OR = 0,395 (95% CI: 0,189; 0,826); p = 0,011; E = 4,5
 - zaburzenia węchu i smaku: 10 (0,8%) vs 10 (0,8%); RD = 0 (95% CI: -0,008; 0,008); RRR = 0; OR = 1 (95% CI: 0,415; 2,412); p = 1; E = 1
- Powikłania COVID-19:
 - zakażenie dolnych dróg oddechowych: 27 (2,38%) vs 92 (8,14%); RD = -0,058 (95% CI: -0,076; -0,039); RRR = 0,72; OR = 0,276 (95% CI: 0,178; 0,428); p < 0,0001; E = 6,71

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Ganatra 2022

- o arytmia: 22 (1,9%) vs 43 (3,8%); RD = -0,019 (95% CI: -0,032; -0,005); RRR = 0,5; OR = 0,502 (95% CI: 0,298; 0,845); p = 0,008; E = 3,4
- o biegunka, nieżyt żołądka i jelit lub zapalenie okrężnicy: 12 (1,0%) vs 13 (1,1%); RD = -0,001 (-0,010; 0,008); RRR = 0,08; OR = 0,922 (0,419; 2,030); p = 0,841; E = 1,39
- o lęk, zaburzenia nastroju lub zaburzenia zachowania: 64 (5,6%) vs 114 (10%); RD = -0,044 (95% CI: -0,066; -0,022); RRR = 0,44; OR = 0,535 (95% CI: 0,389; 0,735); p < 0,0001; E = 3,14
- Zużycie badań diagnostycznych:
 - o wykonanie diagnostycznego badania radiologicznego: 90 (7,9%) vs 164 (14,5%); RD = -0,065 (95% CI: -0,091; -0,040); RRR = 0,45; OR = 0,510 (95% CI: 0,388; 0,669); p < 0,001; E = 3,33
 - o wykonanie diagnostycznego badania kardiologicznego : 10 (0,88%) vs 13 (1,1%); RD = -0,003 (95% CI: -0,011; 0,006); RRR = 0,25; OR = 0,767 (95% CI: 0,335; 1,757); p = 0,530; E = 1,93

Dodatkowo wykonana, eksploracyjna analiza wyników w okresie obserwacji zawężonym do okna czasowego od 10 do 30 dni od rozpoczęcia leczenia/rozpoznania COVID-19 wykazała przewagę NIR+RIT nad brakiem NIR+RIT w ocenie zaburzeń węchu i smaku oraz utratę przewagi NIR+RIT nad komparatorem w odniesieniu do objawów ogólnych oraz objawów ze strony układu nerwowego i mięśniowo-szkieletowych (występowanie objawów w porównywanych kohortach ze zbliżoną częstością); w pozostałym zakresie wyniki tej analizy były zgodne z wynikami analizy głównej.

Uwagi

- W badaniu wykorzystano bazę TriNetX (*TriNetX Analytics Network database – Research Network*), gromadzącą zanonimizowane dane z elektronicznych kart pacjentów z wielu ośrodków zdrowia, w tym ośrodków lokalnych, akademickich i specjalistycznych; łącznie baza obejmowała dane > 88 milionów pacjentów z 59 podmiotów świadczących usługi z zakresu opieki zdrowotnej (ang. *health care organizations*). Analizę danych przeprowadzono w dniu 22.05.2022 r., dane dla pacjentów spełniających kryteria włączenia pozyskano z 12 ośrodków.
- W publikacji nie podano informacji o odsetkach pacjentów z poszczególnymi mutacjami SARS-CoV-2 ani o wariacie wirusa dominującym w okresie prowadzenia badania. Biorąc pod uwagę przedział czasu, w którym – zgodnie z kryteriami włączenia – musiało dojść do wykrycia zakażenia, tj. 01.12.2021–18.04.2022, należy przyjąć, że dominującym wariantem wirusa w badanej populacji (USA) była mutacja Omikron (na podst. danych prezentowanych na stronach internetowych *Centers of Disease Control and Prevention [CDC 2022]*).
- W publikacji nie określono, czy chorzy, którzy otrzymali NIR+RIT po > 5 dniach od rozpoznania zakażenia SARS-CoV-2/COVID-19 byli wykluczani z badania, czy też zostali uwzględnieni w grupie kontrolnej. Nie określono również, czy wykluczano pacjentów, którzy nie przyjęli pełnego, 5-dniowego kursu leczenia.
- Wyniki przeprowadzonej przez autorów analizy wrażliwości, wyrażone wartościami E, wskazywały ogółem na niskie prawdopodobieństwo uzyskania obserwowanych różnic w wyniku działania niekontrolowanych czynników zakłócających.

15.9.2.4 Gentry 2023Tabela 79. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Gentry 2023*.

Gentry 2023			
Metodyka			
Rodzaj badania	Retrospektywne badanie obserwacyjne (kohortowe) z równoczesową grupą kontrolną		
Zaślepienie	Brak zaślepienia (badanie obserwacyjne)		
Ocena jakości	NOS dla badań kohortowych: 9/9 (D: 4/4; P: 2/2; W: 3/3)	Klasyfikacja AOTMIIT	III D
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe, nie podano liczby ośrodków (USA)	Sponsor	Brak zewnętrznego źródła finansowania
Okres obserwacji	30 dni		

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Gentry 2023

Oszacowanie wielkości próby	Nie szacowano wielkości próby (uwzględniono wszystkich pacjentów spełniających kryteria włączenia, dostępnych w okresie badania w źródłowej bazie danych)
Analiza statystyczna	<ul style="list-style-type: none"> Kliniczne i demograficzne charakterystyki pacjentów poddano ocenie pod względem związku z zastosowanym leczeniem przeciwwirusowym. Zmienne, w przypadku których wykazano istotny związek w modelu jednoczynnikowym (przy $p < 0,1$) zostały wprowadzone do wieloczynnikowego modelu regresji logistycznej, w celu wykrycia niezależnych predyktorów stosowania każdego rodzaju leczenia – na tej podstawie wyliczono wartość <i>propensity score</i> dla każdego pacjenta i utworzono równoliczne, dopasowane kohorty pacjentów leczonych doustnym lekiem przeciwwirusowym (NIR+RIT lub molnupirawirem) i nieleczonych. Dopasowane grupy porównywano standardowymi testami (χ^2, test Fishera, test U Manna-Whitneya), odpowiednio do typu analizowanych zmiennych. W analizach statystycznych przyjmowano poziom istotności 0,05 (o ile nie zaznaczono inaczej).
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> Pierwszorzędowy punkt końcowy: hospitalizacja lub zgon w okresie 30 dni od rozpoznania COVID-19 Drugorzędowe punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> hospitalizacja w okresie 30 dni od rozpoznania COVID-19 zgon w okresie 30 dni od rozpoznania COVID-19 konieczność poddania pacjenta intensywnej terapii w związku z zakażeniem SARS-CoV-2 analiza w podgrupach wg przyjętych leków p/wirusowych (NIR+RIT, molnupirawir) i statusu zaszczepienia

Interwencja i komparatory

Przeprowadzono porównanie dwóch grup pacjentów:

- Grupa leczona przeciwwirusowo** – pacjenci leczeni NIR+RIT lub molnupirawirem, z czego podano odrębnie także wyniki subkohort leczonych NIR+RIT i molnupirawirem [w analizie własnej uwzględniono wyłącznie subkohortę NIR+RIT].
- Grupa nieleczona** – pacjenci, którzy nie otrzymali leczenia przeciwwirusowego.

W publikacji nie podano bliższej charakterystyki terapii otrzymywanych przez pacjentów.

Populacja

Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 65 lat udokumentowane zakażenie SARS-CoV-2 w okresie 1 stycznia 2022 r. do 6 lutego 2022r. nasilenie choroby łagodne do umiarkowanego (zdefiniowane jako brak konieczności hospitalizacji lub brak zgonu w ciągu 24h od diagnozy COVID-19) przepisania terapii NIR+RIT lub molnupirawirem baza <i>Veterans Health Administration</i> 						
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> hospitalizacja lub zgon w ciągu 24 godzin od diagnozy COVID-19 otrzymanie celowanego przeciwciała monoklonalnego w leczeniu COVID-19 lub remdesiwiru 						
Charakterystyka populacji	Wiek, średnia liczby lat (SD)	Płeć męska, n (%)	Rasa biała, n (%)	Choroby współistniejące, n (%)	Inne czynniki ryzyka, n (%)	Uodpornienie p/COVID-19, n (%)†	Mutacja Omikron, n (%)
Grupa leczona NIR+RIT [N = 813]	74,2 (6,82)	772 (95,0)	611 (75,2)	Metaboliczne/endokrynologiczne: 410 (50,4%) Sercowo-naczyniowe: 393 (48,3%) Mięśniowo-szkieletowe: 324 (39,8%) Nerkowe/urologiczne: 290 (35,7%) Neurologiczne: 243 (29,9%) Psychiatryczne: 234 (28,8%) Żołądkowo-jelitowe: 201 (24,7%)	Wiek ≥ 65 r.: 813 (100%)^ Wiek ≥ 75 r.: 319 (39,2%) Masa ciała > 100 kg: 240 (31,7%)	≥ 1 dawka szczepionki: 635 (78,1%) 1 dawka szczepionki: 22 (2,71%) Pełne pierwsze zaszczepienie: 601 (73,9%)	bd.‡

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Gentry 2023

				Oddechowe: 175 (21,5%)		Booster pierw- szej szcze- pionki: 326 (40,1%)
				Nowotwory: 171 (21%)		
				Metaboliczne/endokrynologiczne: 682 (49,8%)		≥ 1 dawka szczepionki: 1108 (80,9%)
				Sercowo-naczyniowe: 694 (50,7%)	Wiek ≥ 65 rż.: 1370 (100%) [^]	1 dawka szcze- pionki: 30 (2,19%)
				Mięśniowo-szkieletowe: 565 (41,2%)	Wiek ≥ 75 rż.: 564 (41,2%)	Pełne pierwsze zaszczenie: 1064 (77,7%)
Grupa nieleczone [N = 1370]	74,4 (6,56)	1324 (96,6)	1042 (76,1)	Nerkowe/urologiczne: 453 (33,1%)	Masa ciała > 100 kg: 385 (30,1%)	Booster pierw- szej szcze- pionki: 584 (42,6%)
				Neurologiczne: 407 (29,7%)		
				Psychiatryczne: 376 (27,4%)		
				Żołądkowo-jelitowe: 314 (22,9%)		
				Oddechowe: 326 (23,8%)		
				Nowotwory: 248 (18,1%)		

[^] kryterium włączenia do badania; [†] w publikacji nie podano informacji o odsetku pacjentów zakażonych wariantem Omikron, niemniej po-
dano, że w okresie badania wariantem wirusa SARS-CoV-2 dominującym w USA był Omikron – BA.1

Wyjściowe różnice
między grupami

W badaniu porównywano kohorty dopasowane pod względem charakterystyki wyjściowej metodą *propensity score matching*. Po dopasowaniu kohorty nie różniły się w sposób istotny statystycznie pod względem czynników klinicznych ani demograficznych (w tym pod względem wieku, płci, masy ciała, rasy, nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych, przeciwwskazań do zastosowania NIR+RIT, statusu zaszczepienia, stosowania leczenia immunosupresyjnego ani wyróżnionych chorób współistniejących).

Przebieg chorých

- **Wyjściowe kohorty bez dopasowania:** Zakażenie SARS-CoV-2 stwierdzono u 135287 chorych z bazy VHA, z czego 49017 pacjentów miało ≥ 65 lat. Z powodu przyjęcia do szpitala zostało wykluczonych 5165 chorych, a z uwagi na otrzymywanie przeciwciał monoklonalnych bądź remdesiwiru 436 pacjen-
tów. Ostatecznie w analizie uwzględniono 43416 chorych, w tym 1370 pacjentów miało przepisane
leczenie antywirusowe.
- **Dopasowane kohorty:** W wyniku przeprowadzenia procedury *propensity score matching* w obu porów-
nywanych kohortach (leczenie antywirusowe i kontrolnej) pozostało po 1370 pacjentów (813 chorych
otrzymujących NIR+RIT) o zbliżonych (dopasowanych) charakterystykach wyjściowych.

Główne wyniki

NIR+RIT [N = 813] vs grupa nieleczone [N = 1370]:

- hospitalizacja lub zgon, %: 4,19% vs 10,15%
- hospitalizacja, n (%): 32 (3,94%) vs 106 (7,74%)
- hospitalizacja z powodu COVID-19, n: 27 vs 91
- zgon, %: 0,37% vs 3,14%

Uwagi

- Badanie przeprowadzono w oparciu o dane z elektronicznych kart pacjentów należących do systemu opieki zdrowotnej *Veterans Health Administration* w USA – obejmującego ok. 130 sieci ośrodków zdrowotnych, obsługujących ok. 9 milionów pacjentów – weteranów rocznie.
- Dane do badania gromadzono za pomocą platformy VINCI, zawierającej dane wszystkich weteranów w wieku 65 lat lub starszych, u których doszło do udokumentowanego zakażenia SARS-CoV-2 w okresie 01.01.2022–06.02.2022. Jak podają autorzy badania, analizowany przedział czasu był okresem fali zakażeń wariantem Omikron.
- Głównym celem badania była ocena efektywności doustnego leczenia przeciwwirusowego względem braku takiego leczenia, gdzie ocenianym leczeniem była terapia NIR+RIT lub molnupirawirem. Wyniki pacjentów leczonych molnupirawirem nie były ekstrahowane do analizy własnej (na mocy przyjętych kryteriów włączenia dla komparatora). Dane dla subkohorty NIR+RIT wyodrębniono w ramach analizy podgrup, niemniej nie dla wszystkich ocenianych punktów końcowych. Wielkość efektu NIR+RIT vs SoC wyliczono w analizie własnej (nie był podany w publikacji).

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

15.9.2.5 Hashash 2022

Tabela 80. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Hashash 2022*.

Hashash 2022						
Metodyka						
Rodzaj badania	Retrospektywne badanie obserwacyjne (kohortowe) z równoczesową grupą kontrolną					
Zaślepienie	Brak zaślepienia (badanie obserwacyjne)					
Ocena jakości	NOS dla badań kohortowych: 9/9 (D: 4/4; P: 2/2; W: 3/3)		Klasyfikacja AOTMiT		III D	
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe, nie podano liczby ośrodków (USA)		Sponsor		bd.	
Okres obserwacji	30 dni					
Oszacowanie wielkości próby	Nie szacowano wielkości próby (uwzględniono wszystkich pacjentów spełniających kryteria włączenia, dostępnych w okresie badania w źródłowej bazie danych)					
Analiza statystyczna	<ul style="list-style-type: none"> Porównywano kohorty dopasowane pod względem charakterystyki wyjściowej metodą <i>propensity score matching</i> (dla zmiennych: wiek, płeć, rasa, pochodzenie etniczne, otyłość, cukrzyca, nadużywanie tytoniu, przewlekła choroba dolnych dróg oddechowych, choroba niedokrwienna serca, niewydolność serca, przewlekła choroba nerek, leki steroidowe, leki stosowane w zapalnych chorobach jelit, szczepionka p/COVID-19). Różnice pomiędzy dopasowanymi kohortami wyrażano za pomocą dopasowanego ilorazu szans (aOR). Nie podano innych informacji dotyczących zastosowanych metod statystycznych. Za istotne statystycznie uznawano różnice przy $p < 0,05$. 					
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> <u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u>: hospitalizacja w okresie pomiędzy 48 godz. a 30 dni od rozpoczęcia leczenia przeciwwirusowego lub rozpoznania COVID-19 <u>Drugorzędowy punkt końcowy</u>: <ul style="list-style-type: none"> konieczność podjęcia intensywnej terapii (hospitalizacja na oddziale intensywnej terapii) konieczność zastosowania mechanicznej wentylacji śmiertelność 					
Interwencja i komparatory						
Przeprowadzono wyróżniono 3 grupy pacjentów:						
<ul style="list-style-type: none"> Grupa leczona NIR+RIT – pacjenci, którym wystawiono receptę na rytonawir i nirmatrelwir. Grupa leczona molnupiravirem – pacjenci, którym wystawiono receptę na molnupirawir [kohorta pominięta w analizie własnej]. Grupa nieleczona – pacjenci, którzy nie otrzymali leczenia przeciwwirusowego. 						
W publikacji nie podano bliższej charakterystyki terapii otrzymywanych przez pacjentów.						
Populacja						
Kryteria włączenia	chorzy z zapalną chorobą jelit zidentyfikowani w ramach bazy <i>TriNetX</i> , którzy otrzymali NIR+RIT lub molnupirawir					
Kryteria wykluczenia	nie określono					
Charakterystyka populacji	Wiek, średnia liczby lat (SD)	Płeć męska, n (%)	Rasa biała, n (%)	Choroby współistniejące, n (%)	Uodpornienie p/COVID-19 - przyjęta szczepionka, n (%)†	Mutacja Omikron, n (%)

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Hashash 2022

Grupa leczona NIR+RIT [N = 531]	55,2 (16,2)	201 (38%)*	476 (89%)	Zapalna choroba jelit: 531 (100%) [^]	BNT162b2 (Pfizer): 79 (14%)	bd. [^]
				Cukrzyca: 113 (21%)	Messenger RNA-1273 (Moderna): 16 (3%)	
Grupa nieleczona [N = 531]	56,2 (17,1)	192 (36%)*	467 (87%)	Przewlekła choroba nerek: 81 (15%)	BNT162b2 (Pfizer): 71 (13%)	bd. [^]
				Przewlekła choroba dolnych dróg oddechowych: 230 (43%)	Messenger RNA-1273 (Moderna): 20 (3,7%)	
				Niedokrwienne choroba serca: 91 (17%)	Ad26.COVS.2 (Johnson & Johnson): 10 (1,8%)	
				Niewydolność serca: 42 (7,9%)	Ad26.COVS.2 (Johnson & Johnson): 10 (1,8%)	
				Zapalna choroba jelit: 531 (100%) [^]	BNT162b2 (Pfizer): 71 (13%)	bd. [^]
				Cukrzyca: 116 (21%)	Messenger RNA-1273 (Moderna): 20 (3,7%)	
				Przewlekła choroba nerek: 81 (15%):	Ad26.COVS.2 (Johnson & Johnson): 10 (1,8%)	
				Przewlekła choroba dolnych dróg oddechowych: 221 (41%)	Ad26.COVS.2 (Johnson & Johnson): 10 (1,8%)	
				Niedokrwienne choroba serca: 90 (16%)	Ad26.COVS.2 (Johnson & Johnson): 10 (1,8%)	bd. [^]
				Niewydolność serca: 47 (8,8%)		

[^] kryterium włączenia do badania; * obliczono na podstawie dostępnych danych; [^] źródłową bazę pacjentów przeszukano w dniu 18.08.2022

Wyjściowe różnice między grupami

W badaniu porównywano kohorty dopasowane pod względem charakterystyki wyjściowej metodą *propensity score matching* (dla zmiennych: wiek, płeć, rasa, pochodzenie etniczne, otyłość, cukrzyca, nadużywanie tytoniu, przewlekła choroba dolnych dróg oddechowych, choroba niedokrwienne serca, niewydolność serca, przewlekła choroba nerek, leki steroidowe, leki stosowane w zapalnych chorobach jelit, szczepionka p/COVID-19).

Przebieg chorych

- **Wyjściowe kohorty bez dopasowania:** W badaniu uwzględniono 29598 chorych z chorobą zapalną jelit i diagnozą COVID-19, z czego produkt Paxlovid otrzymało 532 (1,7%) pacjentów.
- **Dopasowane kohorty:** W wyniku przeprowadzenia procedury *propensity score matching* w obu porównywanych kohortach (NIR+RIT i kontrolnej) pozostało po 531 pacjentów o zbliżonych (dopasowanych) charakterystykach wyjściowych.

Główne wyniki

NIR+RIT [N = 531] vs grupa nieleczona [N = 531][^]:

- hospitalizacja, n (%): 10 (1,8%) vs 27 (5,0%); aOR = 0,35 (95% CI: 0,17; 0,74)
- zgon, n (%): 0/531 (0%) vs 10/531 (1,8%)
- konieczność podjęcia intensywnej terapii, n (%): 0/531 (0%) vs 10/531 (1,8%)
- konieczność zastosowania mechanicznej wentylacji, n (%): 0/531 (0%) vs 10/531 (1,8%)

[^] uwaga: jeśli liczba zdarzeń wynosiła > 1 i < 10 źródłowa baza danych zaokrągliła ją do 10 (dla zapewnienia braku możliwości identyfikacji pacjentów)

Uwagi

- Badanie przeprowadzono w oparciu o dane z elektronicznej bazy pacjentów TriNetX, dającej dostęp do zanonimizowanych danych ponad 78 milionów pacjentów. Analizę danych z bazy przeprowadzono w dniu 18.08.2022 r.
- W badaniu nie podano informacji dotyczących wariantów wirusa SARS-CoV-2 u analizowanych pacjentów; dane analizowano do dnia 18.08.2022 r., w związku z czym okres badania uwzględnia także fale zakażeń wariantem Omikron w USA.
- W analizie własnej pominięto kohortę leczoną molnupirawirem – odpowiednio do przyjętych kryteriów włączenia/wykluczenia (PICOS).

