



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Farmakoterapia COVID-19 - Aktualizacja

Wersja 3.0

Data ukończenia – 28.02.2022 r.

HISTORIA ZMIAN DOKUMENTU	
WERSJA 2.0 (27.11.2020)	-
WERSJA 2.1 (05.02.2021)	❖ Dokument został uzupełniony o zalecenia dla iwermektyny
WERSJA 2.2 (23.03.2021)	❖ Aktualizacja zalecenia dla tocilizumabu ❖ Aktualizacja uzasadnienia do zalecenia dla bamlanivimabu
WERSJA 2.3 (26.04.2021)	❖ Dokument został uzupełniony o zalecenia dla terapii skojarzonej baricytynib + remdesiwir
WERSJA 2.4 (18.05.2021)	❖ Dokument został uzupełniony o zalecenia dla budezonidu wziewnego, immunoglobulin nieswoistych oraz przeciwciał monoklonalnych: REGN-COV2 (kasirivimab + imdevimab), bamlanivimab + etesevimab, regdanvimab
WERSJA 2.5 (24.05.2021)	❖ Dokument został uzupełniony o zalecenia dla baricytynibu ❖ Aktualizacja uzasadnienia do zalecenia dla iwermektyny
WERSJA 2.6 (01.06.2021)	❖ Aktualizacja zalecenia dla osocza ozdowieńców ❖ Dokument został uzupełniony o zalecenia dla macierzystych komórek mezenchymalnych ❖ Doprecyzowano dawkowanie tocilizumabu (u pacjentów o masie ciała ≤ 40 kg)
WERSJA 2.7 (24.06.2021)	❖ Dokument został uzupełniony o algorytm terapeutyczny w zależności od fazy zakażenia oraz stopnia nasilenia objawów COVID-19 ❖ Dokument został uzupełniony o zalecenia dla lenzilumabu, sotrowimabu oraz antybiotyków ❖ Aktualizacja zalecenia dla glikokortykosteroidów systemowych, anakinry, REGN-COV2, heparyn, kwasu acetylosalicylowego ❖ Aktualizacja uzasadnień do zaleceń dla regdanvimabu, bamlanivimabu, terapii bamlanivimab + etesevimab ❖ Korekta zaleceń dla lopinawiru/rytonawiru, amantadyny, interferonu-beta oraz połączenie zalecenia dla baricytynibu oraz terapii baricytynib + remdesiwir ❖ W związku z koniecznością aktualizacji zaleceń dla witamin, odstąpiono od ich prezentacji w aktualnej wersji dokumentu ❖ Modyfikacja tabeli z kryteriami ciężkości choroby ❖ Dokument został uzupełniony o opis metodyki prac aktualizacyjnych
WERSJA 2.8 (13.07.2021)	❖ Dokument został uzupełniony o zalecenia dla sarilumabu, tofacytynibu i sulodeksydu
WERSJA 2.9 (14.10.2021)	❖ Aktualizacja zaleceń dla baricytynibu
WERSJA 3.0 (28.02.2022)	❖ Dokument został uzupełniony o zalecenia dla fluwoksaminy, molnupirawiru, nirmatrelwiru/rytonawiru ❖ Aktualizacja zaleceń dla remdesiwiru, tocilizumabu oraz anakinry ❖ Aktualizacja metodyki prac Panelu (ANEKS 1, Załącznik 1) ❖ Dodano skrócony formularz DKI, uzupełniany przed każdym spotkaniem Panelu (ANEKS 1, Załącznik 4) oraz zaktualizowano formularz DKI stanowiący załącznik do umowy ❖ Dla nowo opublikowanych/zaktualizowanych zaleceń dodano informacje o liczbie Ekspertów uprawnionych do głosowania oraz o liczbie głosów przyjmujących zalecenie

Autorzy¹ aktualizacji Zaleceń Farmakoterapia COVID-19 (wersja 3.0)

Redakcja Naukowa (Komitet Sterujący):

Prof. dr hab. n. med. **Rafał Niżankowski** (Przewodniczący Rady Przejrzystości, Centrum Monitorowania Jakości w Ochronie Zdrowia)

Prof. dr hab. n. med. **Michał Myśliwiec** (Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości, I Klinika Nefrologii i Transplantologii UM Białostok oraz Akademia Nauk Stosowanych w Łomży)

Prof. dr hab. n. med. **Piotr Szymański** (Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie, Centralny Szpital Kliniczny MSWiA)

Anna Kordecka (p.o. Zastępcy Dyrektora Wydziału Świadczeń Opieki Zdrowotnej, Pion Metodyki Oceny Świadczeń) – od maja 2021 r.

Panel Ekspertów²:

Prof. dr hab. n. med. **Robert Flisiak** (Prezes Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych, Kierownik Kliniki Chorób Zakaźnych i Hepatologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku)

Prof. dr hab. n. med. **Andrzej Horban** (Konsultant krajowy w dziedzinie chorób zakaźnych)

Prof. dr hab. n. med. **Justyna Kowalska** (Klinika Chorób Zakaźnych dla Dorosłych, Warszawski Uniwersytet Medyczny)

Prof. dr hab. n. med. **Miłosz Parczewski** (Konsultant wojewódzki w dziedzinie chorób zakaźnych, Kierownik Kliniki Chorób Zakaźnych, Tropikalnych i Nabytych Niedoborów Immunologicznych Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie)

Prof. dr hab. n. med. **Małgorzata Pawłowska** (Wiceprezes Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych, Kierownik Katedry Chorób Zakaźnych i Hepatologii Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu, Wojewódzki Szpital Obserwacyjno-Zakaźny im. Tadeusza Browicza w Bydgoszczy)

Prof. dr hab. med. **Anna Piekarska** (Kierownik Kliniki Chorób Zakaźnych i Hepatologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Ordynator Oddziału Chorób Zakaźnych i Hepatologii, WSSz im dr Wł. Biegańskiego w Łodzi)

Dr hab. **Piotr Pierzchalski**, prof. UJ (Dziekan Wydziału Nauk o Zdrowiu Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum) – od lutego 2022 r.

Prof. dr hab. **Krzysztof Pyrc** (Kierownik Pracowni Wirusologii Małopolskiego Centrum Biotechnologii Uniwersytetu Jagiellońskiego)

Prof. dr hab. n. med. **Piotr Radziwon** (Konsultant krajowy w dziedzinie transfuzjologii klinicznej, Dyrektor Regionalnego Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa w Białymstoku)

Dr hab. n. med. **Radosław Sierpiński** (Prezes Agencji Badań Medycznych)

Prof. dr hab. n. med. **Krzysztof Simon** (Dolnośląski konsultant wojewódzki ds. chorób zakaźnych, Ordynator I Oddziału Zakaźnego Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego im. J. Gromkowskiego we Wrocławiu, Kierownik Kliniki Chorób Zakaźnych i Hepatologii Wydziału Lekarsko-Stomatologicznego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu)

Prof. dr hab. n. med. **Wojciech Szczeklik** (Kierownik Ośrodka Intensywnej Terapii i Medycyny Około zabiegowej UJCM Kraków, Kierownik Kliniki Intensywnej Terapii i Anestezjologii, 5 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką w Krakowie)

Prof. dr hab. n. med. **Krzysztof Tomaszewicz** (Wiceprezes Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych, Kierownik Katedry i Kliniki Chorób Zakaźnych Uniwersytetu Medycznego w Lublinie)

¹ Konflikt interesów: Członkowie Zespołu Ekspertkiego zostali zobowiązani do złożenia deklaracji konfliktu interesu zgodnie z formularzem zamieszczonym w – ANEKS 2.

² Zespół Ekspertów uczestniczących w wypracowaniu zaleceń w zakresie farmakoterapii w COVID-19 (wersja 3.0). Celem procesu było osiągnięcie konsensusu. W przypadku zgłoszenia zdania odrębnego, zostało to wskazane w komentarzu do zalecenia.

Zespół AOTMiT ds. aktualizacji Zaleceń Farmakoterapia COVID-19 (wersja 3.0) – opracowanie przeglądów doniesień naukowych dla technologii lekowych stosowanych w COVID-19. Przeglądy stanowią załączniki do zestawu Zaleceń.

Anna Kordecka – Koordynator prac Zespołu AOTMiT

Magdalena Łazowska – Zastępca Koordynatora

Magdalena Krasztel – Lider Zespołu Analitycznego

Kinga Machnik – Lider Zespołu Analitycznego

Dominika Bruszkiewicz

Paulina Hałasa

Magdalena Łazowska

Kinga Machnik

Dorota Najmrocka

Anna Rychert

Ewelina Sadowska

Ewa Walkiewicz-Żarek

SPIS TREŚCI

Słowo wstępne	8
Przedmowa.....	9
ZALECENIA – FARMAKOTERAPIA.....	11
1. Leki przeciwwirusowe	11
1.1. Lopinawir + rytonawir.....	11
1.2. Fawipirawir.....	11
1.3. Remdesiwir	11
1.4. Molnupirawir, nirmatrelwir/rytonawir.....	15
1.5. Interferon beta	14
1.6. Amantadyna.....	14
2. Przeciwciała monoklonalne.....	15
2.1. Bamlanivimab /w rewizji/	16
2.2. Bamlanivimab + etesevimab /w rewizji/.....	17
2.3. REGN-COV2 (kasirivimab + imdewimab) /w rewizji/.....	18
2.4. Regdanvimab /w rewizji/	19
2.5. Lenzilumab /w rewizji/	20
2.6. Sotrowimab /w rewizji/	20
3. Osoczo pochodne i krwiopochodne produkty lecznicze.....	21
3.1. Osocze ozdrowieńców /w rewizji/	21
3.2. Immunoglobuliny nieswoiste	22
3.3. Macierzyste komórki mezenchymalne	22
4. Leki przeciwdrobnoustrojowe, przeciwmalaryczne, przeciw pasożytnicze, antybiotyki	23
4.1. Chlorochina / hydroksychlorochina	23
4.2. Iwermektyna	23
4.3. Antybiotyki	24
5. Leki przeciwzapalne.....	24
5.1. Glikokortykosteroidy (GKS).....	24
5.1.1. Glikokortykosteroidy systemowe	24
5.1.2. Budezonid wziewny	25
5.2. Leki przeciwcytokinowe	26
5.2.1. Tocilizumab	26
5.2.2. Anakinra	28
5.2.3. Sarilumab	28
5.3. Inhibitory kinaz.....	29
5.3.1. Baricytynib.....	29
5.3.2. Tofacytynib.....	29
5.4. Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI)	30
5.4.1. Fluwoksamina	30
6. Leki hamujące krzepnięcie.....	31
6.1. Heparyny	31
6.2. Sulodeksyd	32

6.3. Kwas acetylosalicylowy.....	32
7. Postępowanie wspomagające.....	32
7.1. Witamina C	32
7.2. Witamina D	33
ANEKS 1.....	34
ANEKS 2.....	39
Piśmiennictwo.....	41

Wykaz skrótów

ACC	ang. <i>American College of Cardiology</i>
ACCP	ang. <i>American College of Chest Physicians</i>
ACTT-1	ang. <i>The Adaptive Covid-19 Treatment Trial</i>
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ARDS	ang. <i>acute respiratory distress syndrome</i> – zespół ostrej niewydolności oddechowej
ASH	ang. <i>American Society of Hematology</i>
BMI	ang. <i>body mass index</i> – wskaźnik masy ciała
CI	ang. confidence interval – przedział ufności
COVID-19	ang. <i>Coronavirus Disease 2019</i>
CPAP	ang. <i>continuous positive airway pressure</i> – stałe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych)
CQ	ang. <i>chloroquine</i> - chlorochina
DIC	ang. <i>disseminated intravascular coagulation</i> – rozsiane krzepnięcie wewnątrznaczyniowe
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FDP	ang. <i>fibrin degradation products</i> – produkty degradacji fibryny
FiO₂	ang. <i>fraction of inspired oxygen</i> – frakcja tlenu w mieszaninie wdechowej
GKS	glikokortykosteroidy
HCQ	ang. <i>hydroxychloroquine</i> – hydroksychlorochina
HDCz	heparyny drobnocząsteczkowe
IL-6	interleukina-6
INR	ang. <i>International Normalized Ratio</i> – międzynarodowy współczynnik znormalizowany
ISTH	ang. <i>International Society on Thrombosis and Haemostasis</i> – Międzynarodowe Stowarzyszenie Zakrzepicy i Hemostazy
MAP	ang. <i>mean arterial pressure</i> – średnie ciśnienie tętnicze
MEWS	ang. <i>Modified Early Warning Score</i> - zmodyfikowana punktacja wczesnego ostrzegania
MSC	ang. <i>mesenchymal stem cells</i> – macierzyste komórki mezenchymalne
OIT	Oddział Intensywnej Terapii
OR	ang. <i>odds ratio</i> - iloraz szans
PaO₂	ciśnienie parcjalne tlenu we krwi tętniczej
PaO₂/FiO₂	wskaźnik oksigenacji
PEEP	ang. <i>positive end-expiratory pressure</i> – dodatnie ciśnienie końcowo-wydechowe
RCT	ang. <i>A randomized controlled trial</i> – kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją
SARS-CoV-2	ang. <i>severe acute respiratory syndrome coronavirus 2</i>
SIC	ang. <i>Sepsis-Induced Coagulopathy</i> – koagulopatia indukowana przez sepsę
SOFA	ang. <i>Sepsis-related Organ Failure Assessment</i> - skala niewydolności narządów związanej z sepsą
SpO₂	saturation krwi obwodowej tlenem
SSRI	ang. <i>selective serotonin reuptake inhibitor</i> – selektywny inhibitor zwrotnego wychwytu serotoniny
WM	wentylacja mechaniczna
ŻChZZ	żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

Słowo wstępne

Obecny dokument jest aktualizacją materiału „Zalecenia w COVID-19. Polskie zalecenia diagnostyczno-terapeutyczne oraz organizacyjne w zakresie opieki nad osobami zakażonymi lub narażonymi na zakażenie SARS-CoV-2” z dnia 25 kwietnia 2020, który został przygotowany w oparciu o zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 27 marca 2020 dotyczące opracowania propozycji wszechstronnego, wielospecjalistycznego zestawu kluczowych zaleceń odnoszących się do organizacji i postępowania medycznego (diagnostyki i leczenia) w zakresie opieki nad pacjentami z zakażeniem wirusem SARS-COV-19, w oparciu o dostępne dowody naukowe i istniejące wytyczne.