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

15.9.2.6 Liu 2023

Tabela 81. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Liu 2023.

Liu 2023							
Metodyka							
Rodzaj badania	Retrospektywne badanie obserwacyjne (kohortowe) z równoczesową grupą kontrolną						
Zaślepienie	Brak zaślepienia (badanie obserwacyjne)						
Ocena jakości	NOS dla badań kohortowych: 9/9 (D: 4/4; P: 2/2; W: 3/3)		Klasyfikacja AOTMiT		III D		
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe, nie podano liczby ośrodków (USA)		Sponsor		bd.		
Okres obserwacji	1 rok						
Oszacowanie wielkości próby	Nie szacowano wielkości próby						
Analiza statystyczna	<ul style="list-style-type: none"> W badaniu porównywano kohorty dopasowane pod względem charakterystyki wyjściowej metodą <i>propensity score matching</i>. Wyniki porównań międzygrupowych wyrażono wartością hazardu względnego (HR) z 95% CI. Porównanie ryzyka wystąpienia ocenianych zdarzeń pomiędzy grupami przeprowadzono za pomocą testu <i>log-rank</i>. Analizy statystyczne przeprowadzono przy użyciu wbudowanych funkcji źródłowej bazy pacjentów (<i>TriNetX</i>); nie podano szczegółowych informacji dotyczących metod statystycznych. Nie podano założeń dotyczących wnioskowania o istotności statystycznej różnic. 						
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> Długoterminowe objawy COVID-19 w postaci epilepsji i/lub drgawek w rocznym okresie obserwacji Epilepsja w rocznym okresie obserwacji Drgawki w rocznym okresie obserwacji 						
Interwencja i komparatory							
Przeprowadzono porównanie dwóch grup pacjentów:							
<ul style="list-style-type: none"> Grupa leczona NIR+RIT Grupa nieleczona – pacjenci, którzy nie otrzymali leczenia przeciwwirusowego 							
W publikacji nie podano bliższej charakterystyki terapii otrzymywanych przez pacjentów.							
Populacja							
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> co najmniej dwa spotkania z organizacją zajmującą się opieką zdrowotną w okresie 1 marca 2020 r. do 1 stycznia 2022 r. wiek ≥ 18 lat nowa diagnoza COVID-19 baza TriNetX 						
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> wcześniejsza epilepsja i drgawki otrzymywanie kiedykolwiek remdesiwiru, molnupirawiru, przeciwciał monoklonalnych i osocza ozdrowieńców konieczność hospitalizacji 						
Charakterystyka populacji	Wiek, średnia liczby lat (SD)	Płeć męska, n (%)	Rasa biała, n (%)	Choroby współistniejące, n (%)	Inne czynniki ryzyka, n (%)	Uodpornienie p/COVID-19, n (%)	Mutacja Omikron, n (%)

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Liu 2023

Grupa leczona NIR+RIT [N = 45 764]	56,3 (16,2)	17742 (39%*)	37154 (81%*)	Choroba nadciśnieniowa: 18367 (40,1%*)	Nadwaga, otyłość, inna hiperalimentacja: 9606 (21%*)	bd.	bd.
				Choroba niedokrwienna serca: 3992 (8,7%*)			
				Cukrzyca: 7173 (15,7%*)			
				Nowotwory: 13049 (28,5%*)			
				Przewlekła choroba nerek: 2158 (5%*)			
Grupa nieleczona [N = 45 764]	56,3 (16,2)	17737 (39%*)	37167 (81%*)	Choroba nadciśnieniowa: 18462 (40,3%*)	Nadwaga, otyłość, inna hiperalimentacja: 9593 (21%*)	bd.	bd.
				Choroba niedokrwienna serca: 3953 (8,6%*)			
				Cukrzyca: 6672 (14,6%*)			
				Nowotwory: 13065 (28,5%*)			
				Przewlekła choroba nerek: 2182 (5%*)			

* obliczono na podstawie dostępnych danych

Wyjściowe różnice między grupami

W badaniu porównywano kohorty dopasowane pod względem charakterystyki wyjściowej metodą *propensity score matching*. Po dopasowaniu standaryzowane różnice pomiędzy kohortami były mniejsze niż 0,1. W dopasowaniu uwzględniono takie czynniki jak wiek, płeć, rasa, negatywne czynniki ekonomiczno-społeczne oraz choroby współistniejące.

Przebieg chorych

- **Wyjściowe kohorty bez dopasowania:** Z analizowanej bazy danych włączono 9474579 chorych w wieku ≥ 18 lat z dodatnim testem na SARS-CoV-2 lub diagnozą COVID-19, z czego niehospitalizowani stanowili 7323884 pacjentów. Po wyłączeniu chorych, którzy otrzymali niedozwolone leki oraz pacjentów z epilepsją i drgawkami w wywiadzie pozostało 45764 chorych w grupie NIR+RIT i 7167577 pacjentów w grupie kontrolnej.
- **Dopasowane kohorty:** W wyniku przeprowadzenia procedury *propensity score matching* w obu porównywanych kohortach (NIR+RIT i kontrolnej) pozostało po 45764 pacjentów o zbliżonych (dopasowanych) charakterystykach wyjściowych.

Główne wyniki

W porównaniu do grupy kontrolnej ryzyko wystąpienia w ciągu roku obserwacji epilepsji i drgawek: HR = 0,516 (95% CI: 0,389; 0,685), jak również każdego z wymienionych zdarzeń osobno, odpowiednio, HR = 0,584 (95% CI: 0,362; 0,941) i HR = 0,463 (95% CI: 0,331; 0,647), było istotnie mniejsze dla pacjentów otrzymujących nirmatrelwir + rytonawir.

Uwagi

- Badanie przeprowadzono w oparciu o dane z elektronicznej bazy pacjentów TriNetX, dającej dostęp do zanonimizowanych danych pacjentów; w wyjściowej kohorcie uczestniczyli pacjenci 74 sieci ośrodków zdrowotnych w USA.
- W badaniu nie podano informacji dotyczących wariantów wirusa SARS-CoV-2 u analizowanych pacjentów; dane analizowano do dnia 7.01.2023 r., w związku z czym okres badania uwzględnia także fale zakażeń wariantem Omikron w USA.

15.9.2.7 Najjar-Debbiny 2022

Tabela 82. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Najjar-Debbiny 2022.

Najjar-Debbiny 2022

Metodyka

Rodzaj badania Retrospektywne badanie obserwacyjne (kohortowe) z równoczesną grupą kontrolną

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Najjar-Debbiny 2022

Zaślepienie	Brak zaślepienia (badanie obserwacyjne)		
Ocena jakości	NOS dla badań kohortowych: 9/9 (D: 4/4; P: 2/2; W: 3/3)	Klasyfikacja AOTMIT	III D
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe, nie podano liczby ośrodków (Izrael)	Sponsor	bd. (autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów)
Okres obserwacji	Każdego pacjenta obserwowano od dnia dodatniego testu w kierunku SARS-CoV-2 do wystąpienia pierwszego z następujących zdarzeń: COVID-19 o ciężkim przebiegu, zgon, upływanie 28 dni lub do dnia 10.03.2022		
Oszacowanie wielkości próby	Nie szacowano wielkości próby (brak założeń dotyczących mocy statystycznej)		
Analiza statystyczna	<ul style="list-style-type: none"> Ocenę związku pomiędzy wystąpieniem COVID-19 o ciężkim przebiegu lub zgonu (złożony punkt końcowy) a zastosowaniem NIR+RIT przeprowadzono przy użyciu modelu wieloczynnikowej regresji Cox'a, ze współzmiennymi zależnymi od czasu. W modelu zastosowano korektę czynników zakłócających, które wytypowano metodami statystycznymi spośród następujących: wiek, sektor populacji (Żydzi, Żydzi ultraortodoksyjni, Arabowie), status społeczno-ekonomiczny, BMI, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, choroba sercowo-naczyniowa, przewlekła choroba wątroby, przewlekła choroba płuc, przewlekła choroba nerek, choroba neurologiczna, nowotwór złośliwy w roku poprzedzającym, immunosupresja, status zaszczepienia p/COVID-19. Nie określono założeń dotyczących poziomu istotności statystycznej badanych różnic. Przeprowadzono analizę wrażliwości, w której badaną populację zawężono do pacjentów, u których COVID-19 zdiagnozowano po połowie stycznia, w okresie dominacji w Izraelu wariantu Omikron. 		
Punkty końcowe	<p>W badaniu oceniono jeden punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> COVID-19 o ciężkim przebiegu lub zgon związany z COVID-19 (złożony punkt końcowy); ciężkość przebiegu COVID-19 definiowano zgodnie z zaleceniami Ministerstwa Zdrowia Izraela, spójnymi z definicjami WHO; za pacjentów z ciężkim przebiegiem COVID-19 uznawano chorych z saturacją < 94%, PaO₂/FiO₂ < 300 mmHg i częstotliwością oddychania > 30 oddechów na minutę 		

Interwencja i komparatory

Przeprowadzono porównanie dwóch grup pacjentów:

- Grupa leczona** – pacjenci leczeni NIR+RIT (wszyscy chorzy, którzy rozpoczęli leczenie w okresie do 5 dni od uzyskania dodatniego wyniku testu w kierunku SARS-CoV-2). Większość (71%) pacjentów rozpoczęła leczenie w okresie do 3 dni od daty testu.
- Grupa nieleczona** – pacjenci, którzy nie otrzymali leczenia NIR+RIT.

W publikacji nie podano charakterystyki innych terapii otrzymywanych przez pacjentów.

Populacja

- | | |
|---------------------------|---|
| Kryteria włączenia | <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat pierwszy dodatni wynik testu w kierunku zakażenia SARS-CoV-2 (PCR lub antygenowy), uzyskany w okresie 01.01.2022–28.02.2022 spełnione kryteria kwalifikacji do leczenia produktem leczniczym Paxlovid (NIR+RIT), tj. obecność ≥ 1 choroby współistniejącej lub stanu związanego z wysokim ryzykiem ciężkiego przebiegu COVID-19 (≥ 1 z poniższych): <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 60 lat BMI ≥ 30 kg/m² cukrzyca nadciśnienie tętnicze choroba sercowo-naczyniowa przewlekła choroba wątroby przewlekła choroba płuc |
|---------------------------|---|

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Najjar-Debbiny 2022

- przewlekła choroba nerek
- choroba neurologiczna
- immunosupresja
- nowotwór złośliwy
- bazy *Clalit Health Services* i *the Israeli Ministry of Health COVID-19*

Kryteria
wykluczenia

- stosowanie leków przeciwwskazanych do stosowania z lekiem Paxlovid
- eGFR < 30 ml/min/1,73 m²
- dializy
- masa ciała < 40 kg
- ciąża
- leczenie molnupirawirem
- rozpoczęcie leczenia lekiem Paxlovid (NIR+RIT) po > 5 dniach od daty dodatniego testu w kierunku zakażenia SARS-CoV-2
- wykonanie pierwszego dodatniego testu w kierunku zakażenia SARS-CoV-2 w ramach hospitalizacji lub w dniu, w którym doszło do przyjęcia do szpitala

Charakterystyka populacji	Wiek, średnia liczby lat (SD)	Płeć męska, n (%)	Rasa biała, n (%)	Choroby współistniejące, n (%)	Inne czynniki ryzyka, n (%)	Właściwe zaszczepienie p/COVID-19, n (%)†	Mutacja Omikron, n (%)
Grupa leczona (NIR+RIT) [N = 4737]	68,5 (12,5)	1992 (42,1%)	bd.	Cukrzyca: 1826 (38,5%) Nadciśnienie tętnicze: 2447 (51,7%) Choroba sercowo-naczyniowa: 1506 (31,8%)	BMI ≥ 30 kg/m ² : 1938 (40,9%)	3686 (77,8%)	bd. [^]
Grupa nieleczona [N = 175 614]	53,9 (16,8)	71 967 (41,0%)	bd.	Cukrzyca: 35 847 (20,4%) Nadciśnienie tętnicze: 52 245 (29,7%) Choroba sercowo-naczyniowa: 23 493 (13,4%)	BMI ≥ 30 kg/m ² : 97 938 (55,8%)	131 796 (75,0%)	bd. [^]

† status zaszczepienia przeciwko zakażeniu SARS-CoV-2 sklasyfikowano na podstawie czasu, jaki upłynął od podania ostatniej dawki szczepionki przed włączeniem do badania: jako „właściwy” – w przypadku przyjęcia > 2 dawek w odstępie > 180 dni, jeżeli ostatnia dawka została przyjęta w ciągu ostatnich 8-180 dni lub jeżeli odstęp pomiędzy dwiema ostatnimi dawkami < 180 dni, jeżeli ostatnią dawkę podano do 180 dni; lub jako „niewłaściwy” – pacjenci, którzy przyjęli tylko pierwszą dawkę szczepionki lub żadnej oraz inni, niespełniający kryteriów statusu „właściwego” zaszczepienia; [^] w publikacji nie podano odsetków pacjentów zakażonych wariantem Omikron, niemniej przeprowadzono analizę wrażliwości, w której badaną populację zawężono do pacjentów, u których COVID-19 zdiagnozowano po połowie stycznia 2022 r., w okresie dominacji w Izraelu tego wariantu SARS-CoV-2; początek całego analizowanego w badaniu okresu (1 styczeń 2022) przypada na początek fali zakażeń SARS-CoV-2 z dominacją wariantu Omikron w Izraelu (patrz: Uwagi)

Wyjściowe różnice
między grupami

Stwierdzono znaczące różnice w wyjściowej charakterystyce porównywanych grup: pacjenci w grupie leczonej (NIR+RIT) w porównaniu z grupą nieleczoną byli przeciętnie starsi, w grupie leczonej większy był odsetek mężczyzn, częściej – Żydów oraz osób o wyższym statusie społeczno-ekonomicznym, a także większa współchorobowość. W analizie wieloczynnikowej istotnie mniejsze prawdopodobieństwo zastosowania NIR+RIT związane było, w sposób niezależny od innych charakterystyk, z niskim lub pośrednim statusem społeczno-ekonomicznym i pochodzeniem arabskim, przewlekłą chorobą nerek oraz chorobą neurologiczną, a wyższe – z niewłaściwym zaszczepieniem, starszym wiekiem oraz występowaniem otyłości, cukrzycy, choroby sercowo-naczyniowej, przewlekłej choroby płuc, nowotworu złośliwego i immunosupresji. W analizie wyników zastosowano statystyczne metody korekty różnic pod względem różnych czynników zakłócających.

Przebieg chorych

W analizowanej bazie zidentyfikowano 595 513 pacjentów w wieku ≥ 18 roku życia z pierwszym dodatnim wynikiem testu w kierunku zakażenia SARS-CoV-2 w analizowanym okresie. Z tej puli wykluczono: 367 655 pacjentów bez chorób współistniejących/czynników ryzyka ciężkiego przebiegu COVID; 42 889 pacjentów z przeciwwskazaniami do zastosowania leku Paxlovid; 2412 chorych z dodatnim wynikiem testu wykonanego w trakcie hospitalizacji lub dniu przyjęcia do szpitala; 66 pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie NIR+RIT po > 5 dniach od dodatniego testu oraz 2140 leczonych molnupirawirem. Pozostałych

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Najjar-Debbiny 2022

180 351 chorych spełniło przyjęte kryteria i zostało włączonych do badania – w tym 4737 pacjentów, którzy otrzymali Paxlovid i 175 614 pacjentów, którzy nie otrzymali tego leku.

Główne wyniki

Grupa leczona (NIR+RIT) [N = 4737] vs grupa nieleczona [N = 175 614]:

- COVID-19 o ciężkim przebiegu lub zgon związany z COVID-19, n zdarzeń (n zdarzeń / 1000 pacjento-miesiący): 39 (10,4) vs 903 (5,6); aHR = 0,54 (95% CI: 0,39; 0,75); p < 0,001

Analiza wrażliwości: pacjenci zakażeni w okresie dominacji wariantu Omikron, grupa leczona (NIR+RIT) [N = 3761] vs grupa nieleczona [N = 142 467]: aHR = 0,43 (95% CI: 0,85; 0,64); p < 0,001

Innym (poza leczeniem NIR+RIT), niezależnym predyktorem ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19 był status zaszczepienia (właściwe zaszczepienie związane było z niższym ryzykiem COVID-19). Wśród licznych, istotnych statystycznie czynników zwiększonego ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19 najsilniejszy związek z ocenianym wynikiem wystąpił w przypadku immunosupresji, choroby neurologicznej i nowotworu złośliwego.

Analiza podgrup wykazała możliwość interakcji pomiędzy leczeniem NIR+RIT – korzyść z tej terapii była większa u chorych w starszym wieku, z chorobą sercowo-naczyniową, z chorobą neurologiczną, w stanie immunosupresji (p interakcji w każdym przypadku < 0,05); nie obserwowano natomiast zależności skuteczności NIR+RIT od statusu zaszczepienia p/COVID-19 (p = 0,129).

Uwagi

- Badanie przeprowadzono w oparciu o dane z elektronicznych kart pacjentów ubezpieczonych w funduszu *Clalit Health Services* (CHS) – największego ubezpieczyciela w Izraelu (obejmującego ponad połowę populacji) oraz bazę Ministerstwa Zdrowia Izraela gromadzącą dane dotyczące zachorowań na COVID-19.
- W badaniu analizowano zakażenia wykazane w okresie 01.01.2022–28.02.2022 (lek Paxlovid był dostępny w Izraelu od stycznia 2022 r.); autorzy publikacji podają, że w styczniu 2022 r. w Izraelu rozpoczęła się fala zakażeń wariantem SARS-CoV-2 z dominacją wariantu Omikron – BA.1. Ponadto przeprowadzono analizę wrażliwości, w której badaną populację zawężono do pacjentów, u których COVID-19 zdiagnozowano po połowie stycznia 2022 r., w okresie, w którym wariant Omikron był wariantem przeważającym.
- W badaniu wystąpiły znaczące różnice w wyjściowej charakterystyce porównywanych grup. W analizie wyników zastosowano statystyczne metody korekty różnic pod względem czynników demograficzno-klinicznych wytypowanych jako niezależne predyktory zastosowania NIR+RIT w analizie regresji wieloczynnikowej.
- Wg autorów niski odsetek pacjentów leczonych NIR+RIT w analizowanej populacji chorych kwalifikujących się do zastosowania tej terapii, w warunkach jej dostępności (porównywano grupy równoczesowe), skutkujący znaczącą dysproporcją liczebności porównywanych grup (4737 vs 180 351), mógł wynikać po części ze stosowania przez świadczeniodawców bardziej restrykcyjnych kryteriów kwalifikacji, niż określono w charakterystyce produktu leczniczego Paxlovid (z uwagi na obawy przed wystąpieniem działań niepożądanych lub interakcji z innymi lekami) – w analizie sytuacja taka działa wg autorów badania w kierunku konserwatywnym (leczenie stosowano chętniej u chorych z większym ryzykiem ciężkiego przebiegu choroby); w selekcji do grupy kontrolnej nie uwzględniono również możliwości wystąpienia u chorych objawów w okresie > 5 dni przed wykonaniem testu lub braku objawów, a także odmowy przyjmowania leku.
- Wg autorów publikacji wyniki analizowano zgodnie z regułą *intention-to-treat*, tj. z uwzględnieniem pacjentów nieprzeznaczających zaleceń dawkowania / przedwcześnie przerywających terapię; w badaniu nie uwzględniano jednak chorych, którzy rozpoczęli leczenie po > 5 dni od daty testu, który dał dodatni wynik w kierunku zakażenia SARS-CoV-2 (z tej przyczyny wykluczono 66 pacjentów, co stanowiło 1,4% chorych leczonych NIR+RIT).

15.9.2.8 Park 2022

Tabela 83. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Park 2022*.

Park 2022**Metodyka**

Rodzaj badania Retrospektywne badanie obserwacyjne (kohortowe) z równoczesową grupą kontrolną

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Park 2022

Zaślepienie	Brak zaślepienia (badanie obserwacyjne)		
Ocena jakości	NOS dla badań kohortowych: 9/9 (D: 4/4; P: 2/2; W: 3/3)	Klasyfikacja AOTMIT	III D
Liczba ośrodków	1 (Korea Południowa)	Sponsor	bd.
Okres obserwacji	bd.		
Oszacowanie wielkości próby	Nie szacowano wielkości próby		
Analiza statystyczna	<ul style="list-style-type: none"> W porównaniu grup zastosowano test Chi², test Fishera lub test t lub test U Manna-Whitneya, odpowiednio do typu i rozkładu analizowanych zmiennych. W analizie statystycznej nie zastosowano żadnej metody dopasowania kohort pod względem wyjściowych charakterystyk. Za istotne uznawano różnice przy $p < 0,05$. 		
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> <u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u>: hospitalizacja <u>Inne raportowane punkty końcowe</u>: <ul style="list-style-type: none"> czas trwania objawów COVID-19 działania niepożądane NIR+RIT (w publikacji określone terminem „side effects”) 		

Interwencja i komparatory

Przeprowadzono porównanie dwóch grup pacjentów:

- Grupa leczona** – pacjenci, którzy otrzymali NIR+RIT (lek został dostarczony do domów, monitorowano stosowanie się pacjentów do zaleceń)
- Grupa nieleczona** – pacjenci, którzy nie otrzymali leczenia NIR+RIT (w tym pacjenci, którzy odmówili przyjęcia tego leczenia).

W publikacji nie podano charakterystyki innych terapii otrzymywanych przez pacjentów.

Populacja

Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> spełnienie kryteriów do włączenia terapii NIR+RIT od 14 do 21 stycznia 2022: wiek ≥ 65 lat i potwierdzone niedobory odporności od 22 stycznia do 6 lutego 2022: wiek ≥ 60 lat, pozostałe kryteria te same od 7 lutego 2022: wiek ≥ 50 lat i choroby współtowarzyszące (cukrzyca, zaburzenia sercowo-naczyniowe, w tym nadciśnienie), przewlekła choroba nerek, przewlekła choroba płuc, w tym astma, aktywny nowotwór, nadwaga (BMI ≥ 25 kg/m²), niedobory odporności, niedokrwistość sierpowato-krwinkowa lub zaburzenia neurorozwojowe rozpoczęcie terapii NIR+RIT w ciągu 5 dni od wystąpienia objawów brak konieczności tlenoterapii baza <i>Kangnam Sacred Heart Hospital</i>, który zapewnia opiekę domową 					
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> pacjenci bezobjawowi stosowanie leków, które wchodzi w interakcje z NIR+RIT, a których podawanie nie może zostać tymczasowo przerwane ciężka niewydolność nerek lub wątroby 					
Charakterystyka populacji	Wiek, średnia liczby lat (SD)	Płeć męska, n (%)	Rasa biała, n (%)	Choroby współistniejące, n (%)	Uodpornienie p/COVID-19, n (%)†	Mutacja Omikron, n (%)
Grupa leczona NIR+RIT [N = 111]	66,2 (5,9)	58 (52,3%)	bd.	Cukrzyca: 11 (9,9%) Nadciśnienie tętnicze: 32 (28,8%) Hiperlipidemia: 29 (26,1%)	bd.	bd.^

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Park 2022

Grupa nieleczona [N = 303]	63,9 (9,2)	125 (41,3%)	bd.	Cukrzyca: 52 (17,2%) Nadciśnienie tętnicze: 103 (34,0%) Hiperlipidemia: 65 (21,5%)	bd.	bd. [^]
-------------------------------	------------	----------------	-----	--	-----	------------------

[^] w publikacji nie podano informacji o odsetku pacjentów zakażonych wariantem Omikron, według autorów badania w analizowanym okresie (pacjenci leczeni 14.01.2022–15.02.2022) dominował wariant Omikron wirusa SARS-CoV-2

Wyjściowe różnice między grupami	Pacjenci w grupie NIR+RIT byli w sposób statystycznie istotny starsi od chorych nieleczonych (średnia wieku: 63,9 [SD = 9,2] vs 66,2 [SD = 5,9]; p = 0,003). W analizie statystycznej nie zastosowano żadnej metody dopasowania kohort pod względem wyjściowych charakterystyk.
Przeptyw chorych	Do badania zakwalifikowano wstępnie 625 pacjentów, ale 122 chorych nie miało objawów od momentu diagnozy, u 84 pacjentów objawy pojawiły się po 5 dniach, a 5 chorych było hospitalizowanych w 1 dniu obserwacji – dlatego ostatecznie w analizie uwzględniono 414 pacjentów, z czego NIR+RIT otrzymało 111 pacjentów (26,8%).

Główne wyniki

NIR+RIT [N = 111] vs grupa nieleczona [N = 303]:

- hospitalizacja, n (%): 0 (0%) vs 6 (2%)
- czas trwania objawów COVID-19, średnia (SD) [dni]: 4,4 (1,9) [od dnia rozpoczęcia leczenia: 2,2 (bd.)] vs 5,2 (2,3); p = 0,001; u 90,1% pacjentów leczonych NIR+RIT objawy ustąpiły w ciągu 4 dni od rozpoczęcia leczenia, żaden pacjent nie wymagał hospitalizacji/wizyty w ośrodku ochrony zdrowia z powodu pogorszenia klinicznego
- działania niepożądane NIR+RIT (nie podano wyników dla grupy nieleczonej):
 - ogółem: 17 (15,3%)
 - nudności lub zgaga: 7 (6,3%)
 - biegunka: 5 (4,5%)
 - gorzki smak w ustach: 3 (2,7%)
 - wysypka skórna: 2 (1,8%)
- ukończenie pełnego kursu NIR+RIT: 104 (93,7%)

Uwagi

- Badanie przeprowadzono w oparciu o dane z elektronicznych kart pacjentów koreańskiego ośrodka *Kangnam Sacred Heart Hospital*, świadczącego opiekę domową nad pacjentami z COVID-19, w tym codzienne, telefoniczne monitorowanie stanu pacjentów.
- Do badania włączono pacjentów leczonych z powodu COVID-19 w okresie 14.01.2022–15.02.2022; wg autorów badania w tym okresie dominował wariant Omikron wirusa SARS-CoV-2; nie podano odsetków pacjentów zakażonych wariantem Omikron.
- Nie podano okresu obserwacji pacjentów w badaniu.
- Dane dotyczące skutków ubocznych leczenia podano wyłącznie dla kohorty leczonej NIR+RIT.

15.9.2.9 Shah 2022

Tabela 84. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Shah 2022*.Shah 2022 (publikacje *Shah 2022* i *Shah 2023*)

Metodyka			
Rodzaj badania	Retrospektywne badanie obserwacyjne (kohortowe) z równoczesną grupą kontrolną		
Zaślepienie	Brak zaślepienia (badanie obserwacyjne)		
Ocena jakości	NOS dla badań kohortowych: 9/9 (D: 4/4; P: 2/2; W: 3/3)	Klasyfikacja AOTMI	III D
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe (baza danych, USA)	Sponsor	bd.

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Shah 2022 (publikacje Shah 2022 i Shah 2023)

Okres obserwacji	Chorzy byli obserwowani do momentu wystąpienia hospitalizacji lub do 30 dni, w zależności od tego, co wystąpiło pierwsze.
Oszacowanie wielkości próby	Nie szacowano wielkości próby (brak założeń dotyczących mocy statystycznej)
Analiza statystyczna	W ocenie związku pomiędzy leczeniem a ocenianymi zdarzeniami zastosowano model proporcjonalnych hazardów Cox'a, z korektą wyjściowych różnic względem czynników demograficznych, rejonu geograficznego, statusu szczepienia, wcześniej przebytej infekcji oraz liczby stanów/chorób współistniejących.
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> całonocna hospitalizacja z powodu COVID-19 w ciągu 30 dni od daty rozpoznania choroby hospitalizacja z jakiegokolwiek przyczyny hospitalizacja związana z ostrą chorobą układu oddechowego

Interwencja i komparatory

- wyróżniono 2 grupy: NIR+RIT oraz brak takiej terapii
- nie podano szczegółów dotyczących poszczególnych terapii
- nie podano informacji o innych terapiach stosowanych przez pacjentów

Populacja

Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> rozpoznanie COVID-19 lub pozytywny wynik testu CARS-CoV-2 (test antygenowy lub NAAT) w okresie od 1 kwietnia do 31 sierpnia 2022 r. opieka pozaszpitalna (wizyta telemedyczna lub stacjonarna, oddział ratunkowy bądź pomocy doraźnej lub inne) związana z diagnozą COVID-19 co najmniej 1 poprzednie osobiste spotkanie w ramach bazy COSMOS w ciągu 3 ostatnich lat poprzedzających diagnozę COVID-19 wiek ≥ 50 lat lub ≥ 18 lat z chorobami współistniejącymi, zgodnie z ICD-10 lub dokumentacją medyczną, które kwalifikują do wdrożenia terapii NIR+RIT otrzymanie NIR+RIT w ciągu 5 dni od rozpoznania COVID-19 brak ciąży brak przeciwwskazań farmakologicznych lub medycznych do stosowania NIR+RIT (zaawansowana dysfunkcja wątroby lub eGFR < 30 ml/min) w przypadku z wieloma zakażeniami SARS-CoV-2 w okresie badania brano pod uwagę tylko pierwsze z nich baza COSMOS
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> w analizie nie uwzględniono chorych, którym NIR+RIT przepisano w ciągu 90 dni poprzedzających datę analizowanego zakażenia SARS-CoV-2, pacjentów, którzy otrzymali NIR+RIT 6-30 dni po rozpoznaniu COVID-19 bądź chorych, którzy otrzymali inną terapię przeciw COVID-19 przed hospitalizacją

Charakterystyka populacji	Wiek, średnia liczby lat (SD)	Płeć męska, n (%)	Rasa biała (bez hiszpańskiej), n (%)	Choroby współistniejące, n (%)	Inne czynniki ryzyka, n (%)	Uodpornienie p/COVID-19, n (%)
Grupa NIR+RIT (198927)	bd.	75984 (38,2%)	158696 (79,8%)	0: 16159 (8,1%) 1: 49848 (25,1%) ≥ 2 : 132920 (66,8%)	Otyłość: 98892 (49,7%) Cukrzyca: 37750 (19,0%) Palenie papierosów (obecnie lub w wywiadzie): 79157 (39,8%)	Brak wcześniejszego uodpornienia: 30619 (15,4%) ≥ 3 dawki szczepionki mRNA: 119324 (60,0%) 2 dawki szczepionki mRNA: 36924 (18,6%)
Brak leczenia (500921)	bd.	184184 (36,8%)	368109 (73,5%)	0: 37072 (7,4%) 1: 152179 (30,4%)	Otyłość: 243331 (48,6%)	Brak wcześniejszego uodpornienia: 141931 (28,3%)

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Shah 2022 (publikacje Shah 2022 i Shah 2023)

	≥2: 311670 (62,2%)	Cukrzyca: 76675 (15,3%)	≥3 dawki szczepionki mRNA: 209614 (41,9%)
		Palenie papierosów (obecnie lub w wywiadzie): 213174 (42,6%)	2 dawki szczepionki mRNA: 115444 (23,1%)

Wyjściowe różnice między grupami W analizie statystycznej skorygowano wyjściowe różnice pomiędzy kohortami leczoną i nieleżoną pod względem czynników demograficznych, rejonu geograficznego, statusu szczepienia, wcześniej przebytej infekcji oraz liczby stanów/chorób współistniejących (model regresji Cox'a).

Przeptył chorych Wśród 1713120 osób w wieku ≥ 18 lat z diagnozą COVID-19 w okresie od 1 kwietnia do 31 sierpnia 2022 r. z bazy COSMOS kryteria włączenia spełniło 699848 pacjentów (40,9%), w tym 198927 chorych, którzy rozpoczęli leczenie NIR+RIT w ciągu 5 dni od diagnozy COVID-19 i 500921 bez takiej terapii.

Główne wyniki

Ocena skuteczności praktycznej, NIR+RIT vs brak takiego leczenia (N = 198927 vs N = 500921):

- Hospitalizacja bez względu na przyczynę: dopasowany HR = 0,45 (0,43; 0,48)
- Hospitalizacja z powodu COVID-19: dopasowany HR = 0,49 (0,46; 0,53)
- Hospitalizacja z powodu ostrych zakażeń układu oddechowego: dopasowany HR = 0,48 (0,45; 0,51)
- Zgon bez względu na przyczynę: 0,01% vs 0,04%
- Zgon z powodu COVID-19: RR = 0,29 (95% CI: 0,12; 0,71)

Uwagi

- brak

15.9.2.10 Wai 2023Tabela 85. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Wai 2023*.

Wai 2023			
Metodyka			
Rodzaj badania	Retrospektywne badanie obserwacyjne (kohortowe) z równoczesową grupą kontrolną		
Zaślepienie	Brak zaślepienia (badanie obserwacyjne)		
Ocena jakości	NOS dla badań kohortowych: 9/9 (D: 4/4; P: /2; W: 3/3)	Klasyfikacja AOTMIT	III D
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe, nie podano liczby ośrodków (Chiny – Hong-Kong)	Sponsor	<i>The Tung's Foundation</i>
Okres obserwacji	28 dni		
Oszacowanie wielkości próby	W jednej z analiz autorzy powołali się na brak mocy statystycznej do jej wykonania (analiza zgonów w kohorcie pacjentów ambulatoryjnych), niemniej w publikacji nie zawarto innych informacji dotyczących zakładanej mocy statystycznej ani minimalnej liczby pacjentów lub zdarzeń niezbędnej do jej uzyskania.		
Analiza statystyczna	<ul style="list-style-type: none"> • W badaniu porównywano kohorty dopasowane pod względem charakterystyki wyjściowej metodą <i>inverse probability of treatment weighting</i>. • W porównaniu kohort stosowano testy U Manna-Whitneya, Chi² lub Fishera, odpowiednio do typu zmiennych i rozkładów. 		

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Wai 2023

- Ponadto przeprowadzono wieloczynnikową regresję logistyczną, w celu oceny rodzaju leczenia i ciężkości choroby jako determinant przeżycia.

Punkty końcowe

- Pierwszorzędowy punkt końcowy: zgon, bez względu na przyczynę
- Drugorzędowy punkt końcowy: nieplanowane ponowne przyjęcie do szpitala

Interwencja i komparatory

Przeprowadzono porównanie dwóch grup pacjentów:

- **Grupa leczona NIR+RIT** – pacjenci, którzy otrzymali receptę na nirmatrelwir z rytonawirem
- **Grupa leczona molnupirawirem** – pacjenci, którzy otrzymali receptę na molnupirawir [grupa pominięta w analizie własnej]
- **Grupa nieleczona** – pacjenci, którzy nie otrzymali leczenia NIR+RIT.

Standardowy kurs NIR+RIT i molnupirawiru trwał 5 dni; jak podają autorzy, w Hong-Kongu możliwe było powtórzenie kursu leczenia doustnym lekiem przeciwwirusowym w ramach hospitalizacji, po pierwszym leczeniu ambulatoryjnym – według uznania lekarza.

W publikacji nie podano charakterystyki innych terapii otrzymywanych przez pacjentów.

Populacja

Kryteria włączenia

- wizyta w klinikach w okresie od 22 lutego do 31 marca 2022 r.
- diagnoza COVID-19 na podstawie testu NAAT lub szybkiego testu antygenowego
- łagodna do umiarkowanej postać choroby
- wiek ≥ 60 lat lub młodszy z co najmniej 1 chorobą przewlekłą
- baza administracyjna Hong Kongu

Kryteria wykluczenia

- otrzymywanie remdesiwiru, deksametazonu, interferonu beta-1a i wlewu osocza
- otrzymanie NIR+RIT lub molnupirawiru później niż 7 dni po dacie włączenia do analizy
- otrzymanie recepty przed datą rozpoczęcia analizy

W populacji badania wyodrębniono 2 kohorty, w których przeprowadzono odrębne analizy: pacjentów leczonych ambulatoryjnie oraz pacjentów leczonych szpitalnie. W analizie własnej, odpowiednio do kryteriów włączenia, uwzględniono wyłącznie kohortę pacjentów leczonych ambulatoryjnie.

Charakterystyka populacji	Wiek	Płeć męska, n (%)	Rasa biała, n (%)	Choroby współistniejące, n (%)	Uodpornienie p/COVID-19, n (%) [†]	Mutacja Omikron, n (%)
Grupa leczona NIR+RIT [N = 14120,92]	< 60 lat: 970,2 (6,9%)	6497 (46,0%)	bd.	Cukrzyca z powikłaniami: 152,9 (1,1%) Cukrzyca bez powikłań: 1060,4 (7,5%) Choroba nerek: 274,5 (1,9%) Nowotwór złośliwy: 399,0 (2,8%)	bd.	bd. [^]
Grupa nieleczona [N = 23430]	< 60 lat: 1526,0 (6,5%)	11078 (47,3%)	bd.	Cukrzyca z powikłaniami: 200,0 (0,9%) Cukrzyca bez powikłań: 1946,0 (8,3%) Choroba nerek: 378,0 (1,6%) Nowotwór złośliwy: 554,0 (2,4%)	bd.	bd. [^]

[^] w publikacji nie podano informacji o odsetku pacjentów zakażonych wariantem Omikron, niemniej analizowany okres (22 luty – 15 kwietnia 2022) wskazuje na czas dominacji wariantu Omikron

Wyjściowe różnice między grupami

W badaniu porównywano kohorty dopasowane pod względem charakterystyki wyjściowej metodą *inverse probability of treatment weighting*.

Przebieg chorych

- W okresie trwania badania 33217 pacjentów było poddanych ocenie pozaszpitalnej, z czego produkt Paxlovid otrzymało 4442 chorych
- Dopasowane kohorty: W wyniku przeprowadzenia analizy *inverse probability of treatment weighting-adjusted* w porównywanych kohortach (NIR+RIT i kontrolnej) było odpowiednio 14120,92 i 23430 chorych o zbliżonych charakterystykach wyjściowych.

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Wai 2023

Główne wyniki

NIR+RIT [N = 14120,92] vs grupa nieleczonej [N = 23430]:

- nieplanowane ponowne przyjęcie do szpitala: OR = 0,37 (0,23; 0,60); $p < 0,0001$

W kohorcie pacjentów leczonych ambulatoryjnie nie przeprowadzono analizy zgonów z powodu zbyt małej liczby obserwowanych zgonów i niewystarczającej mocy statystycznej do przeprowadzenia regresji Coxa z dopasowaniem kohort metodą IPTW.

Uwagi

- W protokole badania (załączonym do publikacji) schemat badawczy określono jako badanie kliniczno-kontrolne (ang. *case-control study*), niemniej, ze względu na zastosowane metody analityczne (prezentacja całych kohort pacjentów leczonych i nieleczonej, w tym pacjentów, u których nie wystąpiły oceniane zdarzenia, w sposób umożliwiających ocenę ryzyka, a nie tylko szansy) i statystyczne (ocena hazardu względnego, a nie wyłącznie ilorazu szans) nie odbiegające od zastosowanych w pozostałych badaniach obserwacyjnych – kohortowych, w analizie własnej badanie to sklasyfikowano jako „kohortowe”.
- Badanie przeprowadzono w oparciu o dane z elektronicznych kart pacjentów należących do publicznego systemu opieki zdrowotnej w Hong-Kongu (*Hospital Authority*), świadczącemu usługi zdrowotne dla populacji obejmującej 7,4 miliona osób. Do wspomnianego systemu należały 23 tymczasowe, ambulatoryjne ośrodki dla chorych na COVID-19, odpowiedzialne za wszystkie terapie przeciwko COVID-19 stosowane w okresie badania.
- Badanie zostało przeprowadzone w populacji pacjentów mieszanej pod względem warunków leczenia NIR+RIT – uwzględniono zarówno chorych rozpoczynających leczenie w trybie ambulatoryjnych, jak i pacjentów leczonych w ramach hospitalizacji. Do analizy własnej wyekstrahowano, zgodnie z kryteriami PICOS, wyłącznie dane i wyniki dotyczące kohorty pacjentów leczonych ambulatoryjnie.
- Kohortę pacjentów leczonych ambulatoryjnie obserwowano do dnia 15.04.2022 r. (analiza: 22 luty – 15 kwietnia 2022)
- W badaniu, poza NIR+RIT oceniano również leczenie molnupirawirem – wyniki kohorty poddanej leczeniu molnupirawirem pominięto w analizie własnej, odpowiednio do przyjętych kryteriów PICOS.

15.9.2.11 Wong 2022

Tabela 86. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Wong 2022.