Aktualizacja obejmuje farmakoterapię, najszerzej opisywany, jeżeli chodzi o liczbę badań i publikacji naukowych obszar w postępowaniu w COVID-19. Aktualizacja została przeprowadzona przy współpracy wybitnych polskich specjalistów w tym zakresie (wymienionych na Liście Autorów), wspierana przez aktywny merytoryczny udział Ministra Macieja Miłkowskiego, przy wykorzystaniu również materiałów i uwag otrzymywanych od Ministra Grzegorza Cessaka, dyrektora Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego – Państwowego Zakładu Higieny Grzegorza Juszczyka, prof. Andrzeja Matyi, Prezesa Naczelnej Izby Lekarskiej, ekspertów z Centralnego Szpitala Klinicznego MSWiA, Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kolegium Lekarzy Rodzinnych i wielu innych praktyków i naukowców zainteresowanych zapewnieniem wysokiej jakości polskich zaleceń. Pracę Panelu Ekspertów koordynował Komitet Sterujący, złożony z Prezydium Rady Przejrzystości Agencji, który był odpowiedzialny za ostateczną redakcję zaleceń. W przygotowanie materiału byli zaangażowani analitycy Agencji, którzy dokonali systematycznych przeglądów dostępnych publikacji w literaturze światowej.

Zalecenia, tak jak poprzednio, oparto na pracach oryginalnych, analizie wytycznych międzynarodowych organizacji i towarzystw naukowych oraz opiniach polskich ekspertów. Wsparciem w tych pracach jest opracowana przez Agencję baza literatury i wytycznych zawierająca ekstrakcję danych oraz narzędzia techniczne dostępna pod adresem covid19.aotm.gov.pl.

Narzędzie Radar Publikacji Naukowych – Farmakoterapia, umożliwia wyselekcjonowanie dowodów naukowych, stanowiących podstawę opracowania rekomendacji (<https://covid19-radar.aotm.gov.pl>).

Wszystkim osobom uczestniczącym w opracowaniu zaleceń składam niezmiennie gorące podziękowania za niezwykle zaangażowanie przy analizie tak szerokiego i niejednokrotnie skomplikowanego metodycznie materiału.

Roman Topór-Mądry

PREZES

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Przedmowa

25 kwietnia 2020 r. opublikowano pierwszą wersję Zaleceń w COVID-19¹, przygotowaną we współpracy z interdyscyplinarnym Zespołem Ekspertów Klinicznych (z: anestezjologii i intensywnej terapii, chorób zakaźnych, diagnostyki laboratoryjnej, epidemiologii, mikrobiologii, wirusologii, pulmonologii, radiologii, psychiatrii oraz medycyny ratunkowej, biologii molekularnej), koordynowanym przez Komitet Sterujący, złożony z Prezydium Rady Przejrzystości Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wobec dynamicznie zmieniającej się sytuacji pandemii i ciągłego napływu nowych doniesień naukowych, dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania leków w COVID-19, Agencja przeprowadziła proces aktualizacji Zaleceń w obszarze farmakoterapii.

W ramach powyższych działań, na stronie internetowej Agencji opublikowano przeglądy doniesień naukowych dla poszczególnych technologii lekowych w COVID-19. Przeglądy, opracowane przez zespół analityków Agencji, stanowią załączniki do zestawu Zaleceń³. Opracowania analityczne stanowiły podstawę dyskusji Panelu Ekspertów Klinicznych i Komitetu Sterującego.

Algorytm terapeutyczny podsumowuje zalecenia, przy uwzględnieniu fazy zakażenia oraz stopnia nasilenia objawów COVID-19 (Rysunek 1).

Zbiór zaktualizowanych zaleceń będzie podlegał aktualizacji, w zależności od napływających danych o skuteczności i bezpieczeństwie opcji terapeutycznych COVID-19. Czytelników Zaleceń zapraszamy do dzielenia się z nami uwagami i sugestiami, korzystając z adresu mailowego wytycznecovid19@aotm.gov.pl.

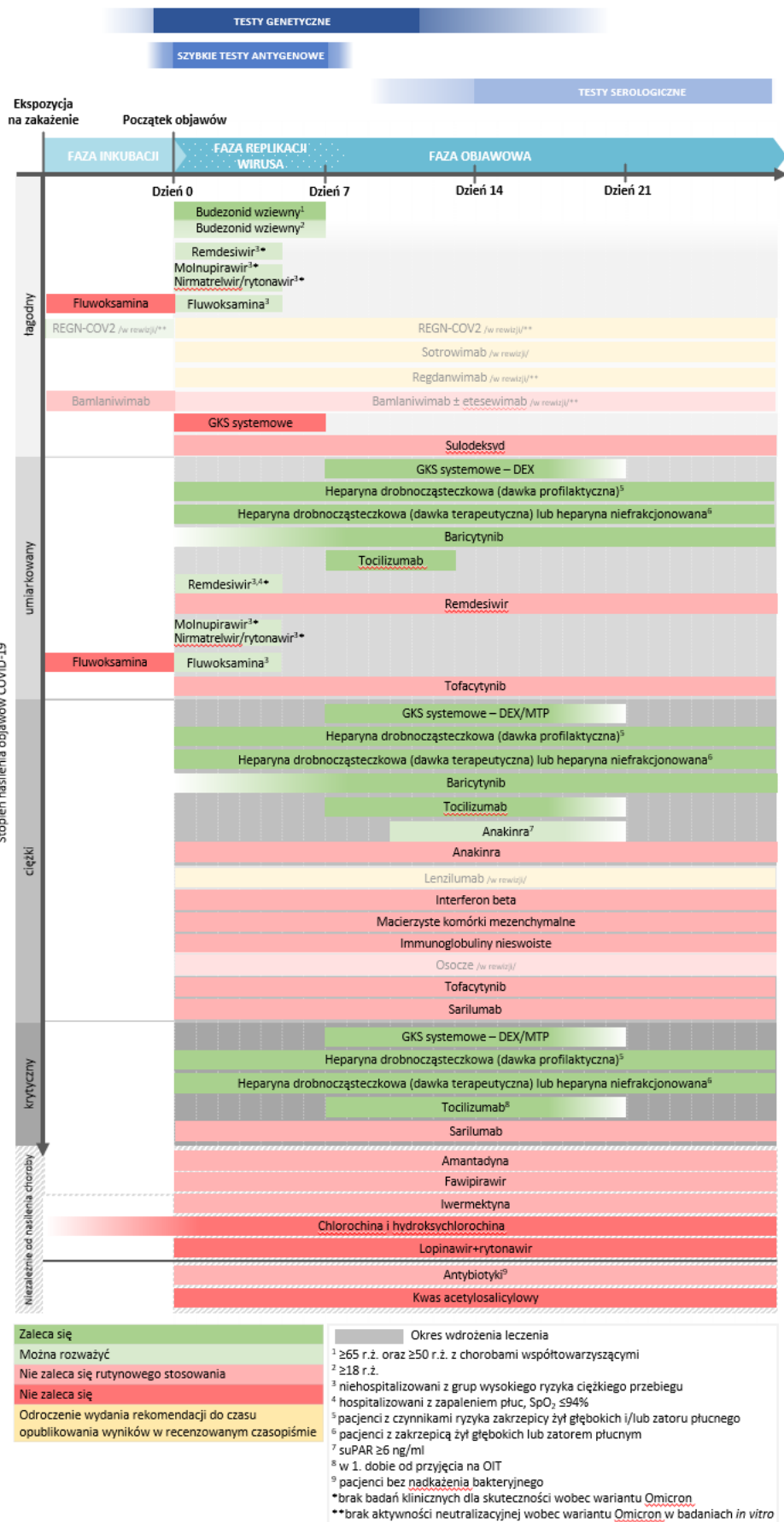
Komitet Sterujący

³ Analitycy AOTMiT przeprowadzili systematyczne przeszukiwanie baz informacji medycznej w celu odnalezienia pierwotnych doniesień naukowych dla leków o potencjale terapeutycznym (wyszukiwanie wykonano w bazach PubMed (przez Medline) oraz EMBASE). Jako uzupełnienie wyszukiwania, przeglądano również strony czasopism naukowych, jak również doniesienia typu pre-print, dostępne na stronie <https://www.medrxiv.org/>.

DIAGNOSTYKA

LECZENIE

LECZENIE WSPOMAGAJĄCE



Rysunek 1. Algorytm terapeutyczny w zależności od fazy zakażenia oraz stopnia nasilenia objawów COVID-19

ZALECENIA – FARMAKOTERAPIA

1. Leki przeciwwirusowe

1.1. Lopinawir + rytonawir

Zalecenie (Konsensus Ekspertów)
Nie zaleca się stosowania lopinawiru i rytonawiru u pacjentów z COVID-19.

Uzasadnienie:

Brak dowodów naukowych potwierdzających skuteczność kliniczną terapii w COVID-19.

Zalecenie zostało sformułowane w oparciu o analizę dostępnych publikacji naukowych, przeprowadzoną w ramach **Przeglądu doniesień naukowych dla lopinawiru i rytonawiru stosowanych w leczeniu COVID-19²**, opublikowanego na stronie AOTMiT:

https://www.aotm.gov.pl/media/2020/08/1_aotmit_covid_19_przeglad_lpv_rtv_v-1.0_2020.08.07.pdf

1.2. Fawipirawir

Zalecenie (Konsensus Ekspertów)
Nie zaleca się rutynowego stosowania fawipirawiru, ograniczając jego użycie do badania klinicznego.

Uzasadnienie:

Zalecenie zostało sformułowane w oparciu o analizę dostępnych publikacji naukowych, przeprowadzoną w ramach **Przeglądu doniesień naukowych dla fawipirawiru stosowanego w leczeniu COVID-19³**, opublikowanego na stronie AOTMiT:

https://www.aotm.gov.pl/media/2021/03/AOTMiT_COVID_19_Przeglad_Fawipirawir_v-1.1_2021.03.24.pdf

Analiza wyników RCTs (Ivashchenko 2020, Balykova 2020, Dabbous 2020) wskazuje na brak wpływu stosowania fawipirawiru na śmiertelność w porównaniu do opieki standardowej. Wyniki badań sugerują jednak, że fawipirawir może skracać czas do poprawy klinicznej (Ruzhentzova 2020) i czas do wyleczenia (Udwadia 2020), wydłużać czas do konieczności wdrożenia wsparcia oddechowego (tj. HFNO, ECMO, dodatkowy tlen, wentylacja mechaniczna lub nieinwazyjna – Udwadia 2020), jak również poprawiać status kliniczny pacjentów (Balykova 2020, Ruzhentsova 2020) i zmniejszać zmiany płucne (Balykova 2020). Analizowane RCTs uwzględniały w większości pacjentów stanie łagodnym bądź umiarkowanym.

1.3. Remdesiwir

Zalecenie (Konsensus Ekspertów)⁴
A. Nie zaleca się rutynowego stosowania remdesiwiru u pacjentów z COVID-19. Stosowanie remdesiwiru, przez 5 dni, można rozważyć u pacjentów z potwierdzonym zakażeniem SARS-CoV-2, w okresie replikacji wirusa, czyli nie później niż 5 dni od pierwszych objawów choroby, z udokumentowanym obrazowo zapaleniem płuc i saturacją hemoglobiny tlenem (SpO ₂) ≤94% (przy oddychaniu powietrzem atmosferycznym).

⁴ Zalecenie przyjęte głosami 7 Ekspertów spośród 7 uprawnionych do głosowania, zgodnie z metodyką aktualizacji Zaleceń

Komentarz:

Powyższa rekomendacja powinna być rozważana w szczególności w przypadku pacjentów z wysokim ryzykiem ciężkiego przebiegu COVID-19. Przesłanki patofizjologiczne sugerują, iż u pacjentów z immunosupresją lek podany po okresie 5 dni od wystąpienia objawów może okazać się korzystny.

- B. Stosowanie remdesiwiru do 5 dni od wystąpienia pierwszych objawów choroby, można rozważyć w ramach 3-dniowej terapii u dorosłych pacjentów niewymagających tlenoterapii, z potwierdzonym zakażeniem SARS-CoV-2, z wysokim ryzykiem ciężkiego przebiegu COVID-19.

Do grupy wysokiego ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19 należy zaliczyć:

- pacjentów w stanie immunosupresji (niezależnie od stanu zaszczepienia);
- osoby niezaszczone oraz osoby, u których czas od przyjęcia ostatniej dawki pierwotnej serii szczepień wynosi >6 miesięcy, w wieku >80 lat;
- osoby niezaszczone oraz osoby, u których czas od przyjęcia ostatniej dawki pierwotnej serii szczepień wynosi >6 miesięcy, w wieku >70 lat, przy obecności jednego z następujących czynników ryzyka: choroba sercowo-naczyniowa w tym nieuregulowane nadciśnienie, choroba naczyń mózgowych, przewlekła niewydolność nerek, przewlekła obturacyjna choroba płuc, cukrzyca, otyłość, aktywna choroba nowotworowa;
- osoby niezaszczone oraz osoby, u których czas od przyjęcia ostatniej dawki pierwotnej serii szczepień wynosi >6 miesięcy, w wieku >60 lat, przy obecności dwóch lub więcej czynników ryzyka (wymienionych powyżej).

Pacjentów, u których istnieje uzasadnione podejrzenie braku wystarczającej odpowiedzi na szczepienie, należy traktować jak niezaszczepionych.

Komentarz:

Niniejsze wytyczne dotyczą zakażenia wcześniejszymi wariantami wirusa SARS-CoV-2. Dla wariantu Omikron brak danych pochodzących z badań klinicznych uniemożliwia sformułowanie wiarygodnych zaleceń.

Uzasadnienie:

Zalecenie zostało sformułowane w oparciu o analizę dostępnych publikacji naukowych, przeprowadzoną w ramach **Przeglądu doniesień naukowych dla remdesiwiru stosowanego w COVID-19⁴**, opublikowanego na stronie AOTMiT:

<https://www.aotm.gov.pl/media/2022/03/Remdesiwir-w-COVID-19-Aktualizacja-wersja-1.3-3-lutego-2022-r..pdf>

<https://www.aotm.gov.pl/media/2021/10/Remdesiwir-w-COVID-19-Rapid-Review-wersja-1.2-5-pazdziernika-2021-r..pdf>

Dostępne dowody naukowe pochodzą z 4 dużych badań z randomizacją. W badaniu PINETREE remdesiwir był stosowany u pacjentów ambulatoryjnych, natomiast w badaniach DisCoVeRy (Ader 2021), ACTT-1 (Beigel 2020) i SOLIDARITY (Pan 2020) – u pacjentów hospitalizowanych.