Wong 2022			
Metodyka			
Rodzaj badania	Retrospektywne badanie obserwacyjne (kohortowe) z równoczesową grupą kontrolną		
Zaślepienie	Brak zaślepienia (badanie obserwacyjne)		
Ocena jakości	NOS dla badań kohortowych: 9/9 (D: 4/4; P: 2/2; W: 3/3)	Klasyfikacja AOTMiT	III D
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe (baza danych, USA)	Sponsor	bd.
Okres obserwacji	28 dni		
Oszacowanie wielkości próby	Nie szacowano wielkości próby (brak założeń dotyczących mocy statystycznej)		
Analiza statystyczna	<ul style="list-style-type: none"> Do obliczenia HR i 95% CI wykorzystano model regresji Coxa Porównywane kohorty dopasowano metodą <i>propensity score matching</i>, w proporcji 1:10, z uwzględnieniem wieku, płci, daty rozpoznania zakażenia SARS-CoV-2, wskaźnika współchorobowości Charlson (CCI) oraz statusu zaszczepienia. 		
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> Zgon z jakiegokolwiek powodu Hospitalizacja z powodu COVID-19 		

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Wong 2022

- Złożony punkt końcowy (zgonu podczas hospitalizacji lub konieczności umieszczenia pacjenta na oddziale intensywnej terapii bądź zastosowania mechanicznej wentylacji) oraz wspomniane punkty analizowane oddzielnie

Interwencja i komparatory

- Wyróżniono 3 grupy: **NIR+RIT** (odpowiednio 300 mg i 100 mg, 2 × dziennie przez 5 dni lub odpowiednio 150 mg i 100 mg w przypadku eGFR = 30-59 ml/min/1,73 m²), **brak leczenia antywirusowego** oraz chorych stosujących molnupirawir, którzy nie byli uwzględnieni w niniejszym rozdziale
- Nie podano informacji o innych terapiach stosowanych przez pacjentów

Populacja

Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek ≥ 18 lat ▪ potwierdzone zakażenie SARS-CoV-2 w Hong Kongu podczas fali związanej z wariantem omikron ▪ brak hospitalizacji ▪ kryteria do terapii NIR+RIT lub molnupirawirem Hong Kong Hospital ▪ baza <i>Hong Kong Hospital Authority</i> 																					
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ przyjęcie do szpitala przed zakażeniem SARS-CoV-2 ▪ zgon w dniu lub przed zakażeniem SARS-CoV-2 ▪ przeciwwskazania do stosowania NIR+RIT ▪ rozpoczęcie terapii antywirusowej w ciągu > 5 dni od wystąpienia objawów 																					
Charakterystyka populacji	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Wiek, średnia liczby lat (SD)</th> <th>Płeć męska, n (%)</th> <th>Rasa biała, n (%)</th> <th>Pełne zaszczepienie wraz z dawką przypominającą, n (%)</th> <th>Pełne zaszczepienie, n (%)</th> <th>Cukrzyca, n (%)</th> <th>Niedobory odporności, n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Grupa NIR+RIT (5542)</td> <td>bd.</td> <td>2566 (46,3%)</td> <td>bd.</td> <td>bd.</td> <td>bd.</td> <td>bd.</td> </tr> <tr> <td>Brak leczenia (54672)</td> <td>bd.</td> <td>25490 (46,6%)</td> <td>bd.</td> <td>bd.</td> <td>bd.</td> <td>bd.</td> </tr> </tbody> </table>	Wiek, średnia liczby lat (SD)	Płeć męska, n (%)	Rasa biała, n (%)	Pełne zaszczepienie wraz z dawką przypominającą, n (%)	Pełne zaszczepienie, n (%)	Cukrzyca, n (%)	Niedobory odporności, n (%)	Grupa NIR+RIT (5542)	bd.	2566 (46,3%)	bd.	bd.	bd.	bd.	Brak leczenia (54672)	bd.	25490 (46,6%)	bd.	bd.	bd.	bd.
Wiek, średnia liczby lat (SD)	Płeć męska, n (%)	Rasa biała, n (%)	Pełne zaszczepienie wraz z dawką przypominającą, n (%)	Pełne zaszczepienie, n (%)	Cukrzyca, n (%)	Niedobory odporności, n (%)																
Grupa NIR+RIT (5542)	bd.	2566 (46,3%)	bd.	bd.	bd.	bd.																
Brak leczenia (54672)	bd.	25490 (46,6%)	bd.	bd.	bd.	bd.																
Wyjściowe różnice między grupami	W badaniu porównywano kohorty dopasowane pod względem charakterystyki wyjściowej metodą <i>propensity score matching</i> pod względem wieku, płci, daty rozpoznania zakażenia SARS-CoV-2, wskaźnika współchorobowości Charlson (CCI) oraz statusu zaszczepienia.																					
Przebieg chorych	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wśród 1074856 chorych z zakażeniem SARS-CoV-2 zidentyfikowanych w okresie badania, 11847 (1,1%) rozpoczęło terapię antywirusową dwoma analizowanymi lekami <p><u>Dopasowane kohorty:</u> W wyniku przeprowadzenia procedury <i>propensity score matching</i> w obu porównywanych kohortach (NIR+RIT i kontrolnej) pozostało odpowiednio 5542 i 54672 chorych o zbliżonych charakterystykach wyjściowych.</p>																					

Główne wyniki

Ocena skuteczności praktycznej, NIR+RIT vs brak takiego leczenia (N = 5542 vs N = 54672):

- Hospitalizacja z powodu COVID-19: częstość (liczba zdarzeń/100000 pacjentodni) (95% CI): 48,5 (42,6; 54,9) vs 61,0 (58,9; 63,2); HR = 0,76 (0,67; 0,86), p < 0,0001
- Zgon bez względu na przyczynę: częstość (liczba zdarzeń/100000 pacjentodni) (95% CI): 4,2 (2,6; 6,3) vs 11,6 (10,8; 12,6); HR = 0,34 (0,22; 0,52), p < 0,0001
- Zgon podczas hospitalizacji: częstość (liczba zdarzeń/100000 pacjentodni) (95% CI): 1,5 (0,7; 3,0) vs 5,8 (5,2; 6,4); HR = 0,25 (0,12; 0,50), p = 0,0001
- Konieczność umieszczenia pacjentów na oddziale intensywnej terapii: częstość (liczba zdarzeń/100000 pacjentolat) (95% CI): 3,2 (1,9; 5,2) vs 1,9 (1,6; 2,3); HR = 1,58 (95% CI: 0,95; 2,63), p = 0,078
- Konieczność zastosowania mechanicznej wentylacji: częstość (liczba zdarzeń/100000 pacjentolat) (95% CI): 0,8 (0,2; 1,9) vs 1,2 (0,9; 1,5); HR = 0,62 (95% CI: 0,23; 1,72), p = 0,36
- W żadnej z grup nie stwierdzono przypadków tlenoterapii

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Wong 2022

Uwagi

- w badaniu wyróżniono także grupę chorych otrzymujących molnupirawir, która nie stanowiła komparatora w niniejszej analizie i nie została opisana
- w celu skontrolowania ewentualnych czynników zakłócających zastosowano metodę *propensity-score matching*

15.9.2.12 Wong 2023

Tabela 87. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Wong 2023.

Wong 2023

Metodyka

Rodzaj badania	Retrospektywne badanie obserwacyjne (kohortowe) z równoczesową grupą kontrolną		
Zaślepienie	Brak zaślepienia (badanie obserwacyjne)		
Ocena jakości	NOS dla badań kohortowych: 8/9 (D: 4/4; P: 1/2; W: 3/3)	Klasyfikacja AOTMiT	III D
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe (Hong Kong)	Sponsor	bd.
Okres obserwacji	Chorzy byli obserwowani do momentu wystąpienia poszukiwanych klinicznych punktów końcowych, zgonu, daty odcięcia danych (30 kwietnia 2022 r.) lub do 30 dni, w zależności od tego, co wystąpiło pierwsze.		
Oszacowanie wielkości próby	Nie szacowano wielkości próby (brak założeń dotyczących mocy statystycznej)		
Analiza statystyczna	<ul style="list-style-type: none"> • nie przedstawiono informacji 		
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • główny: zwiększenie aktywności ALT i/lub AST, co zdefiniowano jako aktywność ALT i/lub AST $\geq 2 \times$ GGN • drugorzędowe: jakiegokolwiek nieprawidłowości dotyczące enzymów wątrobowych, ostre uszkodzenie wątroby oraz polekowe uszkodzenie wątroby kategorii 1-4 		

Interwencja i komparatory

- wyróżniono 3 grupy: NIR+RIT, brak leczenia antywirusowego oraz chorych stosujących molnupirawir, którzy nie byli uwzględnieni w opisie tego badania w niniejszym raporcie
- nie podano szczegółów dotyczących poszczególnych terapii
- mediana czasu trwania leczenia antywirusowego wynosiła 5 dni u 95% chorych
- nie podano informacji o innych terapiach stosowanych przez pacjentów

Populacja

Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ diagnoza COVID-19 ▪ uczęszczanie do publicznych szpitali lub klinik w Hong Kongu w okresie od 1 stycznia 2022 r. do 31 marca 2022 r. ▪ baza Hong Kongu
Kryteria wykluczenia	Nie podano precyzyjnego opisu zastosowanych metod statystycznych. Z opisu wyników badania wynika, że przeprowadzono jednoczynnikową oraz wieloczynnikową analizę regresji; w analizie wieloczynnikowej dokonano korekty istotnych statystycznie różnic w poziomie czynników zakłócających pomiędzy kohortami.

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Wong 2023

Charakterystyka populacji

nie podano szczegółowych charakterystyk dla grupy pacjentów leczonych NIR+RIT oraz grupy chorych nieotrzymujących takiej terapii; autorzy zaznaczyli tylko, że mediana okresu między diagnozą COVID-19, a rozpoczęciem terapii antywirusowej wyniosła 0 (IQR: 0-2) dni, a większość pacjentów miała prawidłowe wyjściowe wyniki badań laboratoryjnych dotyczących wątroby; podano informację, że w analizie wieloczynnikowej dokonano korekty istotnych statystycznie różnic w poziomie czynników zakłócających pomiędzy kohortami

Przebieg choroby

W analizie uwzględniono 4408 chorych w grupie NIR+RIT i 165592 pacjentów w grupie nieleczonych NIR+RIT.

Główne wyniki

Ocena bezpieczeństwa, NIR+RIT vs brak takiego leczenia (N = 303 vs N = 19103):

- nieprawidłowa aktywność ALT: 27,4% vs 23,8%
- aktywność ALT $\geq 1 \times$ i $< 2 \times$ GGN: 19,1% vs 16,2%
- aktywność ALT $\geq 2 \times$ i $< 5 \times$ GGN: 5,6% vs 5,9%
- aktywność ALT $\geq 2 \times$ GGN: 8,3% vs 7,7%
- aktywność ALT $\geq 5 \times$ GGN: 2,6% vs 1,8%
- aktywność ALP $\geq 1 \times$ i $< 2 \times$ GGN: 11,2% vs 14,5%
- aktywność ALP $\geq 2 \times$ i $< 5 \times$ GGN: 1,7% vs 2,7%
- aktywność ALP $\geq 5 \times$ GGN: 0% vs 0,5%
- stężenie bilirubiny $\geq 1 \times$ i $< 2 \times$ GGN: 7,9% vs 7,5%
- stężenie bilirubiny $\geq 2 \times$ i $< 5 \times$ GGN: 1,3% vs 1,8%
- stężenie bilirubiny $\geq 5 \times$ GGN: 0% vs 0,4%
- polekowe uszkodzenie wątroby – kategoria 1: 7,6% vs 4,9%
- polekowe uszkodzenie wątroby – kategoria 2: 0% vs 0,2%
- polekowe uszkodzenie wątroby – kategoria 3: 0% vs 0,04%
- polekowe uszkodzenie wątroby – kategoria 4: 0% vs 0%
- nie stwierdzono żadnego przypadku zgonu związanego z funkcjonowaniem wątroby, jak i przeszczepienia wątroby

Uwagi

- w badaniu wyróżniono także grupę chorych otrzymujących molnupirawir, która nie stanowiła komparatora w niniejszej analizie i nie została opisana

15.9.2.13 Yip 2022Tabela 88. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Yip 2022.

Yip 2022

Metodyka

Rodzaj badania	Retrospektywne badanie obserwacyjne (kohortowe) z równoczesową grupą kontrolną		
Zaślepienie	Brak zaślepienia (badanie obserwacyjne)		
Ocena jakości	NOS dla badań kohortowych: 9/9 (D: 4/4; P: 2/2; W: 3/3)	Klasyfikacja AOTMiT	III D
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe, nie podano liczby ośrodków (Hong-Kong)	Sponsor	Brak zewnętrznego źródła finansowania

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Yip 2022

Okres obserwacji	Uwzględniono pacjentów z bazy danych, otrzymujących preparat Paxlovid w okresie 16 lutego – 31 marca 2022. Mediana okresu obserwacji wyniosła 30 (IQR: 30; 30) dni.
Oszacowanie wielkości próby	Nie szacowano wielkości próby (brak założeń dotyczących mocy statystycznej)
Analiza statystyczna	<ul style="list-style-type: none"> W badaniu dopasowano grup interwencji oraz kontrolnych przy pomocy metody <i>propensity score matching</i> Efekty ciągle prezentowano w postaci średnich z odchyleniem standardowym lub median wraz z odstępem międzykwartylowym, natomiast efekty kategoryjne w postaci odsetków Różnice pomiędzy analizowanymi grupami oceniano w zależności od rodzaju danych, testem chi-kwadrat, dokładnym testem Fishera, oraz jednoczynnikową analizą wariancji (ANOVA) lub testem Kruskala-Wallis Różnice w punktach końcowych typu czas do zdarzenia oceniano przy użyciu estymatora Kaplan-Meiera Wszystkie wykonywane testy statystyczne rozpatrywano dwustronnie, przyjmując poziom istotności $p < 0,05$
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> Pierwszorzędowy punkt końcowy: hospitalizacja bez względu na przyczynę, zdefiniowana jako hospitalizacja >1 dnia Drugorzędowe punkty końcowe: złożony punkt końcowy obejmujący umieszczenie na oddziale intensywnej terapii, konieczność zastosowania mechanicznej wentylacji lub zgon

Interwencja i komparatory

- **Grupy leczone (NIR+RIT, molnupirawir):** uwzględniono pacjentów z klinik w Hong-Kongu, zgłaszających się w okresie 16 lutego – 31 marca 2022 roku, starszych z obecnymi czynnikami ryzyka i niepełnym szczepieniem przeciw COVID-19, otrzymujących leczenie NIR+RIT lub molnupirawirem (grupa nie uwzględniana w niniejszej analizie) w ciągu 5 dni od początku objawów choroby; leki były dostępne odpowiednio od 16 marca 2022 roku oraz 12 marca 2022 roku.
 - **Grupa nieleczona:** analogiczni pacjenci, którzy nie otrzymali leczenia molnupirawirem lub nirmatrelwirem/ritonawirem
- Nie podano szczegółowych informacji o innych potencjalnych terapiach, które mogli otrzymywać pacjenci

Populacja

Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> pacjenci z COVID-19 zgłaszający się do ośrodka biorącego udział w badaniu w okresie pomiędzy 16 lutego 2022 r. a 31 marcem 2022 roku zastosowanie terapii molnupirawirem lub NIR+RIT w ciągu 5 dni od początku objawów COVID-19, u starszych pacjentów i chorych z czynnikami ryzyka rozwoju ciężkiej choroby oraz niepełnym szczepieniem przeciw COVID-19, odpowiednio w czasie od 12 marca 2022 roku oraz 16 marca 2022 roku (daty dostępności obu leków) baza <i>Hong Kong Hospital Authority</i>
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> hospitalizacja w momencie wizyty w ośrodku

Charakterystyka populacji	Wiek, średnia (SD)	Płeć męska, n (%)	Czas od hospitalizacji, średnia (SD) [dni]	Odsetek wyszczepień specyficzny dla płci i wieku, średnia (SD) [%]	Mutacja Omikron, n (%)
Grupa leczona (NIR+RIT), po dopasowaniu [N = 4921]	70,8 (12,1)	2247 (45,7%)	35,7 (4,2)	42,6 (15,8)	bd.^
Grupa nieleczona [N = 4921]	70,5 (12,2)	2178 (45,8%)	35,6 (4,3)	42,8 (15,7)	bd.^

^ w publikacji nie podano informacji o odsetku pacjentów zakażonych wariantem Omikron, niemniej podano, że w przyjętym okresie badania w regionie zamieszkania uwzględnionych pacjentów był to wariant dominujący

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Yip 2022

Wyjściowe różnice między grupami

W badaniu dopasowano grupę leczoną do grupy kontrolnej przy pomocy metody *propensity score matching* – dopasowane kohorty nie różniły się (standaryzowana różnica < 0,1) pod względem wieku, płci, częstości poszczególnych chorób współistniejących, odsetka osób zaszczepionych, liczbą dni od przyjęcia w ośrodku leczenia COVID-19, jak również częstości hospitalizacji w roku poprzedzającym włączenie do analizy.

Przebieg chorych

- Zidentyfikowano 94167 chorych na COVID-19 zgłaszających się do uwzględnionych w badaniu klinik w okresie od 16 lutego 2022 r. do 31 marca 2022 r.
- Wśród tych chorych, wykluczono 271 pacjentów z powodu hospitalizacji pierwszego dnia wizyty w klinice oraz 13 chorych otrzymujących jednocześnie NIR+RIT oraz molnupirawir
- Ostatecznie w analizie 93883 pacjentów: 83154 nieotrzymujących leczenia przeciwwirusowego, 5808 leczonych molnupirawirem oraz 4921 leczonych NIR+RIT
- Ostatecznie, po przeprowadzeniu dopasowania grupy kontrolnej, w analizie uwzględniono 4921 chorych w grupie NIR+RIT oraz 4758 w grupie kontrolnej

Główne wyniki

- **Hospitalizacja (NIR+RIT vs brak leczenia):** 172 (3,5%) vs 1322 (1,6%) (analiza bez dopasowania), po dopasowaniu grup obserwowano istotne zmniejszenie ryzyka hospitalizacji w grupie NIR+RIT, HR = 0,79 (95% CI: 0,65; 0,95), p = 0,011
- **Skumulowana 30-dniowa częstość hospitalizacji (NIR+RIT vs brak leczenia):** 3,6% (95% CI: 3,1%; 4,1%) vs 4,5 (95% CI: 4,0%; 5,0%)
- **Ryzyko zgonu/umieszczenia na oddziale intensywnej terapii/konieczności mechanicznej wentylacji (NIR+RIT vs brak leczenia):** HR = 0,81 (95% CI: 0,47; 1,39), p = 0,448
- **Skumulowana 30-dniowa częstość zgonu/umieszczenia na oddziale intensywnej terapii/konieczności mechanicznej wentylacji (NIR+RIT vs brak leczenia):** 0,4% (95% CI: 0,3%; 0,7%) vs 0,5 (95% CI: 0,4%; 0,7%)

Uwagi

- W badaniu oceniono również preparat molnupirawir (n = 4798), który nie był uwzględniony w niniejszej analizie, w związku z czym nie prezentowano wyników dla tej grupy pacjentów
- Wyniki prowadzonych analiz w podgrupach (wyróżnionych względem wieku pacjentów) potwierdzały wyniki głównej analizy

15.9.3 Badania obserwacyjne bez właściwej grupy kontrolnej / pojedyncze kohorty

15.9.3.1 Bruno 2022

Bruno 2022

Metodyka

Rodzaj badania	Retrospektywne badanie obserwacyjne (kohortowe) z grupą kontrolną [w analizie własnej wykorzystano dane dotyczące pojedynczej kohorty, bez wyników porównawczych; patrz: Uwagi]		
Zaślepienie	Brak zaślepienia (badanie obserwacyjne)		
Ocena jakości	NICE: 6/8	Klasyfikacja AOTMiT	IVA
Liczba ośrodków	1 (Włochy)	Sponsor	Brak zewnętrznego źródła finansowania
Okres obserwacji	30 dni od momentu rozpoczęcia leczenia/dodatniego testu w kierunku COVID-19 (patrz: „Uwagi”)		

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Bruno 2022

Oszacowanie wielkości próby	Nie szacowano wielkości próby
Analiza statystyczna	Wyniki w pojedynczych kohortach (w tym w kohorcie NIR+RIT) przedstawiono za pomocą statystyk opisowych. Analiza statystyczna różnic międzygrupowych dotyczyła porównania z komparatorem, który nie spełniał kryteriów włączenia do analizy własnej, w związku z czym nie ekstrahowano informacji i wyników dotyczących tych analiz.
Punkty końcowe	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • hospitalizacja (bez względu na przyczynę) i/lub zgon w okresie 30 dni od rozpoczęcia leczenia lub uzyskania dodatniego wyniku testu w kierunku COVID-19 (patrz: „Uwagi”) <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • profil bezpieczeństwa (działania niepożądane, określone terminem „side effects”) • czynniki związane z wystąpieniem pierwszorzędowego punktu końcowego <p>Inne raportowane punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • czas do ujemnego wyniku testu w kierunku zakażenia SARS-CoV-2

Interwencja i komparatory

W badaniu obserwowano 2, następujące kohorty pacjentów:

- **Grupa leczona NIR+RIT** – pacjenci, którzy otrzymali receptę na nirmatrelwir z rytonawirem i przyjęli ≥ 1 dawkę leku. Lek był stosowany przez 5 dni i dawkowany zgodnie z zaleceniami producenta.
- **Grupa leczona molnupirawirem** – pacjenci, którzy otrzymali receptę na molnupirawir i przyjęli ≥ 1 dawkę leku. Lek był stosowany przez 5 dni i dawkowany zgodnie z zaleceniami producenta [grupa nieuwzględniona w analizie własnej; patrz: Uwagi].

Wybór terapii przeciwwirusowej uzależniony był od wyniku analizy potencjalnych interakcji. Nie podano informacji dotyczących innych terapii otrzymywanych przez pacjentów (leczenia standardowego).

Populacja

Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wiek ≥ 18 lat ▪ rozpoznanie COVID-19, potwierdzone wynikiem wymazu (test antygenowy lub molekularny) ▪ przyjęcie ≥ 1 dawki doustnego leku przeciwwirusowego (NIR+RIT lub molnupirawir) ▪ wystąpienie objawów w ciągu 5 dni ▪ obecność ≥ 1 z następujących chorób/stanów współistniejących: <ul style="list-style-type: none"> – otyłość (BMI ≥ 30) – cukrzyca z uszkodzeniem narządów lub HbA1c $> 7,5\%$ – przewlekła niewydolność nerek – przewlekła choroba układu oddechowego – poważna choroba sercowo-naczyniowa – pierwotne lub wtórne niedobory odporności – nowotwór złośliwy – wiek ≥ 65 lat 														
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ciąża ▪ odmowa rozpoczęcia leczenia ▪ COVID-19 o ciężkim przebiegu, z uwagi na konieczność leczenia tlenem i/lub hospitalizacji z powodu COVID-19 ▪ pacjenci już poddani hospitalizacji ▪ poważne uszkodzenie wątroby ▪ poważne uszkodzenie nerek (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) 														
Charakterystyka populacji	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Wiek, średnia liczby lat (SD)</th> <th>Płeć męska, n (%)</th> <th>Rasa biała, n (%)</th> <th>Przebieg COVID-19</th> <th>Choroby współistniejące / inne czynniki ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19, %</th> <th>Szczepienie p/COVID-19, n (%)</th> <th>Mutacja Omikron, n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Wiek, średnia liczby lat (SD)	Płeć męska, n (%)	Rasa biała, n (%)	Przebieg COVID-19	Choroby współistniejące / inne czynniki ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19, %	Szczepienie p/COVID-19, n (%)	Mutacja Omikron, n (%)							
Wiek, średnia liczby lat (SD)	Płeć męska, n (%)	Rasa biała, n (%)	Przebieg COVID-19	Choroby współistniejące / inne czynniki ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19, %	Szczepienie p/COVID-19, n (%)	Mutacja Omikron, n (%)									

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Bruno 2022

Grupa leczona NIR+RIT [N = 165]	62 (50,5; 73,0)	73 (44,2%)	bd.	Łagodny:	Choroba sercowo-naczyniowa: 28 (16,8%)	Zaszczepienie – pełny cykl: 151 (90,9%) Booster: 146(87,9%)	bd.†
				Umiarkowany: 5 (3,7%)	Cukrzyca: 24 (14,4%) Otyłość, BMI ≥ 30: 42 (25,3%) Nowotwór złośliwy: 44 (26,5%) Choroba układu oddechowego: 35 (21,1%) Przewlekła niewydolność nerek, eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m ² : 7 (4,2%) Niedobory odporności, pierwotne lub wtórne: 32 (19,2%) Choroby układu nerwowego: 7 (4,2%) ≥ 2 chorób współistniejących: 44 (26,5%)		

† w publikacji nie podano odsetków pacjentów zakażonych wariantem Omikron; analizowano zakażenia odnotowane w okresie 11.01.2022–10.07.2022 – wg autorów badania w styczniu 2022 wariant Omikron odpowiadał za ponad 90% zakażeń SARS-CoV-2 we Włoszech

Wyjściowe różnice między grupami

Nie dotyczy (grupa kontrolna nie spełnia kryteriów włączenia do analizy własnej)

Przebieg chorych

Włączano wszystkich, kolejnych pacjentów ośrodka spełniających kryteria włączenia, którzy rozpoczęli doustne leczenie przeciwwirusowe przeciwko COVID-19 w okresie 11.01.2022–10.07.2022. Na 719 pacjentów zakwalifikowanych do badania, 165 otrzymało NIR+RIT i zostało uwzględnionych w kohorcie NIR+RIT w analizie (pozostali pacjenci byli leczeni molnupirawirem).

Główne wyniki

Kohorta leczona NIR+RIT (NIR+RIT) [N = 165], okres obserwacji – 30 dni, n (%):

- hospitalizacja lub zgon: 9 (5,45%)
- hospitalizacja: 7 (4,24%)
- zgon: 2 (1,21%)
- czas do ujemnego wyniku testu w kierunku zakażenia SARS-CoV-2, mediana: 9 dni
- przerwanie leczenia z powodów medycznych / dobrowolne: 7 (4,27%) / 5 (3,05%)
- ciężkie działania niepożądane: 2 (1,22%)
- najczęstsze działania niepożądane: gorzki smak w ustach [20 (12,66%)], nudności [14 (8,86%)], zaburzenia smaku [9 (5,7%)], biegunka [8 (5,06%)]

Uwagi

- W badaniu wykorzystano bazę pacjentów szpitala *San Giuseppe Moscati* w Taranto (Apulia), stanowiącego ośrodek referencyjny dla pacjentów z COVID-19 na południu Włoch. Pacjenci z wysokim ryzykiem ciężkiego przebiegu COVID-19 byli identyfikowani przez lekarzy ogólnych oraz w specjalnych ośrodkach zapewniających ciągłość opieki (*Special Units for Continuity of Care – USCA*); do ośrodka prowadzącego badanie wysyłana była formalna prośba o kwalifikację pacjenta do leczenia przeciwwirusowego, gdzie chory był poddawany ocenie wg kryteriów Włoskiego Urzędu ds. Leków (AIFA).
- W publikacji nie podano odsetków pacjentów zakażonych wariantem Omikron. Analizowano zakażenia odnotowane w okresie 11.01.2022–10.07.2022 – wg autorów badania w styczniu 2022 wariant Omikron odpowiadał za ponad 90% zakażeń SARS-CoV-2 we Włoszech.
- W badaniu analizie poddano kohortę pacjentów leczonych produktem leczniczym Paxlovid (NIR+RIT) oraz kohortę pacjentów stosujących molnupirawir, które także porównano pomiędzy sobą. Wybór terapii przeciwwirusowej właściwej dla analizowanych chorych (NIR+RIT lub molnupirawir) uzależniony był od wyniku analizy potencjalnych interakcji. Z uwagi na przyjęte kryteria włączenia do analizy własnej ekstrahowano dane dotyczące wyników uzyskanych w kohorcie leczonej NIR+RIT, z pominięciem danych odnoszących się wyłącznie do pacjentów leczonych molnupirawirem lub wyników porównania pomiędzy tymi dwiema terapiami.
- Z uwagi na uwzględnienie w analizie własnej wyłącznie wyników obserwowanych w pojedynczej kohorcie w ocenie jakości badania wykorzystano skalę NICE.
- Nie podano informacji dotyczących przebiegu chorych (np. ilu pacjentów wykluczono z analizy z powodu odmowy rozpoczęcia zaleconego leczenia przeciwwirusowego).

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Bruno 2022

- W publikacji niejasno opisano moment rozpoczęcia 30-dniowej obserwacji – w sekcji 2.1 wskazano, że wyniki kliniczne oceniano w 30 dniu po rozpoczęciu leczenia („at 30 days after the treatment initiation”), natomiast w sekcji 2.5, w definicji przeżycia wolnego od wystąpienia złożonego punktu końcowego, jako startowy wskazano moment uzyskania dodatniego wyniku testu w kierunku COVID-19.

15.9.3.2 Gentile 2022**Gentile 2022****Metodyka**

Rodzaj badania	Retrospektywne badanie obserwacyjne (kohortowe) z grupą kontrolną [w analizie własnej wykorzystano dane dotyczące pojedynczej kohorty, bez wyników porównawczych; patrz: Uwagi]		
Zaślepienie	Brak zaślepienia (badanie obserwacyjne)		
Ocena jakości	NICE: 6/8	Klasyfikacja AOTMiT	IVA
Liczba ośrodków	1 (Włochy)	Sponsor	Brak zewnętrznego źródła finansowania
Okres obserwacji	14 dni od momentu rozpoczęcia leczenia		
Oszacowanie wielkości próby	Nie szacowano wielkości próby		
Analiza statystyczna	Wyniki w pojedynczych kohortach (w tym w kohorcie NIR+RIT) przedstawiono za pomocą statystyk opisowych. Wskaźnik hospitalizacji prezentowano w jednostkach osobo-lat (P-Y), z 95% CI. Analiza statystyczna różnic międzygrupowych dotyczyła porównania z komparatorem, który nie spełniał kryteriów włączenia do analizy własnej, w związku z czym nie ekstrahowano informacji i wyników dotyczących tych analiz.		
Punkty końcowe	<p>Nie wyróżniono pierwszorzędowego punktu końcowego. Oceniane punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • hospitalizacja związana z COVID-19 (zdefiniowana jako potrzeba hospitalizacji u chorego leczonego doustnym lekiem przeciwwirusowym z powodu zakażenia SARS-CoV-2, wymagającego leczenia tlenem z powodu objawów związanych z progresją COVID-19) • hospitalizacja (bez względu na przyczynę) • zgon • niepożądane reakcje na lek • czynniki ryzyka hospitalizacji 		

Interwencja i komparatory

W badaniu obserwowano 2, następujące kohorty pacjentów:

- **Grupa leczona NIR+RIT** – pacjenci leczeni nirmatrelwirem z rytonawirem, w dawce 300 mg + 100 mg 2 razy dziennie, przez 5 dni; u pacjentów z wartością eGFR w zakresie 30–60 ml/min/m² stosowano dawkę 150 mg + 100 mg 2 razy dziennie (wszyscy pacjenci z eGFR < 30 ml/min/m² otrzymali molnupirawir). Mediana czasu od wystąpienia objawów do ordynacji leczenia wyniosła 3 dni (IQR: 2; 4).
- **Grupa leczona molnupirawirem** – pacjenci leczeni molnupirawirem, w dawce 800 mg 2 razy dziennie [grupa nieuwzględniona w analizie własnej; patrz: Uwagi].

Wybór terapii przeciwwirusowej właściwej dla analizowanych chorych (NIR+RIT lub molnupirawir) uzależniony był od wyniku analizy potencjalnych interakcji. W sytuacji ryzyka istotnych interakcji stosowano leczenie molnupirawirem; w innych przypadkach NIR+RIT stanowił leczenie z wyboru. Wszyscy pacjenci otrzymali szczegółowe instrukcje dotyczące przyjmowania leku w domu; leczenie było rozpoczynane przez pacjentów samodzielnie, w warunkach domowych.

Nie podano informacji dotyczących innych terapii otrzymywanych przez pacjentów (leczenia standardowego).

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Gentile 2022

Populacja

- wszyscy pacjenci skierowani do ośrodka w okresie 18.02.2022–30.06.2022 z rozpoznaniem zakażenia SARS-CoV-2 (diagnoza na podst. wyniku testu antygenowego lub opartego na PCR)
- leczenie doustnym lekiem przeciwwirusowym wskazanym w COVID-19 – molnupirawirem lub NIR+RIT

Z uwagi na cel badania (ocenę wyników uzyskiwanych w populacji „rzeczywistej”) nie wprowadzano dodatkowych kryteriów selekcji pacjentów do badania. Niemniej wskazano, że stosowanie ocenianych leków we Włoszech odbywało się wg ścisłych kryteriów zdefiniowanych przez AIFA, w szczególności:

Kryteria włączenia

- brak konieczności hospitalizacji z powodu COVID-19 w momencie rozpoczęcia doustnego leczenia przeciwwirusowego
- czas do 5 dni od pojawienia się objawów COVID-19
- wysokie ryzyko progresji COVID-19, z uwagi na podeszły wiek lub współchorobowość – wśród chorób współistniejących zwiększających ryzyko progresji COVID-19 wymieniono:
 - aktywną chorobę onko-hematologiczną
 - przewlekłą chorobę nerek
 - poważną, przewlekłą chorobę płuc
 - pierwotne lub wtórne niedobory odporności
 - otyłość (BMI \geq 30)
 - poważną chorobę sercowo-naczyniową
 - niekontrolowaną cukrzycę

Kryteria wykluczenia

Nie określono (autorzy badania zaznaczyli, że zależało im na ujęciu skuteczności doustnego leczenia przeciwwirusowego w warunkach „rzeczywistych”, stąd nie wprowadzano licznych kryteriów selekcji).

Charakterystyka populacji	Wiek, mediana liczby lat (IQR)	Płeć męska, n (%)	Rasa biała, n (%)	Choroby współistniejące / inne czynniki ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19, %	Liczba chorób współistniejących, n (%)	Szczepienie p/COVID-19, n (%)	Mutacja Omikron, n (%)
Grupa leczona NIR+RIT [N = 111]	60 (40; 67)	47 (42,3%)	bd.	BMI \geq 30: 29 (26,1%) Przewlekła choroba nerek: 3 (2,7%) Niekontrolowana cukrzyca: 5 (4,5%) Niedobory odporności: 66 (59,5%) Przewlekła choroba serca: 14 (12,6%) Przewlekła choroba wątroby: 0 (0,0%) Poważna, przewlekła choroba płuc: 6 (5,4%) Choroba neurodegeneracyjna: 2 (1,8%)	0: 6 (5,4%) 1: 87 (78,4%) \geq 3: 2 (1,8%)	\geq 2 dawki szczepionki: 109 (98,2%)	bd.†

† w publikacji nie podano odsetków pacjentów zakażonych wariantem Omikron; analizowano zakażenia odnotowane w okresie 02.2022–06.2022, jak podają autorzy badania jest to okres fali zakażeń wariantem Omikron i przyjęto założenie, że w większości pacjenci włączeni do badania zostali zakażeni wspomnianym wariantem SARS-CoV-2

Wyjściowe różnice między grupami

Nie dotyczy (grupa kontrolna nie spełnia kryteriów włączenia do analizy własnej)

Przebieg chorych

Do badania włączano wszystkich pacjentów, którzy spełnili kryteria włączenia dotyczące rozpoznania, skierowanych do ośrodka w okresie 18.02.2022–30.06.2022, którzy otrzymali doustne leczenie przeciwwirusowe przeciwko COVID-19. Na 257 pacjentów zakwalifikowanych do badania, 111 otrzymało NIR+RIT i zostało uwzględnionych w kohorcie NIR+RIT w analizie (pozostali pacjenci byli leczeni molnupirawirem).

Główne wyniki

Kohorta leczona NIR+RIT [N = 111], okres obserwacji – 14 dni, n (%):

- hospitalizacja: 1 (0,9%)
- hospitalizacja związana z COVID-19: 1 (0,9%)
- zgon: 0

Paxlovid (nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Gentile 2022

- czas do ujemnego wyniku testu w kierunku zakażenia SARS-CoV-2, mediana (IQR): 8 (6; 11) dni
- ≥ 1 niepożądana reakcja na lek (ADR): 18 (16,20%)
- przerwanie leczenia z powodu ADR: 0
- najczęstsze ADRs: zaburzenia smaku [10 (9,0%)], nudności [4 (3,6%)], biegunka [2 (1,8%)], ból głowy [2 (1,8%)]

Uwagi

- W badaniu wykorzystano bazę pacjentów skierowanych do szpitala zakaźnego *University of Naples Federico II* w regionie Kampania we Włoszech.
- Pacjenci przyjmowali lek samodzielnie, w warunkach domowych. Byli zachęceni do kontaktu telefonicznego z personelem szpitala i do natychmiastowego zgłoszenia ujemnego wyniku wymazu. Poza kontaktem spontanicznym personel medyczny podejmował kontakt z pacjentami w 7. i 14. dniu od rozpoczęcia leczenia, w celu oceny objawów choroby i identyfikacji możliwych reakcji niepożądanych leku.
- W publikacji nie podano odsetków pacjentów zakażonych wariantem Omikron; analizowano zakażenia odnotowane w okresie 02.2022–06.2022, jak podają autorzy badania jest to okres fali zakażeń wariantem Omikron i przyjęto założenie, że w większości pacjenci włączeni do badania zostali zakażeni wspomnianym wariantem SARS-CoV-2.
- W badaniu analizie poddano kohortę pacjentów leczonych produktem leczniczym Paxlovid (NIR+RIT) oraz kohortę pacjentów stosujących molnupirawir, które także porównano pomiędzy sobą. Wybór terapii przeciwwirusowej właściwej dla analizowanych chorych (NIR+RIT lub molnupirawir) uzależniony był od wyniku analizy potencjalnych interakcji. W sytuacji ryzyka istotnych interakcji stosowano leczenie molnupirawirem; w innych przypadkach NIR+RIT stanowił leczenie z wyboru. Z uwagi na przyjęte kryteria włączenia do analizy własnej ekstrahowano dane dotyczące wyników uzyskanych w kohorcie leczonej NIR+RIT, z pominięciem danych odnoszących się wyłącznie do pacjentów leczonych molnupirawirem lub wyników porównania pomiędzy tymi dwiema terapiami.
- Z uwagi na uwzględnienie w analizie własnej wyłącznie wyników obserwowanych w pojedynczej kohorcie w ocenie jakości badania wykorzystano skalę NICE.
- Nie podano informacji dotyczących przepływu chorych, niemniej autorzy – z uwagi na cel badania, jakim była ocena skuteczności leczenia w warunkach rzeczywistych – przyjmowali szerokie kryteria włączenia, zakładając uwzględnienie wszystkich pacjentów, u których zastosowano NIR+RIT lub molnupirawir w leczeniu COVID-19. Nie jest jednak jasne, czy uwzględniano pacjentów, którzy – pomimo zaleceń i recepty – nie rozpoczęli leczenia.

15.9.3.3 Malden 2022Tabela 89. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Malden 2022*.

Malden 2022			
Metodyka			
Rodzaj badania	Retrospektywne badanie obserwacyjne (kohortowe), bez grupy kontrolnej		
Zaślepienie	Brak zaślepienia (badanie obserwacyjne)		
Ocena jakości	NICE: 7/8	Klasyfikacja AOTMiT	IVA
Liczba ośrodków	wieloośrodkowe (USA)	Sponsor	bd.
Okres obserwacji	10 dni (okres 5-15 dni od wydania leku przez aptekę)		
Oszacowanie wielkości próby	Nie szacowano wielkości próby, ani nie przeprowadzano statystycznych testów istotności różnic.		
Analiza statystyczna	Praca nie obejmowała statystycznych testów istotności różnic. Wyniki przedstawiono w postaci liczb i odsetków.		

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Malden 2022

Nie wyróżniono pierwszorzędowego punktu końcowego.

Raportowane punkty końcowe:

**Punkty
końcowe**

- hospitalizacja lub wizyta na izbie przyjęć związana z zakażeniem SARS-CoV-2 w okresie po upływie 5–15 dni od wydania NIR+RIT przez aptekę (przypadki z COVID-19 jako główną przyczyną hospitalizacji/wizyty w elektronicznej karcie pacjenta lub dokumentacją objawów zgodną z aktualną definicją COVID-19 sformułowaną przez CDC uznawano za zdarzenia o „potwierdzonym” związku z COVID-19)

Interwencja i komparatory

Analizowano kohortę pacjentów, którzy zrealizowali receptę na NIR+RIT (pacjenci byli identyfikowani poprzez odnotowanie wydania leku Paxlovid przez aptekę w analizowanej bazie danych). Nie podano informacji dotyczących dawkowania ani czasu trwania leczenia ani czasu jego rozpoczęcia. Nie podano informacji dotyczących stosowanego u włączonych pacjentów postępowania standardowego.

Populacja

Włączono wszystkich pacjentów w wieku ≥ 12 lat, którzy otrzymali leczenie NIR+RIT w sieci ośrodków raportujących do analizowanej bazy danych w okresie 31.12.2021–26.05.2022.

Obowiązywały następujące kryteria kwalifikacji do leczenia NIR+RIT:

**Kryteria
włączenia**

- wiek ≥ 12 lat
- masa ciała ≥ 40 kg
- dodatni wynik testu w kierunku zakażenia SARS-CoV-2
- łagodne lub umiarkowane objawy COVID-19
- brak konieczności hospitalizacji z powodu ciężkiego lub krytycznego przebiegu COVID-19 w momencie rozpoczęcia leczenia
- obecność ≥ 1 czynnika ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19

**Kryteria
wyłączenia**

- ewidentne, poważne uszkodzenie nerek lub wątroby

Charakterystyka populacji	Wiek, mediana liczby lat (IQR)	Płeć męska, n (%)	Rasa biała, n (%)	Choroby współistniejące – wg wskaźnika współchorobowości Charlson, n (%)	Szczepienie p/COVID-19 – wg liczby przyjętych dawek [^] , n (%)	Mutacja Omikron, n (%)
Grupa leczona (NIR+RIT) [N = 5287]	61 (47,0; 71,0)	2228 (42,1%)	2245 (42,5%)	0: 2288 (43,3%) 1: 1321 (25,0%) 2: 737 (13,9%) ≥ 3 : 941 (17,8%)	0: 412 (7,8%) 1: 102 (1,9%) 2: 937 (17,7%) 3: 3279 (62,0%) 4: 557 (10,5%)	bd.†

[^] przyjętych ≥ 14 dni przed datą wypisania recepty na NIR+RIT; [†] w publikacji nie podano informacji o odsetkach pacjentów z poszczególnymi mutacjami SARS-CoV-2 ani dominującym wariantem wirusa w okresie prowadzenia badania; przyjęty okres analizy jest w USA czasem dominacji mutacji Omikron (wg danych CDC – patrz: Uwagi)

**Wyjściowe różnice
między grupami**

Nie dotyczy (brak grupy kontrolnej)

Przeptyw chorych

Zidentyfikowano i poddano analizie dane 5287 pacjentów w wieku ≥ 12 lat, którzy otrzymali produkt leczniczy Paxlovid (NIR+RIT) w okresie 31.12.2021–26.05.2022.