W wieloośrodkowym badaniu z randomizacją PINETREE, do którego włączono 562 dorosłych niehospitalizowanych pacjentów z potwierdzonym COVID-19 i co najmniej jednym czynnikiem ryzyka progresji do ciężkiego przebiegu choroby, oceniano skuteczność leczenia remdesiwirem podawanym dożylnie w dawce 200 mg w 1. dniu oraz 100 mg raz na dobę w kolejnych dniach (łącznie 3 dni terapii). Z badania wykluczono pacjentów zaszczepionych. Mediana czasu występowania objawów przed leczeniem wynosiła 5 (3,6) dni. Najczęściej występującymi czynnikami ryzyka były: cukrzyca (62%), otyłość (56%) oraz nadciśnienie tętnicze (48%). Dane demograficzne i charakterystyka choroby w punkcie początkowym były zrównoważone w ramach grup leczenia otrzymujących remdesiwir oraz

placebo. Pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek pacjentów hospitalizowanych w związku z COVID-19 (zdefiniowany jako co najmniej 24 godziny doraźnej opieki) lub śmiertelność z dowolnej przyczyny w ciągu 28 dni. Zdarzenia (hospitalizacja w związku z COVID-19) wystąpiły u 2 spośród 279 (0,7%) pacjentów leczonych remdesiwirem w porównaniu z 15 z 283 (5,3%) pacjentami przyjmującymi placebo, wykazując 87% redukcję ryzyka hospitalizacji w związku z COVID-19 w ciągu 28 dni w porównaniu z placebo (RR=0,14 (95% CI, 0,03; 0,58)). Nie odnotowano żadnych zgonów w 28 dniu obserwacji.

Wyniki badań DisCoVeRy (Ader 2021), ACTT-1 (Beigel 2020) i SOLIDARITY (Pan 2020) nie są spójne. Wyniki dużego (>800 pacjentów), wieloośrodkowego badania klinicznego DisCoVeRy (Ader 2021), w którym oceniano efektywność kliniczną remdesiwiru, w porównaniu do opieki standardowej, w populacji hospitalizowanych pacjentów z umiarkowaną (~60% badanej próby) lub ciężką (~40%) postacią COVID 19, nie potwierdziły korzyści z jego stosowania w zakresie: śmiertelności, poprawy stanu klinicznego ani długości hospitalizacji. Zastrzeżenie budzi zbyt późne włączenie leczenia (średnio w 9 dniu choroby). Jednak wykonana analiza w podgrupach, ze względu na moment włączenia terapii, nie wykazała korzyści ze stosowania terapii remdesiwirem również w subpopulacji pacjentów, u których objawy trwały ≤7 dni (264 pacjentów). Podobnie, analiza w podgrupach, ze względu na czas trwania objawów, nie wykazała wpływu remdesiwiru na zmniejszenie poziomu wiremii w żadnej z analizowanych podgrup (czas trwania objawów ≤7 dni; 8-14 dni; >14 dni).

Odmienne są wyniki badania ACTT-1 (Beigel 2020), przeprowadzonego na grupie ponad tysiąca chorych z COVID-19, w którym wykazano znamienne korzyści z leczenia remdesiwirem, w porównaniu do placebo, w zakresie: skrócenia czasu do wyzdrowienia i poprawy klinicznej u hospitalizowanych pacjentów. Znamienne zmniejszenie ryzyka zgonu, w 28-dniowym okresie obserwacji, zaobserwowano jedynie w populacji odpowiadającej kategorii 5 wg 7-punktowej skali porządkowej – pacjenci hospitalizowani, wymagający leczenia tlenem. Badanie ACTT-1 pozwoliło zatem na wyłonienie subpopulacji, która odniosła największe korzyści z terapii remdesiwirem. Analogiczna subpopulacja w badaniu DisCoVeRy (chorzy o umiarkowanym nasileniu choroby) nie odniosła korzyści z leczenia remdesiwirem w żadnym z analizowanych punktów końcowych. Należy podkreślić, że w obu badaniach mediana czasu trwania objawów do randomizacji wynosiła 9 dni.

Wyniki badań DisCoVeRy i SOLIDARITY (Pan 2020), wskazują na brak skuteczności remdesiwiru w zakresie wpływu na śmiertelność u pacjentów z COVID-19. W badaniu SOLIDARITY, przeprowadzonym na grupie ponad 5 tysięcy chorych, nie wykazano skuteczności remdesiwiru, w porównaniu do opieki standardowej, w redukcji 28-dniowej śmiertelności wewnętrzshpitalnej, hospitalizacji oraz konieczności rozpoczęcia wentylacji. Badanie SOLIDARITY miało liczne ograniczenia, takie jak: analiza śródterminowa, przeważający udział ośrodków z Azji, Afryki i Ameryki Południowej (78% – populacja inna niż europejska), brak informacji, jakie terapie wchodziły w skład opieki standardowej, brak analizy wyników leczenia w zależności od czasu pomiędzy początkiem objawów a rozpoczęciem terapii.

Wyniki mniejszych prób klinicznych (NOR-Solidarity, Spinner 2020, Wang 2020) nie potwierdzają korzyści ze stosowania remdesiwiru.

Ekspertci stoją na stanowisku, iż w zaistniałej sytuacji, stosowanie remdesiwiru, ograniczone do wczesnego okresu choroby, wyłącznie u pacjentów z obniżoną saturacją krwi obwodowej tlenem, bez uszkodzenia wątroby i wymagających tlenoterapii, jest uzasadnione, do czasu gdy dalsze badania wyjaśnią skuteczność leku.

W sytuacji, kiedy dojdzie do niewydolności oddechowej, wymagającej leczenia w warunkach OIT, nie ma wskazań do wdrożenia ani kontynuowania terapii remdesiwirem.

1.4. Interferon beta

Zalecenie (Konsensus Ekspertów)

Nie zaleca się rutynowego stosowania interferonu- β u pacjentów z COVID-19, ograniczając jego użycie do badania klinicznego.

Uzasadnienie:

Brak dostatecznych dowodów na skuteczność interwencji uzasadniających rutynowe stosowanie interferonu, niemniej jednak wyniki dwóch małych RCTs (Davoudi-Monfared 2020, Rahmani 2020) sugerują możliwość uzyskania korzyści ze stosowania leku, które wymagają potwierdzenia w dalszych badaniach.

Zalecenie zostało sformułowane w oparciu o analizę dostępnych publikacji naukowych, przeprowadzoną w ramach **Przeglądu doniesień naukowych dla interferonu beta stosowanego w leczeniu COVID-19**⁵, opublikowanego na stronie AOTMiT:

<https://www.aotm.gov.pl/media/2020/11/Przegląd-doniesien-naukowych-dla-interferonu-beta-stosowanego-w-leczeniu-COVID-19-wersja-1.0-16-listopada-2020-r..pdf>

1.5. Amantadyna

Zalecenie (Konsensus Ekspertów)

Nie zaleca się rutynowego stosowania amantadyny u pacjentów z COVID-19, ograniczając jej użycie do badania klinicznego.

Uzasadnienie:

Zalecenie zostało sformułowane w oparciu o analizę 3 dostępnych publikacji: 1 badanie z grupą kontrolną (Mancilla-Galindo 2020) i dwa opisy serii przypadków (Aranda-Abreu 2020, Rejdak 2020), których niska jakość i wiarygodność nie pozwalają na przyjęcie tezy o skuteczności amantadyny w COVID-19. Badanie Mancilla-Galindo 2020, będące retrospektywną analizą wielu tysięcy pacjentów leczonych w szpitalach covidowych Mexico City, objęło m.in. 319 chorych, u których zastosowano amantadynę, nie wykazało skuteczności amantadyny w monoterapii, a sami autorzy konkludują, iż ich wyniki wskazują na brak zasadności kontynuowania prób klinicznych z amantadyną w COVID-19.

Analizę dostępnych publikacji naukowych, przeprowadzoną w ramach **Przeglądu doniesień naukowych dla amantadyny stosowanej w leczeniu COVID-19**⁶, opublikowano na stronie AOTMiT:

<https://www.aotm.gov.pl/media/2020/11/Przegląd-doniesien-naukowych-dla-amantadyny-stosowanej-w-leczeniu-COVID-19-wersja-1.1-19-listopada-2020-r..pdf>

1.6. Molnupirawir, nirmatrelwir/rytonawir

Zalecenie (Konsensus Ekspertów)⁵

Zastosowanie doustnego molnupirawiru lub nirmatrelwiru/rytonawiru, w ciągu pierwszych 5 dni od początku objawów choroby, należy rozważyć u pacjentów niewymagających tlenoterapii, z potwierdzonym zakażeniem SARS-CoV-2 i należących do grupy wysokiego ryzyka ciężkiego przebiegu choroby. Przy rozważaniu należy wziąć pod uwagę ryzyka związane z potencjalnie mutagennym działaniem molnupirawiru oraz interakcjami nirmatrelwiru/rytonawiru, brak danych z badań klinicznych dla wariantu Omikron oraz dostępność leków.

Do grupy wysokiego ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19 należy zaliczyć:

- pacjentów w stanie immunosupresji (niezależnie od stanu zaszczepienia);
- osoby niezaszczone oraz osoby, u których czas od przyjęcia ostatniej dawki pierwotnej serii szczepień wynosi >6 miesięcy, w wieku >80 lat;
- osoby niezaszczone oraz osoby, u których czas od przyjęcia ostatniej dawki pierwotnej serii szczepień wynosi >6 miesięcy, w wieku >70 lat, przy obecności jednego z następujących czynników ryzyka: choroba sercowo-naczyniowa w tym nieuregulowane nadciśnienie, choroba naczyń mózgowych, przewlekła niewydolność nerek, przewlekła obturacyjna choroba płuc, cukrzyca, otyłość, aktywna choroba nowotworowa;
- osoby niezaszczone oraz osoby, u których czas od przyjęcia ostatniej dawki pierwotnej serii szczepień wynosi >6 miesięcy, w wieku >60 lat, przy obecności dwóch lub więcej czynników ryzyka (wymienionych powyżej).

Pacjentów, u których istnieje uzasadnione podejrzenie braku wystarczającej odpowiedzi na szczepienie, należy traktować jak niezaszczone.

Komentarz:

Niniejsze wytyczne dotyczą zakażenia wcześniejszymi wariantami wirusa SARS-CoV-2. Dla wariantu Omikron brak danych pochodzących z badań klinicznych uniemożliwia sformułowanie wiarygodnych zaleceń.

Uzasadnienie:

Zalecenie zostało sformułowane w oparciu o analizę dostępnych publikacji naukowych, przeprowadzoną w ramach *Przeglądu doniesień naukowych dla molnupirawiru stosowanego w leczeniu COVID-19⁷* oraz *Przeglądu doniesień naukowych dla nirmatrelwiru/rytonawiru stosowanego w leczeniu COVID-19⁸*, opublikowanych na stronie AOTMiT:

https://www.aotm.gov.pl/media/2022/01/Molnupirawir-w-COVID_19-Rapid-Review-wersja-1.0-11-stycznia-2022-r..pdf

<https://www.aotm.gov.pl/media/2022/03/Nirmatrelwirrytonawir-w-COVID-19-Aktualizacja-wersja-1.0-17-lutego-2022-r..pdf>

Przy definiowaniu wskazań do stosowania leków uwzględniono zarówno dostępne dane naukowe, jak i ograniczoną dostępność poszczególnych produktów leczniczych w momencie uzgadniania treści rekomendacji. Mechanizmem działania molnupirawiru jest powodowanie mutacji wirusowego RNA. Rodzi to obawy o możliwość wywoływania mutacji w materiale genetycznym człowieka; potencjalną teratogenność i onkogenność. W testach in-vitro stwierdzono mutacje w komórkach poddanych działaniu molnupirawiru. Brak jest jednak odpowiednich obserwacji u ludzi. Inne leki o podobnym mechanizmie działania są stosowane w praktyce klinicznej (np. rybawiryna), choć leki te wykazują w badaniach in vitro mniejszą aktywność mutagenną.

⁵ Zalecenie przyjęte głosami 5 Ekspertów spośród 7 uprawnionych do głosowania (2 Ekspertów zgłosiło zdanie odrębne), zgodnie z metodyką aktualizacji Zaleceń

Aktualnie nirmatrelwir/rytonawir nie jest dostępny w Polsce (10 luty 2022). Stosowanie nirmatrelwiru/rytonawiru łączy się z potencjalnie dużą liczbą interakcji lekowych.

W próbie klinicznej z randomizacją MOVE-OUT, porównującej skuteczność molnupirawiru względem placebo, śmiertelność do 29. dnia w grupie molnupirawiru wyniosła 0,1% (1/709), natomiast w grupie placebo 1,3% (9/699). Wykazano też znamiennej statystycznie redukcję ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego (hospitalizacja z jakiegokolwiek przyczyny lub zgon w 29. dniu, przy czym większość odnotowanych zdarzeń dotyczyła hospitalizacji). Redukcja bezwzględna wyniosła 2,9%, co odpowiadało względnej 31% względnej redukcji ryzyka w grupie pacjentów leczonych molnupirawirem, w porównaniu do placebo (6,8% vs 9,7%; RR=0,69 (95% CI: 0,488; 0,992); NNT=34).

W próbie klinicznej z randomizacją EPIC-HR porównującej skuteczność nirmatrelwiru/rytonawiru względem placebo, w grupie nirmatrelwiru/rytonawiru nie odnotowano zgonów, natomiast w grupie placebo śmiertelność do 28. dnia wyniosła 1,6% (10/612). Wykazano też znamiennej statystycznie redukcję ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego (hospitalizacja lub zgon z jakiegokolwiek przyczyny w 28. dniu, przy czym większość odnotowanych zdarzeń dotyczyła hospitalizacji). Redukcja bezwzględna wyniosła 6,2%, co odpowiadało 89% względnej redukcji ryzyka w grupie pacjentów leczonych nirmatrelwirem/rytonawirem, w porównaniu do placebo (0,8% vs 7%; RR=0,11 (95% CI: 0,03; 0,36); NNT=17).

Oba badania przeprowadzono u pacjentów niezaszczepionych. Osoby, które otrzymały jedną lub więcej dawek szczepionki przeciwko SARS-CoV-2 zostały wykluczone z ww. prób klinicznych. Zatem skuteczność molnupirawiru i nirmatrelwiru/rytonawiru u osób częściowo lub całkowicie zaszczepionych jest nieznana. Należy jednak zaznaczyć, że obie próby kliniczne zostały przeprowadzone w okresie przed dominacją wariantu Omikron, dla którego można spodziewać się potencjalnie lżejszego przebiegu choroby, co wiąże się z przypuszczalnie niższą częstością hospitalizacji. W związku z powyższym wnioskowanie o skuteczności ww. leków wobec wariantu Omikron jest obciążone niepewnością. Należy jednak podkreślić, że w badaniach in vitro wykazano zachowaną aktywność neutralizacyjną leków przeciwwirusowych, w tym molnupirawiru oraz nirmatrelwiru, wobec wszystkich wariantów wirusa, w tym Omikron.

2. Przeciwciała monoklonalne

2.1. Bamlanivimab /w rewizji – brak aktywności neutralizacyjnej wobec wariantu Omikron/

Zalecenie (Konsensus Ekspertów)

Nie zaleca się rutynowego stosowania bamlanivimabu u pacjentów z COVID-19, ograniczając jego użycie do badania klinicznego.

Uzasadnienie:

Zalecenie zostało sformułowane w oparciu o analizę dostępnych publikacji naukowych, przeprowadzoną w ramach **Przeglądu doniesień naukowych dla bamlanivimabu (LY-CoV555) stosowanego w leczeniu COVID-19⁹**, opublikowanego na stronie AOTMiT:

https://www.aotm.gov.pl/media/2021/03/AOTMiT_COVID_19_Przegląd_Bamlanivimab_v1.1_2021.03.23_new.pdf

Brak jest danych potwierdzających wpływ stosowania bamlanivimabu na śmiertelność w leczeniu pacjentów z COVID-19. Wyniki RCT BLAZE-1 (Gottlieb 2021) wskazują, że bamlanivimab może łagodzić objawy choroby u pacjentów ambulatoryjnych z łagodnym/umiarkowanym przebiegiem COVID-19, jednak istotne statystycznie różnice względem placebo odnotowano wyłącznie dla dawek 700 mg i 7000 mg (brak różnic przy zastosowaniu dawki 2800 mg).

2.2. Bamlanivimab + etesevimab /w rewizji – brak aktywności neutralizacyjnej wobec wariantu Omikron/

Zalecenie (Konsensus Ekspertów)

Nie zaleca się rutynowego stosowania bamlanivimabu z etesevimabem u ambulatoryjnych pacjentów z COVID-19. Terapia może przynosić korzyści w wyodrębnionych grupach wysokiego ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19, ale jej przydatność ogranicza dostępność i konieczność podania we wlewie dożylnym.

Uzasadnienie:

Zalecenie zostało sformułowane w oparciu o analizę dostępnych publikacji naukowych, przeprowadzoną w ramach **Przeglądu doniesień naukowych dla bamlanivimabu (LY-CoV555) stosowanego w leczeniu COVID-19**⁹, opublikowanego na stronie AOTMiT:

https://www.aotm.gov.pl/media/2021/03/AOTMiT_COVID_19_Przegląd_Bamlanivimab_v1.1_2021.03.23_new.pdf

Przeciwciała bamlanivimab z etesevimabem mogą łagodzić objawy choroby u pacjentów ambulatoryjnych z łagodnym/umiarkowanym przebiegiem COVID-19, ale brak jest danych potwierdzających wpływ na śmiertelność terapii bamlanivimab + etesevimab w dawce odpowiednio 700 mg + 1400 mg. Zalecenie oparte jest na wynikach RCT BLAZE-1 (Gottlieb 2021) oraz danych udostępnionych w raporcie EMA.

W opublikowanym badaniu BLAZE-1 nie przedstawiono wyników w zakresie śmiertelności, wskazano na większą redukcję miana wirusa w dniu 11. u pacjentów stosujących bamlanivimab z etesevimabem względem placebo. Informacje sugerujące redukcję częstości hospitalizacji lub zgonów (złożony punkt końcowy) dostępne są wyłącznie w raporcie EMA i na stronie producenta - brak publikacji w recenzowanym czasopiśmie, co stanowi istotne ograniczenie.

Zgodnie z kryteriami określonymi w dokumencie EMA⁶, czynniki ryzyka progresji do ciężkiej postaci COVID-19 obejmują m.in.:

- podeszły wiek⁷,
- otyłość (BMI >30),
- choroby sercowo–naczyniową (w tym nadciśnienie),
- przewlekłe choroby płuc,
- cukrzyca typu 1 lub 2,
- przewlekłe choroby nerek (w tym wymagające dializoterapii),
- przewlekłe choroby wątroby,
- leczenie immunosupresyjne.

Zasadnym wydaje się wyodrębnienie grup pacjentów szczególnego ryzyka (tj. przewlekłe dializowani; po transplantacji narządów), jednak aktualnie nie ma danych pozwalających na wnioskowanie, która subpopulacja może odnieść największe korzyści ze stosowania terapii.

Dostępność do terapii w warunkach polskich jest ograniczona, m.in. ze względu na konieczność podawania leku w postaci wlewu dożylnego, co wymaga zaangażowania opieki ambulatoryjnej.

⁶ EMA, Eli Lilly and Company Limited antibody combination (bamlanivimab / etesevimab - COVID19 - Article-5(3) procedure: Conditions of use, conditions for distribution and patients targeted and conditions for safety monitoring https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/eli-lilly-company-limited-antibody-combination-bamlanivimab/etesevimab-covid19-article-53-procedure-conditions-use-conditions-distribution-patients-targeted_en.pdf

⁷ zgodnie z WHO >65r.ż.

2.3. REGN-COV2 (kasirivimab + imdevimab) /w rewizji – brak aktywności neutralizacyjnej wobec wariantu Omikron/

Zalecenie (Konsensus Ekspertów)

Zasadnym jest odroczenie wydania ostatecznego zalecenia do czasu ukazania się publikacji w recenzowanym czasopiśmie. Terapia może przynosić korzyści w wyodrębnionych grupach chorych:

- ambulatoryjnych o wysokim ryzyku ciężkiego przebiegu COVID-19 (przydatność ogranicza dostępność i konieczność podania we wlewie dożylnym),
- hospitalizowanych we wczesnej fazie choroby.

Uzasadnienie:

Zalecenie zostało sformułowane w oparciu o analizę dostępnych publikacji naukowych, przeprowadzoną w ramach **Przeglądu doniesień naukowych dla REGN-COV2 (kasirivimab i imdevimab) w leczeniu COVID-19**¹⁰, opublikowanego na stronie AOTMiT:

<https://www.aotm.gov.pl/media/2021/06/REGN-COV2-w-COVID-19-Rapid-review-wersja-1.2-22-czerwca-2021-r..pdf>

Pacjenci ambulatoryjni

REGN-COV2 łagodzi objawy choroby u pacjentów ambulatoryjnych z łagodnym/umiarkowanym przebiegiem COVID-19, ale brak jest danych potwierdzających ich wpływ na śmiertelność. Zalecenie oparte jest na wynikach RCT COV-2067 (Weinreich 2021, Weinreich 2020, dane udostępnione w raporcie EMA) oraz badaniu obserwacyjnym Webb 2021.

W badaniu COV-2067 (Weinreich 2021 – pre-print) nie wykazano korzyści w zakresie śmiertelności, jednak odnotowano zmniejszenie częstości hospitalizacji oraz skrócenie czasu do ustąpienia objawów (o 4 dni). Aktualnie brak publikacji w recenzowanym czasopiśmie, co stanowi istotne ograniczenie.

Zgodnie z kryteriami określonymi w dokumencie EMA⁸, czynniki ryzyka progresji do ciężkiej postaci COVID-19 obejmują m.in.:

- podeszły wiek⁹,
- otyłość (BMI >30),
- choroby sercowo–naczyniową (w tym nadciśnienie),
- przewlekłe choroby płuc,
- cukrzyca typu 1 lub 2,
- przewlekłe choroby nerek (w tym wymagające dializoterapii),
- przewlekłe choroby wątroby,
- leczenie immunosupresyjne.

Zasadnym wydaje się wyodrębnienie grup pacjentów szczególnego ryzyka (tj. przewlekłe dializowani; po transplantacji narządów), jednak aktualnie nie ma danych pozwalających na wnioskowanie, która subpopulacja może odnieść największe korzyści ze stosowania REGN-COV2.

Dostępność do terapii w warunkach polskich jest ograniczona, m.in. ze względu na konieczność podawania leku w postaci wlewu dożylnego, co wymaga zaangażowania opieki ambulatoryjnej.

Pacjenci hospitalizowani

⁸ EMA, Sotrovimab (also known as VIR-7831 and GSK4182136) - COVID19 - Article-5(3) procedure: Conditions of use, conditions for distribution and patients targeted and conditions for safety monitoring https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/regn-cov2-antibody-combination-casirivimab/imdevimab-covid19-article-53-procedure-conditions-use-conditions-distribution-patients-targeted_en.pdf

⁹ *zgodnie z WHO >65r.ż.

Wyniki badania RECOVERY (Horby 2021 – *pre-print*) przeprowadzonego z udziałem pacjentów hospitalizowanych wskazują, że największe korzyści w zakresie zmniejszenia 28-dniowej śmiertelności odnoszą pacjenci we wczesnej fazie choroby.

Mając na względzie status publikacji Horby 2021 (*pre-print*) nie jest możliwe jednoznaczne wnioskowanie o skuteczności REGN-COV2 w leczeniu hospitalizowanych pacjentów z COVID-19, do czasu opublikowania wyników w recenzowanym czasopiśmie naukowym.

2.4. Regdanwimab /w rewizji – brak aktywności neutralizacyjnej wobec wariantu Omikron/

Zalecenie (Konsensus Ekspertów)

Zasadnym jest odroczenie wydania ostatecznego zalecenia do czasu ukazania się publikacji w recenzowanym czasopiśmie. Terapia może przynosić korzyści w wyodrębnionych grupach ambulatoryjnych pacjentów wysokiego ryzyka ciężkiego przebiegu COVID 19, ale jej przydatność ogranicza dostępność i konieczność podania we wlewie dożylnym.

Uzasadnienie:

Zalecenie zostało sformułowane w oparciu o analizę dostępnych publikacji naukowych, przeprowadzoną w **ramach Przeglądu doniesień naukowych dla regdanwimabu (CT-P59) w leczeniu COVID-19¹¹**, opublikowanego na stronie AOTMiT:

<https://www.aotm.gov.pl/media/2021/04/Regdanwimab-w-COVID-19-%E2%80%93-Rapid-Review-wersja-1.0-6-kwietnia-2021-r..pdf>

Regdanwimab łagodzi objawy choroby u pacjentów ambulatoryjnych z łagodnym/umiarkowanym przebiegiem COVID-19, ale brak jest danych potwierdzających wpływ na śmiertelność. Zalecenie oparte jest jednak na RCT Eom 2021 (*pre-print*).

W badaniu z randomizacją Eom 2021 nie odnotowano przypadków zgonu w żadnym z ramion, wykazano natomiast możliwość szybszego wyzdrowienia.

Zgodnie z kryteriami określonymi w dokumencie EMA¹⁰, czynniki ryzyka progresji do ciężkiej postaci COVID-19 obejmują m.in.:

- podeszły wiek¹¹,
- otyłość (BMI >30),
- choroby sercowo–naczyniową (w tym nadciśnienie),
- przewlekłe choroby płuc,
- cukrzyca typu 1 lub 2,
- przewlekłe choroby nerek (w tym wymagające dializoterapii),
- przewlekłe choroby wątroby,
- leczenie immunosupresyjne.

Zasadnym wydaje się wyodrębnienie grup pacjentów szczególnego ryzyka (tj. przewlekłe dializowani; po transplantacji narządów), jednak aktualnie nie ma danych pozwalających na wnioskowanie, która subpopulacja może odnieść największe korzyści ze stosowania regdanwimabu.

Dostępność do terapii w warunkach polskich jest ograniczona, m.in. ze względu na konieczność podawania leku w postaci wlewu dożylnego, co wymaga zaangażowania opieki ambulatoryjnej.

¹⁰ EMA, Celltrion use of regdanwimab for the treatment of COVID-19 - Article-5(3) procedure: Conditions of use, conditions for distribution and patients Targeted and conditions for safety monitoring addressed to Member States https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/celltrion-use-regdanwimab-treatment-covid-19-article-53-procedure-conditions-use-conditions_en.pdf

¹¹ zgodnie z WHO >65r.ż.

2.5. Lenzilumab /w rewizji/

Zalecenie (Konsensus Ekspertów)

Zasadnym jest odroczenie wydania ostatecznego zalecenia do czasu ukazania się publikacji w recenzowanym czasopiśmie. Terapia może przynosić korzyści w wyodrębnionych grupach hospitalizowanych chorych na COVID-19.

Uzasadnienie:

Zalecenie zostało sformułowane w oparciu o analizę dostępnych publikacji naukowych, przeprowadzoną w **ramach Przeglądu doniesień naukowych dla lenzilumabu w leczeniu COVID-19**¹², opublikowanego na stronie AOTMiT:

<https://www.aotm.gov.pl/media/2021/06/Lenzilumab-w-COVID-19-Rapid-Review-wersja-1.0-11-czerwca-2021-r..pdf>

Wyniki badania LIVE-AIR (Temesgen 2021 – *pre-print*) wskazują, iż subpopulacją pacjentów odnoszącą największe korzyści wydaje się być grupa pacjentów z CRP<150 mg/L oraz poniżej 85 r.ż., w której odnotowano największe zmniejszenie śmiertelności, jak również korzyści w zakresie przeżycia wolnego od wentylacji mechanicznej oraz skrócenia czasu do wyzdrowienia. Ponadto, w ramach przeżycia wolnego od wentylacji wykazano, iż większe korzyści odnieśli pacjenci hospitalizowani maksymalnie 2 dni przed włączeniem do badania.