Główne wyniki

Grupa leczona (NIR+RIT) [N = 5287]:

- hospitalizacja związana z COVID-19 lub wizyta na izbie przyjęć o potwierdzonym związku z SARS-CoV-2 po upływie 5–15 dni od wydania NIR+RIT przez aptekę: 45 (0,9%); w tym:
 - hospitalizacja związana z COVID-19: 6 (0,11%) [w tym 3 z kodem rozpoznania COVID-19 lub udokumentowanym, dodatnim wynikiem testu]

**Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)**

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Malden 2022

- wizyta na izbie przyjęć związana z COVID-19: 39 (0,74%) [w tym 10 z kodem rozpoznania COVID-19 lub udokumentowanym, dodatnim wynikiem testu]

Wśród pacjentów, u których wystąpiło oceniane zdarzenie stwierdzono wyższą, niż w całej kohorcie leczonych pacjentów, proporcję chorych niezaszczepionych przeciwko COVID-19 lub pacjentów, którzy przyjęli tylko 1 dawkę szczepionki. Wszyscy hospitalizowani pacjenci mieli choroby współistniejące i byli w zaawansowanym wieku (zakres: 61–104 lat). Dwóch hospitalizowanych pacjentów zmarło. W obu przypadkach u pacjentów występowała wielochorobowość i zaawansowany wiek, a za przyczynę zgonu uznano chorobę podstawową (inną, niż COVID-19). Pozostali pacjenci, hospitalizowani lub przyjęci na izbę przyjęć, wyzdrowieli.

Uwagi

- W badaniu analizie poddano dane zgromadzone w elektronicznej bazie dużego ubezpieczyciela, operującego w USA, Południowej Kalifornii (*Kaiser Permanente Southern California*), posiadającego sieć 15 dużych ośrodków opieki zdrowotnej i ok. 4,6 mln osób ubezpieczonych.
- W publikacji nie podano informacji o odsetkach pacjentów z poszczególnymi mutacjami SARS-CoV-2 ani o wariacie wirusa dominującym w okresie prowadzenia badania. Biorąc pod uwagę przedział czasu, w którym – zgodnie z kryteriami włączenia – musiało dojść do wykrycia zakażenia, tj. 31.12.2021–26.05.2022, należy przyjąć, że dominującym wariantem wirusa w badanej populacji (USA) była mutacja Omikron (na podst. danych prezentowanych na stronach internetowych *Centers of Disease Control and Prevention [CDC 2022]*).
- W badaniu przyjęto założenie, że wydanie pacjentowi przez aptekę produktu leczniczego Paxlovid jest równoznaczne z podjęciem leczenia NIR+RIT przez pacjenta; informacje o tym, czy pacjent rzeczywiście rozpoczął leczenie, o czasie rozpoczęcia leczenia i przestrzeganiu zaleceń dotyczących czasu leczenia i dawkowania nie były analizowane (i/lub dostępne).
- Czterech (< 0,1%) włączonych pacjentów otrzymało w analizowanym okresie 2 recepty na lek Paxlovid; w tych przypadkach obserwację prowadzono po obu wydaniach leku.
- W przypadku wystąpienia hospitalizacji i wizyty na izbie przyjęć u tego samego pacjenta w analizie uwzględniano hospitalizację.
- Punkt końcowy oceniany w badaniu ma stanowić przybliżony wskaźnik nawrotów COVID-19 po zakończeniu leczenia NIR+RIT, niemniej autorzy badania zaznaczają, że w badaniu nie oceniano wyzdrowienia z pierwotnej infekcji, jak również nie prowadzono sekwencjonowania wirusa przed i po ukończeniu leczenia, w związku z czym nie było możliwe rozróżnienie pomiędzy przypadkami progresji choroby pierwotnej, nawrotu COVID-19 i reinfekcji.

15.9.3.4 Ranganath 2022Tabela 90. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Ranganath 2022*.

Ranganath 2022			
Metodyka			
Rodzaj badania	Retrospektywne badanie obserwacyjne (kohortowe), bez grupy kontrolnej		
Zaślepienie	Brak zaślepienia (badanie obserwacyjne)		
Ocena jakości	NICE: 4/8	Klasyfikacja AOTMiT	IVA
Liczba ośrodków	1 (USA)	Sponsor	bd.
Okres obserwacji	30 dni od ukończenia leczenia (hospitalizacje i zgony: okres 0–30 dni od rozpoczęcia leczenia; nawroty: okres 6–30 dni od rozpoczęcia leczenia)		
Oszacowanie wielkości próby	Nie szacowano wielkości próby, ani nie przeprowadzono statystycznych testów istotności różnic.		
Analiza statystyczna	Praca nie obejmowała statystycznych testów istotności różnic. Wyniki przedstawiono w postaci liczb i odsetków.		

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Ranganath 2022

Punkty końcowe

- Pierwszorzędowy punkt końcowy:
 - nawrót objawów COVID-19 (zdefiniowany jako nawrót objawów COVID-19 po ukończonym, 5-dniowym kursie leczenia NIR+RIT, oceniany w okresie do 30 dni po ukończeniu leczenia; spełnienie kryteriów nawrotu wymagało: (1) rozpoznania objawowego COVID-19 potwierdzonego testem w kierunku SARS-CoV-2 przed rozpoczęciem NIR+RIT); (2) poprawy w zakresie większości lub wszystkich objawów w trakcie leczenia NIR+RIT oraz (3) braku alternatywnego wyjaśnienia nawrotu objawów; nawrót nie mógł zostać stwierdzony, w przypadku nieukończenia przez pacjenta 5-dniowej terapii NIR+RIT, braku poprawy objawów w trakcie leczenia NIR+RIT (oznaczającego niepowodzenie leczenia) ani w przypadku długotrwałego utrzymywania się objawów, wskazujących na zjawisko „long COVID”
- Inne raportowane punkty końcowe:
 - czas do nawrotu objawów COVID-19 – mierzony od momentu zakończenia leczenia NIR+RIT
 - hospitalizacja z powodu nawrotu COVID-19
 - hospitalizacja (bez względu na przyczynę)
 - hospitalizacja na oddziale intensywnej terapii z powodu nawrotu COVID-19
 - hospitalizacja na oddziale intensywnej terapii (bez względu na przyczynę)
 - zgon z powodu nawrotu COVID-19
 - zgon (ogółem)

Interwencja i komparatory

Analizowano kohortę pacjentów, którym wystawiono receptę na NIR+RIT. Mediana liczby dni od dodatniego testu do wydania recepty na NIR+RIT wyniosła 1 (IQR: 1; 2) dni. W analizie nawrotów uwzględniono wyłącznie pacjentów, którzy ukończyli 5-dniową terapię (patrz: Uwagi).

Populacja

Kryteria włączenia

- pacjenci ośrodka prowadzącego badanie, z zakażeniem SARS-CoV-2 o przebiegu łagodnym do umiarkowanego
- wysokie ryzyko ciężkiego przebiegu COVID-19
- leczenie NIR+RIT (w trybie ambulatoryjnym)

Nawrót oceniano wyłącznie u pacjentów, którzy ukończyli leczenie 5-dniowe NIR+RIT (patrz: Uwagi)

Kryteria wykluczenia

Nie określono

Charakterystyka populacji	Wiek, mediana liczby lat (IQR)	Płeć męska, n (%)	Rasa biała, n (%)	Choroby współistniejące – ocena w skali MASS, mediana (IQR)	BMI, mediana (IQR)	Szczepienie p/COVID-19, n (%)	Mutacja Omikron, n (%)
Pacjenci leczenia (NIR+RIT) [N = 483]	63 (51; 74)	211 (44%)	bd.	3 (1; 5)	28 (26; 31)	Pełne zaszczepienie: 448 (93%)	bd. [^]

[^] w publikacji nie podano informacji o odsetkach pacjentów z poszczególnymi mutacjami SARS-CoV-2 ani dominującym wariantem wirusa w okresie prowadzenia badania, nie podano również okresu, w którym doszło do analizowanych zakażeń; niemniej podano, że w USA szerokie stosowanie NIR+RIT miało miejsce od stycznia 2022 r. – co pokrywa się z okresem dominacji w USA wariantu Omikron (wg danych CDC – patrz: Uwagi)

Wyjściowe różnice między grupami

Nie dotyczy (brak grupy kontrolnej)

Przeptyw chorych

Wyjściowa kohorta leczona NIR+RIT liczyła 483 chorych. Nie podano informacji o liczbie pacjentów wykluczonych z oceny.

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Ranganath 2022**Główne wyniki**

Kohorta leczona NIR+RIT [N = 483], n (%):

Okres do 30 dni od rozpoznania COVID-19:

- hospitalizacja (bez względu na przyczynę): 2 (0,4%)
- hospitalizacja na oddziale intensywnej terapii (bez względu na przyczynę): 2 (0,4%)
- zgon (ogółem): 0

Okres od ukończenia 5-dniowego leczenia do 30 dni od ukończenia leczenia (ocena nawrotów):

- nawrót objawów COVID-19: 4 (0,8%)
- czas do nawrotu objawów COVID-19, mediana (IQR) [dni]: 9 (7; 14,5)
- hospitalizacja z powodu nawrotu COVID-19: 0
- hospitalizacja na oddziale intensywnej terapii z powodu nawrotu COVID-19: 0
- zgon z powodu nawrotu COVID-19: 0

Wszyscy pacjenci, u których wystąpił nawrót (n = 4) byli w pełni zaszczepieni. Dwóch pacjentów skonsultowało się z lekarzem pierwszego kontaktu. Żaden pacjent nie wymagał hospitalizacji. U wszystkich doszło do poprawy, bez stosowania innych leków przeciw COVID-19.

Uwagi

- W badaniu przeprowadzono retrospektywny przegląd elektronicznych kart pacjentów 1 ośrodka.
- Nie podano informacji o odsetkach pacjentów z poszczególnymi mutacjami SARS-CoV-2 ani dominującym wariantem wirusa w okresie prowadzenia badania, nie podano również okresu, w którym doszło do analizowanych zakażeń; niemniej podano, że w USA szerokie stosowanie NIR+RIT miało miejsce od stycznia 2022 r. – co pokrywa się z okresem dominacji w USA wariantu Omikron wg danych CDC (CDC 2022).
- W ośrodku prowadzącym badanie pacjenci, w przypadku spełnienia kryteriów włączenia do leczenia, mieli do wyboru leczenie doustne NIR+RIT, leczenie dożylnie remdesiwirem lub leczenie dożylnie przeciwciałem monoklonalnym (sotorasib, bebtelowimab). Ostateczny wybór leczenia był wynikiem uzgodnień pomiędzy lekarzem a pacjentem. Autorzy badania odnotowali, że pacjenci z zaburzeniami odporności i opiekujący się nimi lekarze preferowali stosowanie przeciwciał monoklonalnych.
- Kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów do badania nie zostały jasno określone. Autorzy publikacji podali, że w analizie nawrotów uwzględniono wyłącznie pacjentów, którzy ukończyli 5-dniową terapię. Z publikacji nie wynika jednak w sposób jednoznaczny, czy całość analizowanej kohorty pacjentów leczonych NIR+RIT (N = 483), stanowiącej podstawę procentowania, spełniała to kryterium, czy też było ono analizowane wyłącznie u chorych z podejrzanym nawrotem (spełniających inne kryteria nawrotu). Podobnie podano, że do stwierdzenia nawrotu wymagano diagnozy COVID-19 potwierdzonej testem oraz braku utrzymywania się objawów wskazujących na zjawisko „long COVID” – nie jest jasne, czy wszyscy analizowani pacjenci leczeni NIR+RIT spełniali to kryterium.
- Nie podano informacji o liczbie pacjentów wykluczonych z oceny (brak opisu „przeptywu” pacjentów).

15.9.3.5 Razonable 2022**Razonable 2022****Metodyka**

Rodzaj badania	Retrospektywne badanie obserwacyjne (kohortowe) z grupą kontrolną [w analizie własnej wykorzystano dane dotyczące pojedynczej kohorty, bez wyników porównawczych; patrz: Uwagi]		
Zaślepienie	Brak zaślepienia (badanie obserwacyjne)		
Ocena jakości	NICE: 5/8	Klasyfikacja AOTMiT	IVA
Liczba ośrodków	wieloośrodkowe (USA)	Sponsor	Mayo Clinic

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Razonable 2022

Okres obserwacji	30 dni od momentu rozpoczęcia leczenia
Oszacowanie wielkości próby	Nie szacowano wielkości próby
Analiza statystyczna	Wyniki w pojedynczych kohortach (w tym w kohorcie NIR+RIT) przedstawiono za pomocą statystyk opisowych. Analiza statystyczna różnic międzygrupowych dotyczyła porównania z komparatorem, który nie spełniał kryteriów włączenia do analizy własnej, w związku z czym nie ekstrahowano informacji i wyników dotyczących tych analiz.
Punkty końcowe	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • progresja do ciężkiego przebiegu COVID-19 w ciągu 30 dni; ciężki przebieg choroby zdefiniowano zgodnie ze skalą WHO – kategoria 4 (hospitalizacja lub leczenie tlenem przez maskę tlenową lub kaniulę donosową) lub wyższa (w tym konieczność mechanicznej wentylacji, ECMO lub zgon); incydentalne rozpoznanie COVID-19 o łagodnym przebiegu w trakcie hospitalizacji z powodów innych niż COVID-19 nie zaliczono do zdarzeń ciężkiego przebiegu choroby, o ile nie doszło do progresji do choroby ciężkiej <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • konieczność zastosowania intensywnej terapii w ciągu 30 dni • zgon (bez względu na przyczynę) w ciągu 30 dni

Interwencja i komparatory

W badaniu obserwowano 2, następujące kohorty pacjentów:

- **Grupa leczona NIR+RIT** – pacjenci leczeni nirmatrelwirem (1 lub 2 tabletki po 150 mg, w zależności od czynności nerek) z rytonawirem (1 tabletką 100 mg), przyjmowanym doustnie 2 razy dziennie, przez 5 dni; leczenie stosowano zgodnie z zaleceniami dopuszczenia do obrotu w USA w wyjątkowych warunkach (tryb EUA; ang. *Emergency Use Authorization*)
- **Grupa leczona bebtelowimabem** – pacjenci leczeni bebtelowimabem, w pojedynczym wlewie dożylnym, 175 mg, do 7 dni od wystąpienia objawów; leczenie stosowano zgodnie z zaleceniami dopuszczenia do obrotu w USA w wyjątkowych warunkach (tryb EUA) [grupa nieuwzględniona w analizie własnej; patrz: Uwagi].

Wybór terapii przeciwwirusowej uzależniony był od charakterystyki pacjenta (np. czynność nerek, wątroby), czynników związanych z lekiem (np. interakcje) oraz preferencji pacjenta i był dokonywany w wyniku procesu wspólnego podejmowania decyzji przez pacjenta i lekarza.

Nie podano informacji dotyczących innych terapii otrzymywanych przez pacjentów (leczenia standardowego).

Populacja

- wiek ≥ 18 lat
 - leczenie bebtelowimabem lub NIR+RIT, otrzymane w okresie dominacji wariantu Omikron BA.2, tj. od 20.03.2022 r.
 - okres obserwacji ≥ 30 dni, dostępny do dnia 14.06.2022 r.
- Leczenie NIR+RIT było stosowane u pacjentów spełniających następujące kryteria kliniczne:
- rozpoznanie COVID-19 o przebiegu łagodnym do umiarkowanego, potwierdzone wynikiem testu antygenowego lub molekularnego
 - upływ do 5 dni od pojawienia się objawów
 - spełnienie ≥ 1 z poniższych kryteriów (kryteria EUA):
 - wiek ≥ 65 lat
 - BMI > 25
 - zaburzenia odporności
 - ciąża
 - nadciśnienie
 - cukrzyca
 - przewlekła choroba nerek
 - choroba sercowo-naczyniowa
 - niedokrwistość sierpowatokrwinkowa
 - zaburzenia neurorozwojowe

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Reasonable 2022

– zależność od urzędzeń medycznych

Kryteria wykluczenia				Nie określono		
Charakterystyka populacji	Wiek, mediana liczby lat (IQR)	Płeć męska, n (%)	Rasa biała, n (%)	Choroby współistniejące / inne czynniki ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19, %	Szczepienie p/COVID-19, n (%)	Mutacja Omikron, n (%)
Grupa leczona NIR+RIT [N = 774]	62,2 (49,5; 73,8)	318 (41,4%)	710 (91,7%)	Zastoinowa niewydolność serca: 38 (4,9%) Przewlekła niewydolność nerek: 6 (0,8%) Przewlekła choroba płuc: 78 (10,1%) Cukrzyca: 174 (22,5%) Nadciśnienie tętnicze: 361 (46,8%) Zaburzenia odporności: 21 (2,7%) Nowotwór złośliwy: 66 (8,5%) Choroba reumatologiczna: 22 (2,8%)	Pełne zaszczepienie (2 dawki szczepionki mRNA lub 1 dawka szczepionki wektorowej): 716 (92,5%)	bd.†

† w publikacji nie podano odsetków pacjentów zakażonych wariantem Omikron; do badania włączono pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie nie wcześniej niż w dniu 20.03.2022 – wg autorów badania był to pierwszy dzień dominacji wariantu Omikron BA.2 w badanej populacji (USA)

Wyjściowe różnice między grupami

Nie dotyczy (grupa kontrolna nie spełnia kryteriów włączenia do analizy własnej)

Przebieg chorych

Analizie poddano 3607 dorosłych pacjentów leczonych NIR+RIT lub bebtelowimabem, z dostępnym okresem obserwacji obejmującym ≥ 30 dni, do 14.06.2022. Z tej grupy NIR+RIT przyjmowało 774 chorych; wszyscy zostali uwzględnieni w analizie, w kohorcie NIR+RIT (pozostałych pacjentów uwzględniono w kohorcie leczonych bebtelowimabem). Nie podano innych informacji dotyczących przebiegu chorych.

Główne wyniki

Kohorta leczona NIR+RIT [N = 774], okres obserwacji – 30 dni, n (%):

- progresja do ciężkiego przebiegu COVID-19: 9 (1,2%) [95% CI: 0,8%; 1,5%]
- hospitalizacja na oddziale intensywnej terapii: 2 (0,3%)
- zgon: 0

Uwagi

- W badaniu wykorzystano bazę pacjentów sieci placówek *Mayo Clinic*. Pacjenci z dodatnim wynikiem testu PCR lub antygenowego w kierunku SARS-CoV-2 byli identyfikowani i oceniani pod kątem kwalifikacji do ambulatoryjnego leczenia przeciwwirusowego w ramach programu MATRx. W przypadku identyfikacji pacjenta spełniającego kryteria kwalifikacji do leczenia podejmowano kontakt z chorym, w celu uzyskania zgody na leczenie NIR+RIT, remdesiwirem lub bebtelowimabem.
- W publikacji nie podano odsetków pacjentów zakażonych wariantem Omikron. Do badania włączono pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie nie wcześniej niż w dniu 20.03.2022 – wg autorów badania był to pierwszy dzień dominacji wariantu Omikron BA.2 w badanej populacji (USA).
- W badaniu analizie poddano kohortę pacjentów leczonych produktem leczniczym Paxlovid (NIR+RIT) oraz kohortę pacjentów stosujących bebtelowimab, które także porównano pomiędzy sobą. Pacjenci byli informowali o wszystkich opcjach leczenia, potencjalnych korzyściach i ryzyku, jak również statusie EUA obu produktów leczniczych. Wybór terapii przeciwwirusowej uzależniony był od charakterystyki pacjenta (np. czynność nerek, wątroby), czynników związanych z lekiem (np. interakcje) oraz preferencji pacjenta i był dokonywany w wyniku procesu wspólnego podejmowania decyzji przez pacjenta i lekarza. Z uwagi na przyjęte kryteria włączenia do analizy własnej ekstrahowano dane dotyczące wyników uzyskanych w kohorcie leczonej NIR+RIT, z pominięciem danych odnoszących się wyłącznie do pacjentów leczonych molnupirawirem lub wyników porównania pomiędzy tymi dwiema terapiami.
- Z uwagi na uwzględnienie w analizie własnej wyłącznie wyników obserwowanych w pojedynczej kohorcie w ocenie jakości badania wykorzystano skalę NICE.
- Nie podano informacji dotyczących przebiegu chorych (np. ilu pacjentów wykluczono z analizy z powodu zbyt krótkiego okresu obserwacji).