Zasadnym wydaje się wyodrębnienie grupy pacjentów, mogącej odnieść największe korzyści ze stosowania lenzilumabu – zgodnie z badaniem LIVE-AIR mogą to być pacjenci z CRP<150 mg/L oraz poniżej 85 r.ż., zwłaszcza hospitalizowani maksymalnie 2 dni.

Brak publikacji w recenzowanym czasopiśmie ogranicza możliwość wnioskowania.

2.6. Sotrowimab /w rewizji/

Zalecenie (Konsensus Ekspertów)

Zasadnym jest odroczenie wydania ostatecznego zalecenia do czasu ukazania się publikacji w recenzowanym czasopiśmie. Terapia może przynosić korzyści w wyodrębnionych grupach ambulatoryjnych pacjentów wysokiego ryzyka ciężkiego przebiegu COVID 19, ale jej przydatność ogranicza dostępność i konieczność podania we wlewie dożylnym.

Uzasadnienie:

Zalecenie zostało sformułowane w oparciu o analizę dostępnych publikacji naukowych, przeprowadzoną w **ramach Przeglądu doniesień naukowych dla sotrowimabu (VIR-7831) w leczeniu COVID-19**¹³, opublikowanego na stronie AOTMiT:

<https://www.aotm.gov.pl/media/2021/06/Sotrowimab-w-COVID-19-Rapid-Review-wersja-1.0-11-czerwca-2021-r..pdf>

Sotrowimab łagodzi objawy choroby u pacjentów ambulatoryjnych z łagodnym/umiarkowanym przebiegiem COVID-19, ale brak jest danych potwierdzających jego wpływ na śmiertelność. Zalecenie oparte jest na wynikach RCT COMET-ICE (Gupta 2021 – *pre-print*).

W badaniu COMET-ICE nie wykazano korzyści w zakresie śmiertelności, odnotowano jednak zmniejszenie częstości hospitalizacji oraz częstości progresji do ciężkiej/krytycznej postaci COVID-19. Aktualnie brak publikacji w recenzowanym czasopiśmie, co stanowi istotne ograniczenie.

Zgodnie z kryteriami określonymi w dokumencie EMA¹², czynniki ryzyka progresji do ciężkiej postaci COVID-19 obejmują m.in.:

- podeszły wiek¹³,
- otyłość (BMI >30),
- choroby sercowo–naczyniową (w tym nadciśnienie),
- przewlekłe choroby płuc,
- cukrzyca typu 1 lub 2,
- przewlekłe choroby nerek (w tym wymagające dializoterapii),
- przewlekłe choroby wątroby,
- leczenie immunosupresyjne.

Zasadnym wydaje się wyodrębnienie grup pacjentów szczególnego ryzyka (tj. przewlekłe dializowani; po transplantacji narządów), jednak aktualnie nie ma danych pozwalających na wnioskowanie, która subpopulacja może odnieść największe korzyści ze stosowania sotrowimabu.

Dostępność do terapii w warunkach polskich jest ograniczona, m.in. ze względu na konieczność podawania leku w postaci wlewu dożylnego, co wymaga zaangażowania opieki ambulatoryjnej.

3. Osoczo pochodne i krwiopochodne produkty lecznicze

3.1. Osocze ozdrowieńców /w rewizji/

Zalecenie (Konsensus Ekspertów)

Wobec niepotwierdzenia skuteczności interwencji w większości badań z randomizacją i ich metaanalizach, nie zaleca się rutynowego stosowania osocza ozdrowieńców u chorych hospitalizowanych z COVID-19.

Uzasadnienie:

Zalecenie zostało sformułowane w oparciu o analizę dostępnych publikacji naukowych, przeprowadzoną w ramach **Przeglądu doniesień naukowych dla osocza ozdrowieńców, stosowanego w leczeniu COVID-19**¹⁴, opublikowanego na stronie AOTMiT:

<https://www.aotm.gov.pl/media/2021/05/Osocze-ozdrowiencow-w-COVID-19-Rapid-Review-wersja-1.2-27-maja-2021-r..pdf>

Badania obserwacyjne (ah Yoon 2021, Abolghasemi 2020, Alsharidah 2020, Salazar E 2021, Hegerova 2020, Liu 2020) oraz opinie ekspertów klinicznych, sugerowały możliwość korzystnego efektu podawania osocza ozdrowieńców we wczesnej fazie wirerii, w szczególności u chorych z wysokim ryzykiem ciężkiego przebiegu choroby bądź obniżoną odpornością. Badania te sugerowały, iż terapia ta może mieć znaczenie w pierwszych trzech dniach choroby.

Wyniki próby klinicznej z randomizacją Libster 2020 potwierdziły tę linię wnioskowania, gdyż wykazały znamienne skuteczną skuteczność terapii osoczem, podanym do 72 h od początku objawów, względem placebo, w odniesieniu do punktu końcowego jakim było wystąpienie ciężkiej choroby układu oddechowego: 16% vs 31%; RR=0,52 (95% CI: 0,29; 0,94).

Jednak w wynikach największego RCT (platforma badawcza RECOVERY) nie odnotowano znamiennej niższej śmiertelności w 28. Dniu choroby u pacjentów otrzymujących osocze, w stosunku do grupy kontrolnej, nie otrzymującej osocza. Wykonano analizę podgrup w zależności od czasu podania osocza.

¹² EMA, Sotrovimab (also known as VIR-7831 and GSK4182136) - COVID19 - Article-5(3) procedure: Conditions of use, conditions for distribution and patients targeted and conditions for safety monitoring, https://www.ema.europa.eu/documents/referral/sotrovimab-also-known-vir-7831-gsk4182136-covid19-article-53-procedure-conditions-use-conditions_en.pdf

¹³ zgodnie z WHO >65r.ż.

W grupie, która otrzymała osocze (wysokie miano przeciwciał) w okresie do 4 dnia choroby włącznie, śmiertelność była nieznamienne niższa niż w grupie kontrolnej, nieotrzymującej osocza: 268/933 (29%) vs 306/975 (31%); RR=0,91 (95% CI: 0,77; 1,07).

3.2. Immunoglobuliny nieswoiste

Zalecenie (Konsensus Ekspertów)

Nie zaleca się rutynowego stosowania immunoglobulin nieswoistych u pacjentów z COVID-19, ograniczając ich użycie do medycznego eksperymentu leczniczego.

Uzasadnienie:

Zalecenie zostało sformułowane w oparciu o analizę dostępnych publikacji naukowych, przeprowadzoną w ramach **Przeglądu doniesień naukowych dla preparatów wytwarzanych z osocza ludzkiego (immunoglobulin) w leczeniu COVID-19¹⁵**, opublikowanego na stronie AOTMiT:

<https://www.aotm.gov.pl/media/2021/04/Przegląd-Produkty-z-osocza-ludzkiego-immunoglobuliny-Rapid-Review-wersja-1.0-22-kwietnia-2021-r..pdf>

Jakość dostępnych badań eksperymentalnych z randomizacją (Sakoulas 2020, Tabarasi 2020, Raman 2021, Gharebaghi 2020) jest zróżnicowana. Jednym z głównych ograniczeń jest niska liczebność badanych grup (od 16 do 50 pacjentów w grupie). Występowały różnice w odniesieniu do:

- stanu pacjentów włączanych do badań (od umiarkowanie ciężkiego do ciężkiego) oraz
- stosowanego leczenia dodatkowego, w grupach badanych jak i kontrolnych,
- ocenianych punktów końcowych.

W 2 badaniach analizowano wpływ immunoglobulin na ryzyko zgonu - wyniki nie są spójne. W badaniu Gharebaghi 2020 obserwowano statystycznie znamienne zmniejszenie śmiertelności w grupie badanej, natomiast w badaniu Tabarasi 2020 nie uzyskano znamienych statystycznie różnic.

Wyniki badań sugerują możliwą korzyść w zakresie skrócenia czasu hospitalizacji (Sakoulas 2020, Tabarasi 2020, Raman 2021), skrócenia czasu pobytu na OIT (Sakoulas 2020), skrócenia czasu wentylacji mechanicznej (Raman 2021) oraz redukcji częstości stosowania wentylacji mechanicznej (Sakoulas 2020). Należy jednak podkreślić, że wyniki obarczone są dużą niepewnością.

3.3. Macierzyste komórki mezenchymalne

Zalecenie (Konsensus Ekspertów)

Nie zaleca się rutynowego stosowania mezenchymalnych komórek macierzystych u pacjentów z COVID-19, ograniczając ich użycie do eksperymentu medycznego.

Uzasadnienie:

Zalecenie zostało sformułowane w oparciu o analizę dostępnych publikacji naukowych, przeprowadzoną w ramach **Przeglądu doniesień naukowych dla macierzystych komórek mezenchymalnych (ang. mesenchymal stem cells, MSC) w leczeniu pacjentów z ciężkim przebiegiem choroby COVID-19¹⁶**, opublikowanego na stronie AOTMiT:

<https://www.aotm.gov.pl/media/2021/05/Macierzyste-komorki-mezenchymalne-w-COVID-19-%E2%80%93-Rapid-Review-wersja-1.0-27-kwietnia-2021-r..pdf>

Jakość dostępnych badań eksperymentalnych z randomizacją (Lanzoni 2020, Shi 2021, Shu 2020) jest zróżnicowana. Jednym z głównych ograniczeń jest niska liczebność badanych grup (od 24 pacjentów w badaniu Lanzoni 2020 do 101 pacjentów w badaniu Shi 2021). Odnotowano różnice w odniesieniu do:

- stanu wyjściowego pacjentów włączanych do badań (od umiarkowanego do krytycznego),
- schematu podawania mezenchymalnych komórek macierzystych,

- ocenianych punktów końcowych,
- stosowanego leczenia dodatkowego w grupach badanych i kontrolnych.

W 2 RCTs oraz w badaniu nierandomizowanym Xu 2021 analizowano wpływ mezenchymalnych komórek macierzystych na przeżycie – wyniki nie są spójne. W badaniu Lanzoni 2020 obserwowano statystycznie znamienne różnice w zakresie przeżycia na korzyść grupy badanej, przy czym należy zwrócić uwagę na wysoką niepewność wyników, związaną przede wszystkim z niską liczebnością badanej próby (N=24 pacjentów). W nierandomizowanym badaniu Xu 2021 istotność statystyczną odnotowano w podgrupie pacjentów w stanie krytycznym, obejmującej zaledwie 10 pacjentów. W badaniu Shu 2020 nie uzyskano natomiast znamienych statystycznie różnic w śmiertelności.

Wyniki RCT sugerują możliwą korzyść w zakresie czasu do: poprawy klinicznej (Shu 2020), wyzdrowienia (Lanzoni 2020), poprawy w zakresie zmian w obrazie TK (Shu 2020, Shi 2021), zmniejszenia markerów stanu zapalnego (Lanzoni 2020) – wyniki obarczone są dużą niepewnością. W większości badań nie stwierdzono znamienych różnic pomiędzy ramionami badań w zakresie bezpieczeństwa, wyjątek stanowiło badanie Lanzoni 2020, w którym przeżycie wolne od SAE było wyższe w grupie leczonej UCMSC.

4. Leki przeciwdrobnoustrojowe, przeciwmalaryczne, przeciw pasożytnicze, antybiotyki

4.1. Chlorochina / hydroksychlorochina

Zalecenie (Konsensus Ekspertów)

Nie zaleca się stosowania chlorochiny i hydroksychlorochiny zarówno w profilaktyce poekspozycyjnej, jak i leczeniu COVID-19.

Uzasadnienie:

Brak jest naukowych dowodów na skuteczność chlorochiny i hydroksychlorochiny, a niektóre badania wskazują na ich szkodliwe działanie.

Zalecenie zostało sformułowane w oparciu o analizę dostępnych publikacji naukowych, przeprowadzoną w ramach **Przeglądu doniesień naukowych dla hydroksychlorochiny i chlorochiny stosowanych w leczeniu COVID-19**¹⁷, opublikowanego na stronie AOTMiT:

https://www.aotm.gov.pl/media/2020/11/AOTMiT_COVID_19_Przegląd_HCQ_CQ_v1.0_14.10.2020.pdf.

Wyniki niektórych badań zwracają uwagę na potencjalnie szkodliwe działanie tych leków (głównie kardiologiczne).

4.2. Iwermektyna

Zalecenie (Konsensus Ekspertów)

Nie zaleca się rutynowego stosowania iwermektyny w leczeniu COVID-19; ograniczając jej użycie do eksperymentu badawczego.

Uzasadnienie:

Zalecenie zostało sformułowane w oparciu o analizę dostępnych publikacji naukowych, przeprowadzoną w ramach **Przeglądu doniesień naukowych dla iwermektyny w leczeniu oraz profilaktyce COVID-19**¹⁸, opublikowanego na stronie AOTMiT:

<https://www.aotm.gov.pl/media/2021/05/Iwermektyna-w-COVID-19-Rapid-Review-aktualizacja-wersja-1.1-21-maja-2021-r..pdf>

Iwermektyna to lek przeciwpasożytniczy, który hamuje replikację wielu wirusów w tym SARS-CoV-2 *in vitro*. Iwermektyna może interferować z lekami hamującymi cytochrom CYP3A4, a w dużych stężeniach może być neurotoksyczna.

Dowody naukowe na skuteczność iwermektyny są w większości niskiej jakości, nie są przekonujące i nie pozwalają na ostateczne wnioskowanie. Poprawnie przeprowadzona praca Lopez-Medina 2021 (pacjenci z łagodnym przebiegiem COVID-19) nie wykazuje przewagi iwermektyny nad placebo. Liczba zgonów w obu ramionach była bardzo mała i nie pozwala na ocenę wpływu iwermektyny na śmiertelność.

Aktualnie dla iwermektyny w leczeniu COVID-19 w Europie i Ameryce Północnej toczą się duże badania kliniczne z randomizacją (COVIDOUT, IVER-303, PRINCIPLE), których wyniki mogą dostarczyć wiarygodnych danych umożliwiających ponowną analizę jej efektywności w COVID-19.

4.3. Antybiotyki

Zalecenie (Konsensus Ekspertów)

Nie zaleca się rutynowego stosowania antybiotyków w COVID-19 u pacjentów bez nadkażenia bakteryjnego.