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

15.9.3.6 Tiseo 2022

Tiseo 2022			
Metodyka			
Rodzaj badania	Prospektywne badanie obserwacyjne (kohortowe) z grupą kontrolną [w analizie własnej wykorzystano dane dotyczące pojedynczej kohorty, bez wyników porównawczych; patrz: Uwagi]		
Zaślepienie	Brak zaślepienia (badanie obserwacyjne)		
Ocena jakości	NICE: 7/8	Klasyfikacja AOTMiT	IVA
Liczba ośrodków	1 (Włochy)	Sponsor	Brak zewnętrznego źródła finansowania
Okres obserwacji	30 dni od pierwszego dodatniego wymazu z nosogardzieli w kierunku zakażenia SARS-CoV-2		
Oszacowanie wielkości próby	Nie szacowano wielkości próby. Ocenę mocy przeprowadzonych testów statystycznych przeprowadzono <i>post-hoc</i> i stwierdzono wysoką moc porównania pomiędzy molnupirawirem a NIR+RIT (87,5% przy wartości $\alpha = 0,05$) oraz niewystarczającą moc dla porównania pomiędzy remdesiwirem a NIR+RIT (nie podano wartości); niemniej wszystkie przeprowadzone porównania statystyczne dotyczyły komparatorów innych niż zdefiniowane w analizie własnej i wyniki wspomnianych testów nie były ekstrahowane do analizy własnej.		
Analiza statystyczna	Wyniki w pojedynczych kohortach (w tym w kohorcie NIR+RIT) przedstawiono za pomocą statystyk opisowych. Analiza statystyczna różnic międzygrupowych dotyczyła porównania z komparatorem, który nie spełniał kryteriów włączenia do analizy własnej, w związku z czym nie ekstrahowano informacji i wyników dotyczących tych analiz.		
Punkty końcowe	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zgon (bez względu na przyczynę) lub hospitalizacja związana z COVID-19 (okres obserwacji: 30 dni) <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane (w tym nawrót objawów COVID-19) • ujemny wynik wymazu z nosogardzieli w ciągu 10 dni od daty pierwszego wyniku dodatniego <p>Inne raportowane punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zgon • hospitalizacja związana z COVID-19 • czas do ujemnego wyniku wymazu z nosogardzieli 		
Interwencja i komparatory			
W badaniu obserwowano 3, następujące kohorty pacjentów:			
<ul style="list-style-type: none"> • Grupa leczona NIR+RIT – pacjenci, którzy otrzymali receptę na nirmatrelwir z rytonawirem; lek był przepisywany w ciągu 5 dni od wystąpienia objawów COVID-19 i ordynowany do stosowania doustnego, przez 5 dni. Dawkę dostosowywano odpowiednio do czynności nerek: u pacjentów z wartością eGFR > 60 ml/min stosowano 300 mg NIR + 100 mg RIT, 2 razy dziennie; u pacjentów z eGFR w zakresie 30–60 ml/min – 150 mg NIR + 100 mg RIT; leku nie stosowano u pacjentów z eGFR < 30 ml/min. Mediana czasu od wystąpienia objawów do rozpoczęcia leczenia wyniosła 3 dni (IQR: 2; 4). • Grupa leczona molnupirawirem – pacjenci, którzy otrzymali receptę na molnupirawir; lek był przepisywany w ciągu 5 dni od wystąpienia objawów COVID-19 i ordynowany do stosowania doustnego, przez 5 dni, w dawce 800 mg, 2 razy dziennie [grupa nieuwzględniona w analizie własnej; patrz: Uwagi]. • Grupa leczona remdesiwirem – pacjenci leczeni remdesiwirem; leczenie rozpoczynano w ciągu 7 dni od wystąpienia objawów, w dawce 200 mg, dożylnie – dzień 1, a następnie 100 mg dożylnie – dni 2 i 3 (kurs 3-dniowy); leku nie stosowano u pacjentów z eGFR < 30 ml/min [grupa nieuwzględniona w analizie własnej; patrz: Uwagi]. 			
Wszystkie w/w terapie były zarejestrowane we Włoszech i stosowane zgodnie z zaleceniami AIFA. Pacjentom przypisywano jedną z w/w terapii zgodnie z kryteriami kwalifikacji do każdego z nich oraz ryzyka interakcji. Ostateczna decyzja o rozpoczęciu leczenia jednym z 3 w/w leków była podejmowana na podstawie rekomendacji AIFA oraz oceny lekarza prowadzącego.			

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Tiseo 2022

Nie podano informacji dotyczących innych terapii otrzymywanych przez pacjentów (leczenia standardowego).

Populacja

Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ kolejni pacjenci ambulatoryjni ośrodka prowadzącego badanie, przyjęci w okresie 01.01.2022–01.07.2022, z rozpoznaniem COVID-19 udokumentowanym wynikiem testu antygenowego lub RT-PCR (wymaz z nosogardzieli) ▪ otrzymanie jednej z zarejestrowanych terapii antywirusowych (NIR+RIT, molnupirawir lub remdesiwir) ▪ pacjenci niewymagający tlenoterapii ▪ pacjenci niepodani hospitalizacji z powodu COVID-19 ▪ łagodny do umiarkowanego przebieg COVID-19 (definicje przebiegu łagodnego i umiarkowanego wg wytycznych <i>National Institute of Health</i> [NIH]) ▪ obecność ≥ 1 z następujących <ul style="list-style-type: none"> – aktywna choroba onkologiczna/onkohematologiczna – przewlekła niewydolność nerek – POCHP i/lub inna przewlekła choroba układu oddechowego (astma, zwłóknienie płuc) – pierwotne lub wtórne niedobory odporności – otyłość (BMI ≥ 30) – choroba sercowo-naczyniowa lub naczyń mózgowych (niewydolność serca, choroba wieńcowa, kardiomiopatia, nadciśnienie tętnicze z uszkodzeniem narządów, udar) – cukrzyca niewyrównana metabolicznie (HbA1c > 9,0%) lub z przewlekłymi powikłaniami – wiek > 65 lat – przewlekła choroba wątroby – hemoglobinopatia – choroba neurodegeneracyjna lub neurodegeneracyjna 						
	Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ bezobjawowy przebieg COVID-19 ▪ eGFR < 30 ml/min (przeciwwskazanie do stosowania NIR+RIT) 					
Charakterystyka populacji	Wiek, mediana liczby lat (IQR)	Płeć męska, n (%)	Rasa biała, n (%)	Choroby współistniejące / inne czynniki ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19, n (%)	Liczba chorób współistniejących, n (%)	Szczepienie p/COVID-19, n (%)	Mutacja Omikron, n (%)
Grupa leczona NIR+RIT [N = 252]	65 (51,25; 75,75)	127 (50,4%)	bd.	Otyłość (BMI ≥ 30): 53 (21,0%) Przewlekła choroba płuc: 67 (26,6%) Immunosupresja (pierwotna lub wtórna): 54 (21,4%) Cukrzyca: 49 (19,4%) Nadciśnienie tętnicze: 99 (39,3%) Choroba sercowo-naczyniowa: 65 (25,9%) Choroba naczyń mózgowych: 19 (7,5%) Złośliwy guz lity: 56 (22,2%) Choroba hematologiczna: 32 (12,7%) Przewlekła choroba nerek: 11 (9,6%) Przewlekła choroba wątroby: 10 (4,0%) Choroba autoimmunologiczna: 34 (13,5%) Przeszczep narządu litego: 1 (0,4%) Choroba neurologiczna: 12 (4,8%)	≤ 1 : 78 (31,0%) ≥ 2 : 174 (69,0%) ≥ 3 : 93 (36,9%)	Właściwe zaszczepienie*: 219 (86,9%)	bd.†
<p>* za niewłaściwie zaszczepionych uznawano pacjentów niezaszczepionych oraz tych, którzy przyjęli tylko 1 dawkę szczepionki; w przypadku chorych, którzy przyjęli drugą i kolejne dawki szczepionki w odstępach > 180 dni, za właściwie zaszczepione uznawano osoby, które ostatnią dawkę szczepionki przyjęły w okresie ostatnich 8–180 dni; jeśli odstęp pomiędzy dwiema ostatnimi dawkami był mniejszy niż 180 dni pacjent był uznawany za właściwie zaszczepionego w okresie od daty ostatniej dawki do 180 dni po tej dawce; † w publikacji nie podano odsetków pacjentów zakażonych wariantem Omikron; autorzy badania podają, że zostało ono przeprowadzone w okresie szerzenia się we Włoszech wariantu Omikron (analizowano zakażenia stwierdzone w okresie 01.01.2022–01.07.2022)</p>							

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Tiseo 2022

Wyjściowe różnice między grupami

Nie dotyczy (grupa kontrolna nie spełnia kryteriów włączenia do analizy własnej)

Przebieg chorych

Do analizy włączono 562 pacjentów spełniających kryteria włączenia, z czego 252 otrzymało NIR+RIT i zostało uwzględnionych w analizie w kohorcie NIR+RIT w analizie skuteczności (pozostali pacjenci otrzymali molnupirawir – 114 lub remdesiwir – 196). Analiza bezpieczeństwa była możliwa do przeprowadzenia u 236 pacjentów leczonych NIR+RIT. Nie podano innych informacji dotyczących przebiegu pacjentów.

Główne wyniki

Kohorta leczona NIR+RIT [N = 252], okres obserwacji – 30 dni, n (%):

- hospitalizacja związana z COVID-19 lub zgon: 2 (0,8%)
- hospitalizacja związana z COVID-19: 1 (0,4%)
- zgon: 1 (0,4%)
- ujemny wynik testu w kierunku zakażenia SARS-CoV-2: 104 (41,3%)
- czas do ujemnego wyniku testu w kierunku zakażenia SARS-CoV-2, mediana (IQR): 11 (9; 16) dni
- ≥ 1 AE: 116 (49,2%)
- ≥ 2 AE: 14 (5,9%)
- przerwanie leczenia z powodu AE: 5 (2,1%)
- najczęstsze AEs: zaburzenia smaku [99 (41,9%)], zaburzenia żołądkowo-jelitowe [23 (9,7%)], ból głowy [3 (1,3%)]

Uwagi

- Badanie przeprowadzono w Szpitalu Uniwersyteckim w Pizie (Włochy). Pacjenci spełniający kryteria włączenia byli kierowani do ambulatorium przez lekarza rodzinnego lub w wyniku innego świadczenia ambulatoryjnego, poprzez dedykowany system telefoniczny dostępny przez 12 godzin, 7 dni w tygodniu.
- W publikacji nie podano odsetków pacjentów zakażonych wariantem Omikron. Autorzy badania podają, że zostało ono przeprowadzone w okresie szerzenia się we Włoszech wariantu Omikron (analizowano zakażenia stwierdzone w okresie 01.01.2022–01.07.2022).
- W badaniu analizie poddano kohortę pacjentów leczonych produktem leczniczym Paxlovid (NIR+RIT) oraz kohorty pacjentów stosujących molnupirawir lub remdesiwir. Wszystkie wymienione terapie były zarejestrowane we Włoszech i stosowane zgodnie z zaleceniami AIFA. Pacjentom przypisywano jedną z wymienionych terapii zgodnie z kryteriami kwalifikacji do każdego z nich oraz ryzyka interakcji. Ostateczna decyzja o rozpoczęciu leczenia jednym z 3 wspomnianych leków była podejmowana na podstawie rekomendacji AIFA oraz oceny lekarza prowadzącego. Z uwagi na przyjęte kryteria włączenia do analizy własnej ekstrahowano dane dotyczące wyników uzyskanych w kohorcie leczonej NIR+RIT, z pominięciem danych odnoszących się wyłącznie do pacjentów leczonych molnupirawirem lub remdesiwirem, jak również lub wyników porównania pomiędzy NIR+RIT a tymi dwiema terapiami.
- Z uwagi na uwzględnienie w analizie własnej wyłącznie wyników obserwowanych w pojedynczej kohorcie w ocenie jakości badania wykorzystano skalę NICE.
- Nie podano szczegółowych informacji dotyczących przebiegu chorych.

**Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)**

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Spis Tabel

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.....	28
Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.....	28
Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.....	28
Tabela 4. Kryteria PICOS.....	29
Tabela 5. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych bez metaanalizy (podsumowanie pytań uznanych za kluczowe).....	35
Tabela 6. Ocena jakości metodologicznej przeglądów systematycznych z metaanalizą (podsumowanie pytań uznanych za kluczowe).....	35
Tabela 7. Charakterystyka przeglądów systematycznych uwzględnionych w ocenie stosowania produktu leczniczego Paxlovid w terapii COVID-19 u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19.....	36
Tabela 8. Charakterystyka metodyki badania <i>EPIC-HR</i>	49
Tabela 9. Przepływ pacjentów w badaniu <i>EPIC-HR</i>	50
Tabela 10. Ocena jakości badania <i>EPIC-HR</i> w skali Jadad.....	51
Tabela 11. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu <i>EPIC-HR</i> przy użyciu narzędzia <i>Cochrane Collaboration</i>	51
Tabela 12. Kryteria selekcji pacjentów do badania <i>EPIC-HR</i>	56
Tabela 13. Wyjściowa charakterystyka demograficzna i kliniczna pacjentów w badaniu <i>EPIC-HR (Full Analysis Population)</i>	58
Tabela 14. Podsumowanie schematów terapii stosowanych w badaniu <i>EPIC-HR</i>	60
Tabela 15. Leczenie wspomagające stosowane przez pacjentów włączonych do badania <i>EPIC-HR (EPIC-HR CSR 2022)</i>	60
Tabela 16. Hospitalizacja z powodu COVID-19 lub zgon bez względu na przyczynę w okresie 28 dni; NIR+RIT vs PBO; badanie <i>EPIC-HR</i>	65
Tabela 17. Hospitalizacje z powodu COVID-19 lub zgon bez względu na przyczynę w okresie 28 dni, populacja mITT1 – analiza w podgrupach; NIR+RIT vs PBO; badanie <i>EPIC-HR</i>	70
Tabela 18. Szczegółowy opis hospitalizacji z powodu COVID-19; NIR+RIT vs PBO; badanie <i>EPIC-HR (Hammond 2022b)</i>	76
Tabela 19. Trwałe złagodzenie i ustąpienie objawów docelowych dla COVID-19 w okresie 28 dni; NIR+RIT vs PBO; badanie <i>EPIC-HR (Hammond 2022a)</i>	78
Tabela 20. Trwałe złagodzenie objawów docelowych dla COVID-19 w okresie 28 dni; NIR+RIT vs PBO; badanie <i>EPIC-HR (Hammond 2022a)</i>	79
Tabela 21. Wizyty medyczne z powodu COVID-19; NIR+RIT vs PBO; badanie <i>EPIC-HR (Hammond 2022b)</i>	80

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Tabela 22. Inne niż hospitalizacja wizyty medyczne z powodu COVID-19; NIR+RIT vs PBO; badanie <i>EPIC-HR (Hammond 2022b)</i>	80
Tabela 23. Ocena zmian wirerii SARS-CoV-2; NIR+RIT vs PBO; badanie <i>EPIC-HR</i>	82
Tabela 24. Nawrót wirerii SARS-CoV-2; NIR+RIT vs PBO; badanie <i>EPIC-HR</i>	84
Tabela 25. Poszczególne kategorie AEs; NIR+RIT vs PBO; badanie <i>EPIC-HR (Hammond 2022)</i>	85
Tabela 26. Poszczególne TEAEs; NIR+RIT vs PBO; badanie <i>EPIC-HR (Hammond 2022)</i>	87
Tabela 27. Poszczególne ciężkie TEAEs; NIR+RIT vs PBO; badanie <i>EPIC-HR (Hammond 2022)</i>	99
Tabela 28. Charakterystyka metodyki badań obserwacyjnych z grupą kontrolną włączonych do oceny produktu Paxlovid (NIR+RIT).	101
Tabela 29. Przepływ pacjentów w badaniach obserwacyjnych z grupą kontrolną włączonych do oceny preparatu Paxlovid (NIR+RIT).	104
Tabela 30. Kryteria włączenia i wykluczenia do badań obserwacyjnych z grupą kontrolną włączonych do oceny preparatu Paxlovid (NIR+RIT).	106
Tabela 31. Wybrane charakterystyki wyjściowe w badaniach obserwacyjnych z grupą kontrolną włączonych do oceny preparatu Paxlovid (NIR+RIT).	111
Tabela 32. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane w badaniach obserwacyjnych z grupą kontrolną włączonych do oceny preparatu Paxlovid (NIR+RIT).	115
Tabela 33. Ryzyko jakiegokolwiek hospitalizacji lub zgonu bez względu na przyczynę, NIR+RIT vs brak leczenia; badania obserwacyjne z grupą kontrolną.	117
Tabela 34. Ryzyko hospitalizacji pacjenta, NIR+RIT vs brak leczenia; badania obserwacyjne z grupą kontrolną.	119
Tabela 35. Ryzyko zgonu pacjenta, NIR+RIT vs brak leczenia; badania bez randomizacji z grupą kontrolną.	127
Tabela 36. Ryzyko konieczności umieszczenia pacjenta na oddziale intensywnej terapii, NIR+RIT vs brak leczenia; badania bez randomizacji z grupą kontrolną.	130
Tabela 37. Ryzyko zastosowania mechanicznej wentylacji, NIR+RIT vs brak leczenia; badania bez randomizacji z grupą kontrolną.	131
Tabela 38. Ryzyko konieczności wizyty na SOR, NIR+RIT vs brak leczenia; badanie <i>Ganatra 2022</i>	132
Tabela 39. Ryzyko konieczności wizyty na SOR, hospitalizacji lub zgonu, NIR+RIT vs brak leczenia; badanie <i>Ganatra 2022</i>	133
Tabela 40. Progresja choroby podczas hospitalizacji, NIR+RIT vs brak leczenia; badania bez randomizacji z grupą kontrolną.	134
Tabela 41. Ryzyko rozwoju ciężkiej postaci COVID-19 lub zgon z powodu COVID-19, NIR+RIT vs brak leczenia; badanie <i>Najjar-Debbiny 2022</i>	135
Tabela 42. Ryzyko pojawienia się określonych objawów choroby, NIR+RIT vs brak leczenia; badanie <i>Ganatra 2022</i>	138
Tabela 43. Powikłania związane z COVID-19, NIR+RIT vs brak leczenia; badanie <i>Ganatra 2022</i>	139

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Tabela 44. Ocena bezpieczeństwa dotyczącego zaburzeń wątroby, NIR+RIT vs brak leczenia; badanie Wong 2023.	141
Tabela 45. Charakterystyka metodyki badań obserwacyjnych bez (właściwej) grupy kontrolnej oceniających Paxlovid.	144
Tabela 46. Przepływ pacjentów w badaniach obserwacyjnych bez (właściwej) grupy kontrolnej oceniających Paxlovid.	146
Tabela 47. Kryteria selekcji pacjentów do badań obserwacyjnych bez (właściwej) grupy kontrolnej oceniających Paxlovid.	149
Tabela 48. Wyjściowa charakterystyka demograficzna i kliniczna pacjentów w badaniach obserwacyjnych bez grupy kontrolnej oceniających Paxlovid.	152
Tabela 49. Wyjściowa charakterystyka kliniczna pacjentów w badaniach obserwacyjnych bez (właściwej) grupy kontrolnej oceniających Paxlovid – szczegółowe dane dotyczące stanów/chorób współistniejących stanowiących wysokie ryzyko ciężkiego przebiegu choroby.	154
Tabela 50. Charakterystyka leczenia NIR+RIT przeprowadzonego u pacjentów w badaniach obserwacyjnych bez (właściwej) grupy kontrolnej oceniających Paxlovid.	155
Tabela 51. Wyniki oceny skuteczności leczenia w badaniach obserwacyjnych bez (właściwej) grupy kontrolnej oceniających Paxlovid.	158
Tabela 52. Wyniki oceny bezpieczeństwa leczenia w badaniach obserwacyjnych bez (właściwej) grupy kontrolnej oceniających Paxlovid.	162
Tabela 53. Działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Paxlovid (ChPL Paxlovid 2023).	165
Tabela 54. Badania w toku oceniające produkt leczniczy Paxlovid.	170
Tabela 55. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB2.	200
Tabela 56. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji w narzędziu ROB2.	202
Tabela 57. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu przydzielenia do interwencji w narzędziu ROB2.	202
Tabela 58. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu stosowania interwencji w narzędziu ROB2.	203
Tabela 59. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego w narzędziu ROB2.	204
Tabela 60. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego w narzędziu ROB2.	204
Tabela 61. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku w narzędziu ROB2.	204
Tabela 62. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.	205