Uzasadnienie:

Zalecenie zostało sformułowane w oparciu o analizę dostępnych dowodów naukowych, przeprowadzoną w ramach **Przeglądu doniesień naukowych dla antybiotyków stosowanych w leczeniu COVID-19**¹⁹, opublikowanego na stronie AOTMiT:

<https://www.aotm.gov.pl/media/2021/06/Antybiotyki-w-COVID-19-Rapid-Review-wersja-1.0-15-czerwca-2021-r..pdf>

Antybiotyki nie wykazują działania przeciwko SARS-CoV-2.

Dostępne badania nie wskazują na korzyści ze stosowania antybiotyków w COVID-19 u pacjentów bez zakażenia bakteryjnego. Niepotrzebne stosowanie antybiotyków naraża na wystąpienie infekcji grzybiczych.

Antybiotyki stosuje się w powikłaniach bakteryjnych, jeśli takowe wystąpią w przebiegu COVID-19.

Wyniki badania RECOVERY – największej próby klinicznej z randomizacją (7764 pacjentów) – nie wykazały korzyści ze stosowania azytromycyny u hospitalizowanych pacjentów z COVID-19, zarówno w zakresie redukcji śmiertelności, jak i otrzymania wsparcia oddechowego.

Nie odnotowano również istotnych statystycznie różnic dla porównania azytromycyna + opieka standardowa vs opieka standardowa w zakresie redukcji śmiertelności (ATOMIC2), hospitalizacji lub zgonu (PRINCIPLE, ATOMIC2), wyzdrowienia (PRINCIPLE).

5. Leki przeciwzapalne

5.1. Glikokortykosteroidy (GKS)

5.1.1. Glikokortykosteroidy systemowe

Zalecenie (Konsensus Ekspertów)

A. Zaleca się stosowanie deksametazonu, w dawce 6 mg/dobę, dożylnie lub doustnie przez 7-10 dni, u pacjentów, którzy wymagają tlenoterapii lub sztucznej wentylacji (z saturacją krwi <93%, przy oddychaniu powietrzem atmosferycznym).

Zalecenie (Konsensus Ekspertów)

B. Nie zaleca się stosowania GKS, podawanych systemowo, u pacjentów z łagodną postacią COVID-19 i w ciągu pierwszych 5-7 dni choroby, czyli w okresie aktywnego namnażania wirusa w drogach oddechowych, ze względu na ryzyko nasilenia replikacji i rozprzestrzeniania wirusa w organizmie.

Uzasadnienie:

Zalecenie zostało sformułowane w oparciu o analizę dostępnych publikacji naukowych, przeprowadzoną w ramach **Przeglądu doniesień naukowych dla glikokortykosteroidów stosowanych w leczeniu COVID-19²⁰**, opublikowanego na stronie AOTMiT:

<https://www.aotm.gov.pl/media/2021/06/Kortykosteroidy-w-COVID-19-Rapid-Review-wersja-1.2-10-czerwca-2021-r..pdf>

Wyniki badania RECOVERY (6425 pacjentów) stanowią najlepszą dostępną przesłankę do stosowania deksametazonu (w dawce 6mg/dobę, dożylnie lub doustnie) w wyżej podanych wskazaniach. Należy podkreślić, że brak jest dostatecznych dowodów naukowych na skuteczność deksametazonu w dawkach odmiennych od stosowanych w badaniu RECOVERY. Odnotowano istotne statystycznie różnice w zakresie 28-dniowej śmiertelności na korzyść deksametazonu w populacji pacjentów wymagających:

- tlenoterapii: 23,3% (298/1 279) vs 26,2% (682/2604); RR=0,82 (95%CI: 0,72; 0,94), NNT=30
- wentylacji mechanicznej: 29,3% (95/324) vs 41,4% (283/683); RR=0,64 (95%CI: 0,51; 0,81), NNT=9.

Biorąc pod uwagę wyniki badań z randomizacją o niższej wiarygodności, można rozważyć podanie metyloprednizolonu (wg Edalatifard 2020, w dawce 250 mg/d przez 3 dni; wg MetCOVID w dawce 2x0,5 mg/kg/d przez 5 dni).

Skuteczność kliniczną metyloprednizolonu w COVID-19 oceniono w 5 RCTs. Korzyść kliniczną w zakresie redukcji śmiertelności wykazano w 2 próbach klinicznych:

- Edalatifard 2020 – 62 pacjentów z ciężkim przebiegiem choroby z SpO₂<90%, dawka 250mg/dobę i.v. przez 3 dni (dawka GKS orientacyjnie ok. 8x większa niż w badaniu RECOVERY, ale do badania kwalifikowano pacjentów w cięższym stanie niż w RECOVERY): 5,9% (2/34) vs 42,9% (12/28); RR=0,14 (95%CI: 0,03; 0,56), NNT=3.
- MetCOVID (Jeronimo 2020) – 416 pacjentów, dawka 2x0,5 mg/kg/d przez 5 dni - korzyści w zakresie 28-dniowej śmiertelności odnotowano w subpopulacji pacjentów w wieku >60 lat (analiza *post hoc*): HR=0,63 (95%CI: 0,41; 0,98).

5.1.2. Budezonid wziewny

Zalecenie (Konsensus Ekspertów)

- A. U wszystkich pacjentów ambulatoryjnych ≥ 65 r.ż. oraz ≥ 50 r.ż. z chorobami współtowarzyszącymi, u których wystąpiły objawy COVID-19, zaleca się wczesne włączenie wziewnego budezonidu w dawce 800 mcg 2 razy dziennie.
- B. Podawanie leku można rozważyć u wszystkich ambulatoryjnych chorych >18 r.ż. z objawami COVID-19.

Komentarz:

Pacjenci powinni być niezależnie monitorowani pod kątem saturacji oraz stanu ogólnego, a w razie pogorszenia stanu zdrowia powinni zostać skierowani do szpitala.

U pacjentów, którzy przed zachorowaniem na COVID-19 stosowali wziewne glikokortykosteroidy, należy to leczenie utrzymać.

Uzasadnienie:

Zalecenie zostało sformułowane w oparciu o analizę dostępnych publikacji naukowych, przeprowadzoną w ramach **Przeglądu doniesień naukowych dla glikokortykosteroidów (GKS) wziewnych w leczeniu COVID-19**²¹, opublikowanego na stronie AOTMiT:

<https://www.aotm.gov.pl/media/2021/04/Wziewne-glikokortykosteroidy-w-COVID-19-Rapid-Review-wersja-1.0-27-kwietnia-2021-r..pdf>

W dwóch badaniach z randomizacją wykazano korzyści wynikające ze stosowania wziewnego budezonidu u pacjentów z objawowym COVID-19, niewymagających hospitalizacji.

W badaniu 2 fazy STOIC (Ramakrishnan 2021), obejmującym dorosłych pacjentów z objawową postacią COVID-19, niewymagających hospitalizacji, wykazano redukcję częstości hospitalizacji lub wizyt ratunkowych oraz skrócenie czasu do wyzdrowienia.

Wyniki badania 3 fazy PRINCIPLE (Yu 2021), przeprowadzonego z udziałem pacjentów ≥ 65 r.ż. lub ≥ 50 r.ż. z chorobami współtowarzyszącymi, wykazały wzrost częstości wyzdowień oraz skrócenie czasu do wyzdrowienia (o 3 dni).

Budezonid w inhalatorach jest łatwo dostępny, jako lek oryginalny oraz w postaci leków generycznych. W związku powyższym powinien być stosowany przez lekarzy opieki podstawowej i lecznictwa ambulatoryjnego u pacjentów z COVID-19.

5.2. Leki przeciwcytokinowe

5.2.1. Tocilizumab

Zalecenie (Konsensus Ekspertów)¹⁴

Zaleca się stosowanie tocilizumabu u hospitalizowanych pacjentów z COVID-19, z hipoksją i znacznym nasileniem stanu zapalnego, o ile nie jest on związany z nadkażeniem bakteryjnym.

Tocilizumab podaje się jednorazowo, dożylnie, 800 mg jeśli masa ciała >90 kg; 600 mg jeśli >65 kg i ≤ 90 kg; 400 mg jeśli >40 i ≤ 65 kg i 8 mg/kg m.c. jeśli ≤ 40 kg. Druga dawka może być podana 8-24 h później, jeśli stan pacjenta się nie poprawił.

Kryteria kwalifikacji chorych:

Wyniki randomizowanego badania klinicznego RECOVERY wskazują na zasadność stosowania tocilizumabu, w połączeniu z deksametazonem, u hospitalizowanych pacjentów z $SpO_2 < 92\%$ i stężeniem CRP ≥ 75 mg/L. U chorych wentylowanych mechanicznie leczenie tocilizumabem należy rozpoczynać możliwie wcześnie, nie później niż w 1. dobie od wdrożenia wspomaganego oddechu.

Według polskiej bazy SARSTer, największą korzyść ze stosowania tocilizumabu uzyskują pacjenci z $SpO_2 \leq 90\%$ i stężeniem IL-6 > 100 pg/mL.

Uzasadnienie:

Zalecenie zostało sformułowane w oparciu o analizę dostępnych publikacji naukowych, przeprowadzoną w ramach **Przeglądu doniesień naukowych dla tocilizumabu stosowanego w leczeniu COVID-19**²², opublikowanego na stronie AOTMiT:

<https://www.aotm.gov.pl/media/2022/03/Tocilizumab-w-COVID-19-Aktualizacja-wersja-1.3-3-lutego-2022-r..pdf>

https://www.aotm.gov.pl/media/2021/09/Tocilizumab-w-COVID_19-Rapid-review-wersja-1.2-10-wrzesnia-2021-r..pdf

¹⁴ Zalecenie przyjęte głosami 7 Ekspertów spośród 7 uprawnionych do głosowania, zgodnie z metodyką aktualizacji Zaleceń

W dużym badaniu z randomizacją RECOVERY, do którego kwalifikowano pacjentów z saturacją <92% i stężeniem CRP ≥ 75 mg/L i randomizowano chorych do podania pojedynczej dożylniej dawki 400-800 mg tocilizumabu (w zależności od masy ciała), która mogła być powtórzona 12-24 godz. później lub do grupy nieotrzymującej tego leczenia. U 82% pacjentów stosowano jednocześnie deksametazon. Po 28 dniach wśród leczonych tocilizumabem zmarło 621 spośród 2022 leczonych (31%), natomiast w grupie kontrolnej 729 osoby z 2094 (35%) (RR= 0,85, 95% CI: 0,76; 0,94).

Analogiczne wyniki uzyskano w badaniu z randomizacją REMAP-CAP, w którym u pacjentów krytycznie chorych (mediana CRP i D-dimeru wyniosła odpowiednio 132 mg/L i 946 ng/mL w gr. badanej oraz 129 mg/L i 1010 ng/mL w gr. kontrolnej), leżących na Oddziale Intensywnej Terapii z powodu niewydolności oddechowej lub krążeniowej, zgon w czasie hospitalizacji wystąpił u 317 spośród 943 (34%) leczonych tocilizumabem i 150 z 406 (37%) w grupie kontrolnej. Skorygowany współczynnik OR (1,42, 95% CI: 1,05; 1,93) wskazuje na 42% wzrost przeżycia szpitalnego w grupie otrzymującej tocilizumab, w porównaniu do grupy kontrolnej.

Skuteczność tocilizumabu, w podgrupie pacjentów o podwyższonym CRP >150 mg/L potwierdziło też mniejsze badanie CORIMUNO-TOC. Podczas 90 dniowej obserwacji zgon wystąpił u 2 spośród 22 (9%) leczonych tocilizumabem i 8 spośród 23 (35%) pacjentów z grupy kontrolnej (skorygowany HR= 0,18, 95% CI: 0,04; 0,89).

Badanie TOCIBRAS zwraca uwagę na ryzyko szkodliwego działania tocilizumabu i zwiększenia śmiertelności z 3 do 17%. Było to badanie randomizowane, ale obejmowało zaledwie 65 chorych otrzymujących tocilizumab, którzy byli wyjściowo w gorszym stanie niż grupa kontrolna. Tocilizumab hamuje reakcje immunologiczne i może sprzyjać nadkażeniu bakteryjnemu.

Pozostałe odnalezione badania RCT, charakteryzowały się małą liczebnością grup, nie uwzględniały stężenia CRP, jako kryterium włączenia do badania lub wyodrębnienia subpopulacji w analizie wyników. Uzyskane w nich wyniki nie wykazały znamienych statystycznie różnic, w zakresie redukcji ryzyka zgonu, między grupą pacjentów otrzymujących tocilizumab, a grupą objętą wyłącznie opieką standardową.

Wyniki retrospektywnej analizy pacjentów leczonych na COVID-19 w 30 ośrodkach w Polsce (badanie SARSTer) wskazują, że największą korzyść ze stosowania tocilizumabu mogą odnieść chorzy ze stężeniem interleukiny 6 >100 pg/ml i saturacją $\leq 90\%$. W grupie lezonej tocilizumabem odnotowano śmiertelność 10,8% (4/37 pacjentów), natomiast w grupie kontrolnej zmarło 12 spośród 24 chorych leku (50%). Tocilizumab stosowano w dawce 8 mg/kg (maksymalnie 800 mg). W przypadku braku poprawy, można było rozważyć zastosowanie drugiej dawki po 8-24 godzinach.

Wyniki analizy w podgrupach, ze względów metodologicznych, nie stanowią dowodu, pozwalają natomiast postawić hipotezę, że stężenie IL-6 może być lepszym parametrem niż CRP dla wskazania populacji do leczenia tocilizumabem. Za powyższym przemawia również mechanizm działania tocilizumabu, który, będąc przeciwciałem receptora interleukiny 6, hamuje uwalnianie cytokiny prozapalnej. CRP również bierze udział w odpowiedzi immunologicznej, ale nie ma silnej korelacji między stężeniem IL-6 i CRP.

W populacji badania SARSTer (baza danych na dzień 4.03.2021), wśród pacjentów leczonych z powodu COVID-19 17,8% miało CRP>75 i saturację <90%, natomiast 10% miało IL-6 >100 i saturację <90%.