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

Tabela 63. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.....	205
Tabela 64. Skala NOS dla oceny badań kohortowych (za <i>Niewada 2011</i>).....	206
Tabela 65. Skala NOS dla oceny badań kliniczno-kontrolnych (za <i>Niewada 2011</i>).....	208
Tabela 66. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (<i>Shea 2017</i>).....	211
Tabela 67. Pełna ocena opracowań wtórnych według skali AMSTAR 2, które zostały uwzględnione w raporcie.	216
Tabela 68. Ocena badania <i>EPIC-HR</i> przy użyciu narzędzia ROB2, punkt końcowy: hospitalizacje z powodu COVID-19 lub zgon z jakiegokolwiek powodu do 28 dnia badania (populacja MITT).	220
Tabela 69. Ocena badania <i>EPIC-HR</i> przy użyciu narzędzia ROB2, punkt końcowy: trwałe złagodzenie lub ustąpienie objawów.	222
Tabela 70. Ocena badania <i>EPIC-HR</i> przy użyciu narzędzia ROB2, punkt końcowy: ocena obecnego/trwającego nawrotu wiremii.	224
Tabela 71. Ocena badania <i>EPIC-HR</i> przy użyciu narzędzia ROB2, punkt końcowy: ocena bezpieczeństwa.	226
Tabela 72. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.....	241
Tabela 73. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.	241
Tabela 74. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane... ..	241
Tabela 75. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>EPIC-HR</i>	242
Tabela 76. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Arbel 2022</i>	248
Tabela 77. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Dryden-Peterson 2023</i>	251
Tabela 78. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Ganatra 2022</i>	252
Tabela 79. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Gentry 2023</i>	256
Tabela 80. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Hashash 2022</i>	259
Tabela 81. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Liu 2023</i>	261
Tabela 82. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Najjar-Debbiny 2022</i>	262
Tabela 83. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Park 2022</i>	265
Tabela 84. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Shah 2022</i>	267
Tabela 85. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Wai 2023</i>	269
Tabela 86. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Wong 2022</i>	271
Tabela 87. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Wong 2023</i>	273
Tabela 88. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Yip 2022</i>	274
Tabela 89. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Malden 2022</i>	281
Tabela 90. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Ranganath 2022</i>	283

Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....	47
Wykres 2. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniu <i>EPIC-HR</i>	53
Wykres 3. Hospitalizacje z powodu COVID-19 lub zgon bez względu na przyczynę w okresie 28 dni – podsumowanie wyników głównego punktu końcowego (populacja mITT), drugorzędowego kluczowego punktu końcowego (populacja mITT1) oraz drugorzędowego punktu końcowego (populacja mITT2 – populacja rejestracyjna); badanie <i>EPIC-HR</i>	69
Wykres 4. Hospitalizacje z powodu COVID-19 lub zgon bez względu na przyczynę w okresie 28 dni, populacja mITT1 – analiza w podgrupach, część I; NIR+RIT vs PBO; badanie <i>EPIC-HR</i>	74
Wykres 5. Hospitalizacje z powodu COVID-19 lub zgon bez względu na przyczynę w okresie 28 dni, rozpoczęcie leczenia w okresie ≤ 5 dni od wystąpienia objawów – analiza w podgrupach, część II; NIR+RIT vs PBO; badanie <i>EPIC-HR</i>	75
Wykres 6. Ryzyko hospitalizacji lub zgonu z powodu COVID-19, wyniki w podgrupach; badanie <i>Dryden-Peterson 2023</i>	118
Wykres 7. Metaanaliza ryzyka względnego jakiegokolwiek hospitalizacji, NIR+RIT vs brak leczenia; badania obserwacyjne z grupą kontrolną.....	121
Wykres 8. Metaanaliza różnicy ryzyka jakiegokolwiek hospitalizacji, NIR+RIT vs brak leczenia; badania obserwacyjne z grupą kontrolną.....	122
Wykres 9. Metaanaliza hazardu względnego jakiegokolwiek hospitalizacji, NIR+RIT vs brak leczenia; badania obserwacyjne z grupą kontrolną.....	122
Wykres 10. Metaanaliza ryzyka względnego hospitalizacji z powodu COVID-19, NIR+RIT vs brak leczenia; badania obserwacyjne z grupą kontrolną.....	123
Wykres 11. Metaanaliza hazardu względnego hospitalizacji z powodu COVID-19, NIR+RIT vs brak leczenia; badania obserwacyjne z grupą kontrolną.....	123
Wykres 12. Ryzyko hospitalizacji z powodu COVID-19, wyniki w podgrupach; badanie <i>Arbel 2022</i>	124
Wykres 13. Ryzyko hospitalizacji z powodu COVID-19, wyniki w podgrupach; badanie <i>Shah 2022</i>	125
Wykres 14. Ryzyko hospitalizacji z powodu COVID-19, wyniki w podgrupach; badanie <i>Wong 2022</i>	126
Wykres 15. Ryzyko hospitalizacji bez względu na przyczynę, wyniki w podgrupach; badanie <i>Yip 2022</i>	126
Wykres 16. Metaanaliza ryzyka względnego zgonu bez względu na przyczynę, NIR+RIT vs brak leczenia; badania obserwacyjne z grupą kontrolną.....	128
Wykres 17. Metaanaliza różnicy ryzyka zgonu bez względu na przyczynę, NIR+RIT vs brak leczenia; badania obserwacyjne z grupą kontrolną.....	129
Wykres 18. Metaanaliza ryzyka względnego zgonu z powodu COVID-19, NIR+RIT vs brak leczenia; badania obserwacyjne z grupą kontrolną.....	129
Wykres 19. Ryzyko zgonu bez względu na przyczynę, wyniki w podgrupach; badanie <i>Wong 2022</i>	130

Wykres 20. Metaanaliza hazardu względnego progresji choroby podczas hospitalizacji, NIR+RIT vs brak leczenia; badania obserwacyjne z grupą kontrolną.	134
Wykres 21. Ryzyko progresji choroby podczas hospitalizacji, wyniki w podgrupach; badanie <i>Wong 2022</i>	135
Wykres 22. Dodatkowe wyniki w podgrupach, badanie <i>Najjar-Debbiny 2022</i>	137

Piśmiennictwo

- Akinosoglou 2022** Akinosoglou K, Schinas G, Gogos. Oral Antiviral Treatment for COVID-19: A Comprehensive Review on Nirmatrelvir/Ritonavir. *Viruses* 2022; 14(11)
- Amani 2022** Amani B, Amani . Efficacy and safety of nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid) for COVID-19: a rapid review and meta-analysis. *J Med Virol* 2022
- Anderson 2022** Anderson A S, Caubel P, Rusnak J . Nirmatrelvir-Ritonavir and Viral Load Rebound in Covid-19. *New England Journal of Medicine* 2022; 387(11):1047-1049.
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.
Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta-2/>
- APD Aestimo 2023** Analiza problemu decyzyjnego: Paxlovid (nirmatrelwir + rytonawir), w leczeniu COVID-19 u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19. Aestimo, Kraków 2023
- Arbel 2022** Arbel R, Wolff Sagy Y, Hoshen M, Battat E, Lavie G, Sergienko R, Friger M, Waxman JG, Dagan N, Balicer R, Ben-Shlomo Y, Peretz A, Yaron S, Serby D, Hammerman A, Netzer D. Nirmatrelvir Use and Severe Covid-19 Outcomes during the Omicron Surge. *N Engl J Med.* 2022 Sep 1;387(9):790-798.
- Bradburn 2007** Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. *Stat Med.* 2007;26(1):53-77.
- Bruno 2022** Bruno G, Giotta M, Perelli S, De Vita G, Bartolomeo N, Buccoliero G . Early Access to Oral Antivirals in High-Risk Outpatients: Good Weapons to Fight COVID-19. *Viruses* 2022; 14(11).
- CDC 2022** Centers for Disease Control and Prevention. Centers for Disease Control and Prevention. COVID Data Tracker. Variant Proportions. Accessed August 4, 2022.
<https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#variant-proportions>
- Cheema 2023** Cheema H A, Jafar U, Sohail A, Shahid A, Sahra S, Ehsan M, Athar F, Shah J, Sah . Nirmatrelvir-ritonavir for the treatment of COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *J Med Virol* 2023
- Chourasia 2023** Chourasia P, Maringanti B S, Edwards-Fligner M, Gangu K, Bobba A, Sheikh A B, Shekhar. Paxlovid (Nirmatrelvir and Ritonavir) Use in Pregnant and Lactating Woman: Current Evidence and Practice Guidelines-A Scoping Review. *Vaccines (Basel)* 2023; 11(1)
- ChPL Paxlovid 2023** Charakterystyka Produktu Leczniczego Paxlovid. Dostępne on-line pod adresem: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230215158499/anx_158499_pl.pdf
Data ostatniego dostępu: 20.02.2023 r.
- Cook 1997** Cook D.J., Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med.* 1997, 126, 5: 376-80.
- Dryden-Peterson 2023** Dryden-Peterson S, Kim A, Kim A Y, Caniglia E C, Lennes I T, Patel R, Gainer L, Dutton L, Donahue E, Gandhi R T, Baden L R, Woolley A . Nirmatrelvir Plus Ritonavir for Early COVID-19 in a Large U.S. Health System : A Population-Based Cohort Study. *Ann Intern Med* 2023; 176(1):77-84.
- EMA 2023** European Medicines Agency. Paxlovid (contains two active substances, PF-07321332 and ritonavir, in two different tablets).
Dostępne on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/paxlovid>
Data ostatniego dostępu: 09.02.2023 r.

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19), u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii, i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

**EMA CHMP
2023**

Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Meeting highlights from the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 23-26 January 2023. Dostępne on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-committee-medicinal-products-human-use-chmp-23-26-january-2023>

Data ostatniego dostępu: 07.02.2023 r.

**EudraVigilance
2023**

Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.adrreports.eu/pl/search.html#>

Data ostatniego dostępu: 09.02.2023 r.

FDA 2022

Highlights of prescribing information Paxlovid.

Dostępne on-line pod adresem: <https://www.drugs.com/pro/paxlovid.html>

Data ostatniego dostępu: 09.02.2023 r.

FDA 2022a

FDA Adverse Events Reporting System (FAERS). Dostęp online pod adresem: <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/59a37af8-d2bb-4dee-90bf-6620b1d5542f/state/analysis>

Data ostatniego dostępu: 09.02.2023 r.

Focosi 2023

Focosi D, McConnell S, Shoham S, Casadevall A, Maggi F, Antonelli. Nirmatrelvir and COVID-19 development, pharmacokinetics, clinical efficacy, resistance, relapses, and pharmacoecconomics. *Int J Antimicrob Agents* 2023; 61(2):106708

Ganatra 2022

Ganatra S, Dani SS, Ahmad J, Kumar A, Shah J, Abraham GM, McQuillen DP, Wachter RM, Sax P. Oral Nirmatrelvir and Ritonavir in Non-hospitalized Vaccinated Patients with Covid-19. *Clin Infect Dis* 2022.

Gentile 2022

Gentile I, Scotto R, Schiano Moriello N, Pinchera B, Villari R, Trucillo E, Ametrano L, Fusco L, Castaldo G, Buonomo A R, Federico Ii Covid Tea. Nirmatrelvir/Ritonavir and Molnupiravir in the Treatment of Mild/Moderate COVID-19: Results of a Real-Life Study. *Vaccines (Basel)* 2022; 10(10).

Gentry 2023

Gentry C A, Nguyen P, Thind S K, Kurdgelashvili G, Williams R . Characteristics and outcomes of US Veterans at least 65 years of age at high risk of severe SARS-CoV-2 infection with or without receipt of oral antiviral agents. *J Infect* 2023

Guo 2022

Guo Q, Duan S, Liu Y, Yuan . Adverse drug events in the prevention and treatment of COVID-19: A data mining study on the FDA adverse event reporting system. *Frontiers in Pharmacology* 2022; 13.

**Hammond
2022**

Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, Abreu P, Bao W, Wisemandle W, Baniecki M, Hendrick VM, Damle B, Simón-Campos A, Pypstra R, Rusnak J. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med* 2022; 386(15):1397-1408.

**Hammond
2022a**

Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, et. al. 1156. Sustained Alleviation and Resolution of Targeted COVID-19 Symptoms with Nirmatrelvir/Ritonavir versus Placebo, *Open Forum Infectious Diseases*, Volume 9, Issue Supplement_2, December 2022, ofac492.994, <https://doi.org/10.1093/ofid/ofac492.994> [abstrakt + poster].

**Hammond
2022b**

Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, et. al. 786. Effect of Nirmatrelvir/Ritonavir versus Placebo on COVID-19–Related Hospitalizations and Other Medical Visits, *Open Forum*

Paxlovid
(nirmatrelwir + rytonawir)

w leczeniu choroby wywołanej przez koronawirusa 2019 (COVID-19),
u pacjentów dorosłych, którzy nie wymagają tlenoterapii,
i u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19

- Infectious Diseases, Volume 9, Issue Supplement_2, December 2022, ofac492.047, <https://doi.org/10.1093/ofid/ofac492.047> [abstrakt + prezentacja].
- Hashash 2022** Hashash J G, Desai A, Kochhar G S, Farraye F . Efficacy of Paxlovid and Lagevrio for COVID-19 Infection in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Propensity-Matched Study. Clin Gastroenterol Hepatol 2022.
- Higgins 2022** Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.3 (updated February 2022). Cochrane, 2022. Available from www.training.cochrane.org/handbook
- Jadad 1996** Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? Control Clin Trials. 1996;17(1):1-12.
- KE 2023** DECYZJA WYKONAWCZA KOMISJI z dnia 15.2.2023 r. w sprawie zmiany wydanego decyzją C(2022) 622(final) warunkowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego stosowanego u ludzi „Paxlovid -Nirmatrelwir / rytonawir”. Dostępne on-line pod adresem: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220128154883/dec_154883_pl.pdf
Data ostatniego dostępu: 20.02.2023 r.
- Li 2022** Li M, Zhang Q S, Liu X L, Wang H L, Liu . Adverse Events Associated with Nirmatrelvir/Ritonavir: A Pharmacovigilance Analysis Based on FAERS. Pharmaceuticals 2022; 15(12).
- Liberati 2009** Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. Ann Intern Med. 2009;151:W-65–W-94.
- Liu 2020** Liu J, Liu Y, Xiang P, Pu L, Xiong H, Li C, Zhang M, Tan J, Xu Y, Song R, Song M, Wang L, Zhang W, Han B, Yang L, Wang X, Zhou G, Zhang T, Li B, Wang Y, Chen Z, Wang X. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage. J Transl Med. 2020 May 20;18(1):206.
- Liu 2023** Liu T H, Wu J Y, Huang P Y, Tsai Y W, Lai C . The effect of nirmatrelvir plus ritonavir on the long-term risk of epilepsy and seizure following COVID-19: A retrospective cohort study including 91,528 patients. J Infect 2023.
- Malden 2022** Malden DE, Hong V, Lewin BJ, Ackerson BK, Lipsitch M, Lewnard JA, Tartof S. Hospitalization and Emergency Department Encounters for COVID-19 After Paxlovid Treatment - California, December 2021-May 2022. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2022; 71(25):830-833.
- Moher 2009** Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al.: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. Ann Intern Med. 2009; 151: 264–269.
- MZ 08/01/2021** ROZPORZĄDZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
- Najjar-Debbiny 2022** Najjar-Debbiny R, Gronich N, Weber G, Khoury J, Amar M, Stein N, Goldstein LH, Saliba. Effectiveness of Paxlovid in Reducing Severe COVID-19 and Mortality in High Risk Patients. Clin Infect Dis 2022.
- NICE 2015** Quality assessment for Case series. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2>.
- Niewada 2011** Niewada M. Ocena metodologicznej jakości badania klinicznego – wybrane aspekty. W: Jakubczyk M, Niewada M. Elementy oceny organizacji i wyników badań klinicznych. Warszawa 2011.

- Park 2022** Park J J, Lee J, Seo Y B, Na S . Nirmatrelvir/Ritonavir Prescription Rate and Outcomes in Coronavirus Disease 2019: A Single Center Study. *Infect Chemother* 2022; 54(4):757-764.
- PRAC 2023** European Medicines Agency. PRAC. Paxlovid.
https://www.ema.europa.eu/en/search/search/field_ema_committee%253Atitle_field/PRAC?search_api_views_fulltext=paxlovid
 Data ostatniego dostępu: 09.02.2023 r.
- Ranganath 2022** Ranganath N, O'Horo JC, Challener DW, Tulledge-Scheitel SM, Pike ML, Michael O'Brien R, Razonable RR, Shah . Rebound Phenomenon after Nirmatrelvir/Ritonavir Treatment of Coronavirus Disease-2019 in High-Risk Persons. *Clin Infect Dis* 2022.
- Razonable 2022** Razonable R R, O'Horo J C, Hanson S N, Arndt R F, Speicher L L, Seville T A, Hall S T, Pike M L, Heyliger A, Larsen J J, Ganesh R, Tulledge-Scheitel S . Comparable Outcomes for Bebtelovimab and Ritonavir-Boosted Nirmatrelvir Treatment in High-Risk Patients With Coronavirus Disease-2019 During Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 BA.2 Omicron Epoch. *J Infect Dis* 2022; 226(10):1683-1687
- Reis 2022** Reis S, Metzendorf M I, Kuehn R, Popp M, Gagyor I, Kranke P, Meybohm P, Skoetz N, Weibel. Nirmatrelvir combined with ritonavir for preventing and treating COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev* 2022; 9(9):Cd015395
- Shah 2022** Shah M M, Joyce B, Plumb I D, Sahakian S, Feldstein L R, Barkley E, Paccione M, Deckert J, Sandmann D, Gerhart J L, Hagen M . Paxlovid Associated with Decreased Hospitalization Rate Among Adults with COVID-19 - United States, April-September 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022; 71(48):1531-1537.
- Shah 2023** Shah M M, Joyce B, Plumb I D, Sahakian S, Feldstein L R, Barkley E, Paccione M, Deckert J, Sandmann D, Gerhart J L, Hagen M . Paxlovid associated with decreased hospitalization rate among adults with COVID-19 - United States, April-September 2022. *Am J Transplant* 2023; 23(1):150-155.
- Shea 2017** Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.
 Dostępne on-line pod adresem: <https://amstar.ca/index.php>
- Sterne 2019** Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng H-Y, Corbett MS, Eldridge SM, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; 366: l4898.
- Tiseo 2022** Tiseo G, Barbieri C, Galfo V, Occhineri S, Matucci T, Almerigogna F, Kalo J, Sponga P, Cesaretti M, Marchetti G, Forniti A, Caroselli C, Ferranti S, Pogliaghi M, Polidori M, Fabiani S, Verdenelli S, Tagliaferri E, Riccardi N, Suardi L R, Carmignani C, Batini S, Puccetti L, Iapoce R, Menichetti F, Falcone . Efficacy and Safety of Nirmatrelvir/Ritonavir, Molnupiravir, and Remdesivir in a Real-World Cohort of Outpatients with COVID-19 at High Risk of Progression: The PISA Outpatient Clinic Experience. *Infectious Diseases and Therapy* 2022.
- URPL 2023** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.urpl.gov.pl/pl/search/node/paxlovid>
 Data ostatniego dostępu: 09.02.2023 r.
- VigiAccess 2023** VigiAccess™ database. Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for International Monitoring. <http://www.vigiaccess.org/>
 Data ostatniego dostępu: 09.02.2023 r.

- Wai 2023** Wai A K, Chan C Y, Cheung A W, Wang K, Chan S C, Lee T T, Luk L Y, Yip E T, Ho J W, Tsui O W, Cheung K W, Lee S, Tong C K, Yamamoto T, Rainer T H, Wong E . Association of Molnupiravir and Nirmatrelvir-Ritonavir with preventable mortality, hospital admissions and related avoidable healthcare system cost among high-risk patients with mild to moderate COVID-19. *Lancet Reg Health West Pac* 2023; 30:100602.
- Wells 2015** Wells G.A., Shea B., O'Connell D. et al.: The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Dostępne on-line pod adresem: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
- Wong 2023** Wong G L H, Hui V W K, Yip T C F, Lui G C Y, Hui D S C, Wong V W . Minimal Risk of Drug-Induced Liver Injury With Molnupiravir and Ritonavir-Boosted Nirmatrelvir. *Gastroenterology* 2023; 164(1):151-153.
- Yeung 2022** Yeung K, Whittington MD, Beinfeld M, Mohammed R, Wright A, Nhan E, Fluetsch N, Richardson M, Pearson SD. Special Assessment of Outpatient Treatments for COVID-19; Final Evidence Report and Meeting Summary. Institute for Clinical and Economic Review, May 10, 2022. Dostępne online pod adresem: https://icer.org/wp-content/uploads/2021/08/ICER_COVID_19_Final_Evidence_Report_051022.pdf
Data ostatniego dostępu: 24.09.2022 r.
- Yip 2022** Yip TCF, Lui GCY, Lai MSM, Wong VWS, Tse YK, Ma BHM, Hui E, Leung MK, Chan HLY, Hui DSC, Wong GL. Impact of the use of oral antiviral agents on the risk of hospitalization in community COVID-19 patients. *Clin Infect Dis* 2022.
- Zheng 2023** Zheng Q, Ma P, Wang M, Cheng Y, Zhou M, Ye L, Feng Z, Zhang. Efficacy and safety of Paxlovid for COVID-19:a meta-analysis. *Journal of Infection* 2023; 86(1):66-117