Zastosowanie tocilizumabu u pacjentów z SpO₂ $\leq 90\%$ i stężeniem IL-6 ≥ 100 pg/mL wiąże się z potencjalnie wyższą korzyścią zdrowotną, ale przy równoczesnej większej niepewności wnioskowania. Rekomendacja opiera się na dowodach naukowych niższej wiarygodności (badanie obserwacyjne SARSTer z udziałem populacji polskiej) oraz doświadczeniach klinicznych Ekspertów Panelu. Należy podkreślić, że kwalifikacja chorych do leczenia z wykorzystaniem progu IL-6 stwarza potencjalne ryzyko pozbawienia terapii chorych mogących odnieść istotne korzyści z jej stosowania.

5.2.2. Anakinra

Zalecenie (Konsensus Ekspertów)¹⁵

Nie zaleca się rutynowego stosowania anakinry u pacjentów z COVID-19. Stosowanie anakinry można rozważyć u pacjentów z ciężkim zapaleniem płuc w przebiegu COVID-19, ze stężeniem receptora urokinazowego aktywatora plazminogenu (suPAR) ≥ 6 ng/ml w osoczu.

Uzasadnienie:

Zalecenie zostało sformułowane w oparciu o analizę dostępnych publikacji naukowych, przeprowadzoną w ramach **Przeglądu doniesień naukowych dla anakinry stosowanej w leczeniu COVID-19**²³, opublikowanego na stronie AOTMiT:

<https://www.aotm.gov.pl/media/2022/03/Anakinra-w-COVID-19-Aktualizacja-wersja-1.3-10-lutego-2022-r..pdf>

<https://www.aotm.gov.pl/media/2021/09/Anakinra-w-COVID-19-Rapid-review-wersja-1.2-15-wrzesnia-2021-r..pdf>

Badania REMAP-CAP i COV-AID (pacjenci z ciężkim i krytycznym COVID-19) oraz CORIMUNO-ANA-1 (pacjenci z łagodnym i umiarkowanym COVID-19) nie dostarczają wystarczających dowodów dla korzystnego efektu stosowania anakinry.

Wyniki próby klinicznej z randomizacją SAVE-MORE (Kyriazopoulou 2021), obejmujące pacjentów z wysokim stężeniem suPAR w osoczu (≥ 6 ng/ml) wskazują, że terapia anakinrą u pacjentów z ciężkim zapaleniem płuc w przebiegu COVID-19, wiąże się z ok. 50% redukcją ryzyka zgonu w 28-dniowym okresie obserwacji, w porównaniu do placebo. Stosowanie anakinry może również przynosić korzyści w zakresie skrócenia czasu hospitalizacji i czasu pobytu na OIT, poprawy stanu klinicznego i zapobiegania progresji do niewydolności oddechowej.

5.2.3. Sarilumab

Zalecenie (Konsensus Ekspertów)

Nie zaleca się rutynowego stosowania sarilumabu u pacjentów z COVID-19, ograniczając jego użycie do badania klinicznego.

Uzasadnienie:

Zalecenie zostało sformułowane w oparciu o analizę dostępnych publikacji naukowych, przeprowadzoną w ramach **Przeglądu doniesień naukowych dla sarilumabu stosowanego w leczeniu COVID-19**²⁴, opublikowanego na stronie AOTMiT:

<https://www.aotm.gov.pl/media/2021/07/Sarilumab-w-COVID-19-Rapid-Review-wersja-1.0-12-lipca-2021-r..pdf>

Wyniki 3 badań z randomizacją u pacjentów z ciężką / krytyczną postacią COVID-19 są rozbieżne.

Analiza wyników badania REMAP-CAP (Gordon 2021, Derde 2021 – *pre-print*) wskazuje na znamienne statystycznie zmniejszenie śmiertelności u pacjentów z krytyczną postacią choroby, wynikające ze stosowania sarilumabu w dawce 400 mg. W badaniu Lescure 2021, u pacjentów z ciężką / krytyczną postacią COVID-19, nie zaobserwowano natomiast znamiennych statystycznie korzyści w żadnym z istotnych klinicznie punktów końcowych, w tym dla śmiertelności. Podobnie, w badaniu Sivapalasingam 2021 – u pacjentów z krytycznym COVID-19 nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie

¹⁵ Zalecenie przyjęte głosami 12 Ekspertów spośród 12 uprawnionych do głosowania, zgodnie z metodyką aktualizacji Zaleceń

żadnego z analizowanych punktów końcowych w grupie otrzymującej sarilumab (200 mg i 400 mg) w porównaniu do placebo.

5.3. Inhibitory kinaz

5.3.1. Baricytynib

Zalecenie (Konsensus Ekspertów)
Zaleca się stosowanie baricytynibu u hospitalizowanych chorych z rozpoznaniem COVID-19 o umiarkowanym i ciężkim przebiegu.

Uzasadnienie:

Zalecenie zostało sformułowane w oparciu o analizę dostępnych publikacji naukowych, przeprowadzoną w ramach **Przeglądu doniesień naukowych dla baricytynibu w leczeniu COVID-19**²⁵, opublikowanego na stronie AOTMiT:

https://www.aotm.gov.pl/media/2021/09/Baricytynib-w-COVID-19-Rapid-Review-wersja-1.1-15-wrzesnia-2021-r..new_17_09.pdf

Wyniki badania z randomizacją COV-BARRIER (Marconi 2021) wskazują na zmniejszenie śmiertelności (redukcja względnego ryzyka o 38%) w grupie pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim przebiegiem COVID-19, leczonych baricytynibem (lek immunomodulujący - inhibitor kinaz janusowych), w porównaniu do placebo. W obu grupach stosowano standardową terapię, obejmującą deksametazon (ok. 90%). Należy zaznaczyć, że nie odnotowano korzyści z zastosowania baricytynibu w grupie pacjentów leczonych remdesiwirem (18% pacjentów).

5.3.2. Tofacytynib

Zalecenie (Konsensus Ekspertów)
Nie zaleca się rutynowego stosowania tofacytynibu u pacjentów z COVID-19, ograniczając jego użycie do badania klinicznego.

Uzasadnienie:

Zalecenie zostało sformułowane w oparciu o analizę dostępnych publikacji naukowych, przeprowadzoną w ramach **Przeglądu doniesień naukowych dla tofacytynibu w leczeniu COVID-19**²⁶, opublikowanego na stronie AOTMiT:

<https://www.aotm.gov.pl/media/2021/07/Tofacytynib-w-COVID-19-Rapid-Review-wersja-1.0-12-lipca-2021-r..pdf>

Wyniki RCT STOP-COVID (Guimaraes 2021) wskazują, że terapia tofacytynibem u hospitalizowanych pacjentów z zapaleniem płuc w przebiegu COVID-19 (w większości otrzymujących niskoprężynową tlenoterapię) wiąże się z 37% redukcją ryzyka zgonu lub niewydolności oddechowej (złożony punkt końcowy) w 28-dniowym okresie obserwacji, w porównaniu do placebo (18% vs 29%). Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic w śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny, ani w poprawie stanu klinicznego pacjentów.

5.4. Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI)

5.4.1. Fluwoksamina

Zalecenie (Konsensus Ekspertów)¹⁶

W grupie ambulatoryjnych pacjentów z wysokim ryzykiem ciężkiego przebiegu COVID-19 z potwierdzonym rozpoznaniem choroby, można rozważyć podanie fluwoksaminy w dawce 2x100mg możliwie wcześnie od wystąpienia objawów, pod warunkiem wzięcia pod uwagę licznych działań niepożądanych i interakcji lekowych.

Nie zaleca się stosowania fluwoksaminy w prewencji COVID-19 ani w profilaktyce poekspozycyjnej.

Do grupy wysokiego ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19 należy zaliczyć:

- pacjentów w stanie immunosupresji (niezależnie od stanu zaszczepienia);
- osoby niezaszczepione oraz osoby, u których czas od przyjęcia ostatniej dawki pierwotnej serii szczepień wynosi >6 miesięcy, w wieku >80 lat;
- osoby niezaszczepione oraz osoby, u których czas od przyjęcia ostatniej dawki pierwotnej serii szczepień wynosi >6 miesięcy, w wieku >70 lat, przy obecności jednego z następujących czynników ryzyka: choroba sercowo-naczyniowa w tym nieuregulowane nadciśnienie, choroba naczyń mózgowych, przewlekła niewydolność nerek, przewlekła obturacyjna choroba płuc, cukrzyca, otyłość, aktywna choroba nowotworowa;
- osoby niezaszczepione oraz osoby, u których czas od przyjęcia ostatniej dawki pierwotnej serii szczepień wynosi >6 miesięcy, w wieku >60 lat, przy obecności dwóch lub więcej czynników ryzyka (wymienionych powyżej).

Pacjentów, u których istnieje uzasadnione podejrzenie braku wystarczającej odpowiedzi na szczepienie, należy traktować jak niezaszczepionych.

Uzasadnienie:

Zalecenie zostało sformułowane w oparciu o analizę dostępnych publikacji naukowych, przeprowadzoną w ramach **Przeglądu doniesień naukowych dla fluwoksaminy w leczeniu COVID-19**²⁷, opublikowanego na stronie AOTMiT:

<https://www.aotm.gov.pl/media/2021/11/Fluwoksamina-w-COVID-19-Rapid-Review-wersja-1.0-26-listopada-2021-r..pdf>

Aktualnie dostępne są 2 badania z randomizacją. Badanie TOGETHER (Reis 2021) przeprowadzono w 11 ośrodkach w Brazylii z udziałem 1500 chorych. W grupie pacjentów otrzymujących fluwoksaminę w dawce 2x100 mg, przez 10 dni, odsetek pacjentów wymagających obserwacji w ramach SOR lub hospitalizacji, był znamienne niższy w grupie interwencji (79/741, 11%) w porównaniu z grupą kontrolną (119/756, 16%), RR=0,68 (95%CI: 0,52; 0,88). Znamienne różnice w śmiertelności odnotowano wyłącznie w analizie per protocol, uwzględniającej pacjentów z wysokim poziomem adherencji (>80%) - 1/548 (<1%) vs. 12/618 (2%); OR=0,09 (95%CI: 0,01; 0,47).

W drugim badaniu (Lenze 2020), przeprowadzonym z udziałem 152 pacjentów, u żadnego pacjenta w grupie przyjmującej fluwoksaminę nie doszło do progresji choroby (0/80) w porównaniu do 6/72 pacjentów w grupie placebo; RR=1,09 (95%CI: 1,01; 1,17).

Wobec faktu, że drugie badanie przeprowadzono na małej grupie, trudno oczekiwać, że dostarczy ono wiarygodnej informacji o wpływie terapii na śmiertelność. W tej sytuacji dysponujemy 1 badaniem

¹⁶ Zalecenie przyjęte głosami 8 Ekspertów spośród 8 uprawnionych do głosowania, zgodnie z metodyką aktualizacji Zaleceń

potwierdzającym wpływ fluwoksaminy na śmiertelność, co każe podchodzić do wyników z należąca ostrożnością.

Brak jest badań dotyczących stosowania fluwoksaminy w prewencji poekspozycyjnej.

Stosowanie fluwoksaminy wymaga ostrożności – z uwagi na krótki okres obserwacji w badaniach i możliwe działania niepożądane oraz interakcje z innymi lekami, wskazane jest zapoznanie się z działaniami niepożądanymi oraz interakcjami wymienionymi w ChPL.

6. Leki hamujące krzepnięcie

6.1. Heparyny

Zalecenie (Konsensus Ekspertów)

- A. U pacjentów z COVID-19, hospitalizowanych lub niehospitalizowanych, ale z czynnikami ryzyka wystąpienia zakrzepicy żył głębokich i/lub zatoru płucnego, zaleca się stosowanie heparyny drobnocząsteczkowej w dawce profilaktycznej (u pacjentów z zachowaną funkcją nerek i prawidłową masą ciała: enoksaparyna 40 mg, nadroparyna 0,4 ml lub dalteparyna 5000 j. - 1xdz).
- B. W przypadku wystąpienia zakrzepicy żył głębokich lub zatoru płucnego, dawkę heparyny drobnocząsteczkowej należy zwiększyć do terapeutycznej (u pacjentów z zachowaną funkcją nerek: enoksaparyna 1 mg/kg m.c., nadroparyna 0,01ml/kg m.c. lub dalteparyna 100j/kg m.c.- każda 2xdz) lub zastosowanie niefrakcjonowanej heparyny.
- C. Można rozważyć zwiększenie dawki profilaktycznej w indywidualnych przypadkach szczególnie wysokiego ryzyka powikłań zakrzepowych oraz w przypadku nawracającego wykrzepiania dostępow naczyniowych, układów do hemodializ pomimo stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej.

Uzasadnienie:

Zalecenie zostało sformułowane w oparciu o analizę dostępnych publikacji naukowych, przeprowadzoną w ramach **Przeglądu doniesień naukowych dla leków przeciwzakrzepowych stosowanych w leczeniu COVID-19**²⁸, opublikowanego na stronie AOTMiT:

<https://www.aotm.gov.pl/media/2021/06/Leki-przeciwzakrzepowe-w-COVID-19-Rapid-Review-wersja-1.2-18-czerwca-2021-r..pdf>

W 3 badaniach z randomizacją (INSPIRATION 2021, Zarychański 2021a, Lemos 2020, ACTION) dla porównania skuteczności dawki terapeutycznej względem profilaktycznej u pacjentów z ciężkim przebiegiem COVID-19 nie wykazano korzyści wynikających ze stosowania wyższej dawki leków przeciwzakrzepowych w zakresie żadnego z badanych punktów końcowych (punkt złożony: ostra żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, zakrzepica tętnicza, ECMO oraz śmiertelność, dni wolne od wentylacji mechanicznej, wystąpienie powikłań zakrzepowo-zatorowych, wystąpienie krwawień dni bez wspomaganie czynności narządów, przeżycie do wypisu ze szpitala, zdarzenia zakrzepowe, wystąpienie krwawień).

U pacjentów niehospitalizowanych, ale z czynnikami ryzyka wystąpienia zakrzepicy żył głębokich i/lub zatoru płucnego, do oceny ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej można stosować skalę Padewską (Tabela 1).

6.2. Sulodeksyd

Zalecenie (Konsensus Ekspertów)

Nie zaleca się rutynowego stosowania sulodeksydu u pacjentów z COVID-19, ograniczając jego użycie do badania klinicznego.

Uzasadnienie:

Zalecenie zostało sformułowane w oparciu o analizę dostępnych publikacji naukowych, przeprowadzoną w ramach **Przeglądu doniesień naukowych dla sulodeksydu w leczeniu COVID-19**²⁹, opublikowanego na stronie AOTMiT:

<https://www.aotm.gov.pl/media/2021/07/Sulodeksyd-w-COVID-19-Rapid-Review-wersja-1.0-12-lipca-2021-r..pdf>

Wyniki wielośrodkowej próby klinicznej z randomizacją (Gonzalez-Ochoa 2021), na grupie 312 chorych ambulatoryjnych, otrzymujących lek do 3 dnia od wystąpienia objawów COVID-19, przeprowadzonej w Meksyku są obiecujące i wskazują na 40% redukcję ryzyka hospitalizacji. Do badania kwalifikowano pacjentów o podwyższonym ryzyku (>50%) progresji do ciężkiej postaci COVID-19, ocenianej narzędziem *COVID-19 Health Complication (C19HC) calculator*.

Dotychczasowe wyniki są jednak niewystarczające do ostatecznego wnioskowania o skuteczności sulodeksydu w COVID-19.

6.3. Kwas acetylosalicylowy

Zalecenie (Konsensus Ekspertów)

Nie zaleca się stosowania kwasu acetylosalicylowego u hospitalizowanych pacjentów z COVID-19.

Uzasadnienie:

Zalecenie zostało sformułowane w oparciu o analizę badania RECOVERY, dostępnego pod linkiem: https://covid19-baza.aotm.gov.pl/api/media/RECOVERY_2021_QXqdmXP.pdf

W ramach badania RECOVERY (duża próba kliniczna z randomizacją – 14 892 pacjentów), porównywano efektywność kliniczną aspiryny z opieką standardową u hospitalizowanych pacjentów z COVID-19. Wyniki badania nie wykazały wpływu stosowania aspiryny na redukcję 28-dniowej śmiertelności. Wyniki były zgodne we wszystkich określonych podgrupach pacjentów.

7. Postępowanie wspomagające

7.1. Witamina C

Zalecenie (Konsensus Ekspertów) – listopad 2020 r.

Brak jest wystarczających danych przemawiających za zalecaniem lub niezalecaniem stosowania witaminy C u pacjentów z COVID-19.

Uzasadnienie:

Zalecenie zostało sformułowane w oparciu o analizę dostępnych dowodów naukowych, przeprowadzoną w ramach niesystematycznego przeglądu doniesień naukowych dla witaminy C stosowanej w leczeniu COVID-19.

7.2. Witamina D

Zalecenie (Konsensus Ekspertów) – listopad 2020 r.

- A. Zaleca się rutynową suplementację witaminy D3 (cholekalcyferol 1000 j/d) u wszystkich chorych w okresie jesienno-zimowym.
- B. U pacjentów w postaci umiarkowanej i ciężkiej (Tabela 5) można rozważyć stosowanie wyższych dawek witaminy D3.

Uzasadnienie:

Zalecenie zostało sformułowane w oparciu o analizę dostępnych dowodów naukowych, przeprowadzoną w ramach niesystematycznego przeglądu doniesień naukowych dla witaminy D stosowanej w leczeniu COVID-19.

W pojedynczym badaniu z randomizacją (Castillo 2020³⁰) małej grupy chorych z COVID-19, części pacjentów przy przyjęciu do szpitala oraz w dniach 3. i 7. podano doustnie 25-hydroksywitaminę D3 lub placebo. Z grupy placebo 50% pacjentów trafiło na oddział intensywnej terapii, w porównaniu do 2% pacjentów z grupy przyjmującej witaminę 25-OH-D3, co wskazuje na możliwą jej skuteczność. Wyniki badania należy jednak traktować jako generujące hipotezę badawczą, którą należy zweryfikować w badaniu z randomizacją. Na przełomie roku 2020/2021 oczekiwane są wyniki dużych prób z randomizacją, które mogą odpowiedzieć na istniejące wątpliwości i wpłynąć na treść przyszłych Zaleceń.

ANEKS 1.

Załącznik 1. Metodyka aktualizacji zaleceń

Metodyka aktualizacji zaleceń – wersja 3.0

Zespół ekspercki

W skład każdego Panelu wchodzi Komitet Sterujący i Eksperti Kliniczni. Pracę Paneli koordynuje Komitet Sterujący, który poza udziałem w pracach merytorycznych, jest odpowiedzialny za moderowanie dyskusji i ostateczną redakcję zaleceń.

Eksperti wchodzący w skład Paneli są specjalistami w dziedzinach chorób zakaźnych, pulmonologii, anestezjologii i intensywnej terapii, diagnostyki laboratoryjnej, radiologii, epidemiologii, mikrobiologii oraz wirusologii.

Przewodniczący Komitetu Sterującego lub jego Zastępca prowadzący obrady Panelu pełni rolę lidera w dyskusjach nad podejmowaniem decyzji oraz ma zadanie dążyć do uzyskania konsensusu w formułowaniu zaleceń i ich uzasadnień.

Panel Ekspertów wybiera osobę odpowiedzialną za opracowanie pytań badawczych, przygotowanie wstępnej analizy zebranych przez analityków Agencji dowodów naukowych oraz sformułowanie wstępnej treści zaleceń.

Opracowania analityczne Agencji oraz wstępna treść zaleceń stanowią podstawę dyskusji Panelu. Opracowywanie zaleceń w pierwszej kolejności opiera się na materiałach pochodzących z przeglądów systematycznych badań możliwie najwyższej jakości. Podstawą do zmiany treści rekomendacji w ramach procesu aktualizacji mogą być badania o wysokim poziomie wiarygodności (RCT, lub w przypadku braku: eksperymentalne badania kliniczne z grupą kontrolną). Wyniki poprawnie zaprojektowanych prospektywnych badań obserwacyjnych mogą wspierać wnioskowanie na temat skuteczności i profilu bezpieczeństwa analizowanych technologii medycznych. W sytuacji braku lub niewystarczająco wiarygodnych danych z badań naukowych publikowanych w recenzowanych czasopismach, istnieje możliwość ustalenia zaleceń w oparciu o publikacje typu pre-print. Wszelkie inne dokumenty wytycznych i stanowisk, tak zagraniczne, jak i krajowe, mogą być przedmiotem dyskusji i analiz.

Etapy procesu opracowania zaleceń:

1. Zdefiniowanie pytania klinicznego (członkowie panelu lub Komitet Sterujący),
2. Przeprowadzenie przeglądu systematycznego, ekstrakcja badań pierwotnych, przygotowanie materiału roboczego w formie prezentacji na rzecz dyskusji Panelu Ekspertów – analitycy Agencji,
3. Spotkanie Panelu:
 - a. złożenie deklaracji konfliktu interesów przed dyskusją na temat konkretnych technologii medycznych (zgodnie z Załącznikiem 4),
 - b. prezentacja materiałów analitycznych,
 - c. przyjęcie projektu zalecenia wraz z uzasadnieniem przez Członków Panelu (osoba deklarująca istnienie konfliktu interesów po ujawnieniu Członkom Zespołu tego faktu może uczestniczyć w dyskusji; w głosowaniach jej głos traktowany jako „wstrzymujący”).
4. Przekazanie członkom Panelu zaakceptowanej przez Komitet Sterujący propozycji treści zalecenia (notatka ze spotkania),
5. Przyjęcie treści zalecenia przez Członków Panelu (również nieuczestniczących w spotkaniu - pkt 3; Członkowie Panelu wypowiadający się drogą mailową również są zobowiązani do złożenia deklaracji konfliktu interesów),

6. Celem procesu jest osiągnięcie konsensusu a w przypadku zgłoszenia zdania odrębnego, powyższe może być wskazane w komentarzu do zalecenia,
7. Publikacja na stronie Agencji:
 - a. zaleceń dla technologii dostępnych w ramach systemu opieki zdrowotnej;
 - b. materiałów analitycznych w formie prezentacji na rzecz dyskusji Panelu Ekspertów przygotowywanych przez analityków Agencji.
8. Za redakcję zaleceń odpowiada Komitet Sterujący.

Konflikt interesów

Bezstronność w wypracowywaniu zaleceń i stanowisk odnośnie leków oraz innych technologii medycznych wymaga ujawniania konfliktu interesów przez wszystkich Członków Zespołu przedstawiających zalecenia i stanowiska na rzecz AOTMiT, gdy on występuje. Ujawnieniu podlega zarówno konflikt istniejący jak i potencjalny. Należy ujawnić konflikt dotyczący zarówno Członka Zespołu składającego deklarację jak i jego osób bliskich (członków rodziny i innych osób z którymi Członka zespołu wiążą istotne więzy emocjonalne bądź znaczące więzy finansowe).

Istnienie konfliktu nie wyklucza osoby zgłaszającej konflikt z udziału w pracach Zespołu, ale fakt ten musi być znany wszystkim Członkom Zespołu przed omawianiem problemu i podejmowaniu decyzji przez Zespół. Osoba deklarująca istnienie konfliktu interesów po ujawnieniu Członkom Zespołu tego faktu może uczestniczyć w dyskusji. W głosowaniach jej głos traktowany jako „wstrzymujący”.

Rozważenie istnienia ewentualnego konfliktu interesów jaki może mieć Członek Zespołu musi dotyczyć każdej rozpatrywanej technologii medycznej, dla której istnieje podmiot odpowiedzialny. Deklaracje winny być składane przed pierwszą dyskusją na temat konkretnej technologii medycznej. Członkowie Panelu wypowiadający się drogą mailową również są zobowiązani do deklaracji konfliktu interesów.

Deklarację konfliktu interesów (DKI) składa się ustnie podczas spotkania Panelu przed dyskusją na temat konkretnej technologii medycznej do Przewodniczącego Komitetu Sterującego, zgodnie ze wzorem stanowiącym załącznik do niniejszego dokumentu – Załącznik 4. W notatce ze spotkania wskazuje się DKI Członków Panelu oraz informację nt. przebiegu głosowania (liczba głosów „przyjmujących” zalecenie oraz liczba głosów „wstrzymujących”)

Informacje nt. przebiegu głosowania (liczba głosów „przyjmujących” zalecenie oraz liczba głosów „wstrzymujących”) podlegają publikacji wraz z rekomendacjami dla poszczególnych technologii medycznych.

Informacje zadeklarowane w DKI podlegają publikacji w ramach tekstu wytycznych ze wskazaniem obszaru wywołującego rzeczywisty lub potencjalny konflikt.

Załącznik 2. Konflikt interesów zgłoszony przez Ekspertów

Zgłoszony rzeczywisty lub potencjalny konflikt interesów przedstawiono poniżej:

*Imię i nazwisko (numery pytań, w których deklarowano potencjalny konflikt interesów); „-” oznacza brak zadeklarowanego konfliktu interesów w ramach którejkolwiek z pytań; *brak udziału w głosowaniach*

Prof. dr hab. n. med. Rafał Niżankowski (8), Prof. dr hab. n. med. Michał Myśliwiec (-), Prof. dr hab. n. med. Piotr Szymański (1,2,5,8), Anna Kordecka (11)*, Prof. dr hab. n. med. Robert Flisiak (1,2,3,5,6,7,8), Prof. dr hab. n. med. Justyna Kowalska (1,3,5,6,7,8), Prof. dr hab. n. med. Małgorzata Pawłowska (5,8), Prof. dr hab. med. Anna Piekarska (1,2,3,6,7,8), Dr hab. Piotr Pierzchalski, prof. UJ (-), Prof. dr hab. Krzysztof Pyrc (6,8,9), Prof. dr hab. n. med. Piotr Radziwon (1,2,4,5,8), Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Simon (1,4,5,6,7,8,10), Prof. dr hab. n. med. Wojciech Szczeklik (-), Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Tomaszewicz (1,2,5,7,8), Prof. dr hab. n. med. Andrzej Horban (brak złożonej DKl), Prof. dr hab. n. med. Miłosz Parczewski (brak złożonej DKl), Dr hab. n. med. Radosław Sierpiński (2)

Załącznik 3. Formularz deklaracji konfliktu interesów (DKI) stanowiący załącznik do umowy

DEKLARACJA UJAWNIEŃ KONFLIKTU INTERESÓW

NAZWISKO I IMIĘ: _____

ZESPÓŁ OPRACOWUJĄCY WYTYCZNE: _____

Poniższe pytania mają na celu umożliwienie ujawnienia wszelkich rzeczywistych lub potencjalnych konfliktów interesów **w odniesieniu do ich działań w zakresie do niniejszego procesu opracowywania wytycznych**. Wymóg ujawnienia potencjalnego konfliktu interesów dotyczy członków zespołu, podmiotów zainteresowanych oraz recenzentów. Ponieważ finansowy konflikt interesów może wpływać na transparentność procesu opracowywania wytycznych, należy nim adekwatnie zarządzać.

Ujawnienie istniejącego lub potencjalnego konfliktu interesów nie wyklucza osoby z udziału w pracach nad wytycznymi, ale musi być znane wszystkim uczestnikom i osobom korzystającym z Wytycznych.

Proszę odpowiedzieć na każde z poniższych pytań, zakreślając „NIE” albo „TAK”. W przypadku udzielenia odpowiedzi „TAK” na którekolwiek pytanie, proszę opisać charakter interesu lub związku oraz określić powiązany podmiot komercyjny.

1. ZATRUDNIENIE

Czy jest Pan zatrudniony/Pani zatrudniona przez jakikolwiek podmiot prowadzący działalność gospodarczą w obszarze opieki zdrowotnej, obecnie lub w ciągu ostatnich 2 lat?

Nie Tak

Jeśli TAK, proszę opisać:

.....

2. ROLE KIEROWNICZE

Czy pobiera Pan/Pani wynagrodzenie za pełnienie ról kierowniczych (takie jak członek rady nadzorczej) w podmiotach prowadzących działalność gospodarczą w obszarze opieki zdrowotnej, obecnie lub w ciągu ostatnich 2 lat?

Nie Tak

Jeśli TAK, proszę opisać:

.....

3. DORADZTWO

Czy pobiera Pan/Pani wynagrodzenie za doradztwo od podmiotów prowadzących działalność gospodarczą w obszarze opieki zdrowotnej, obecnie lub w ciągu ostatnich 2 lat?

Nie Tak

Jeśli TAK, proszę opisać:

.....

4. INTERESY DOTYCZĄCE WŁASNOŚCI

Czy posiada Pan/Pani udziały podmiotu prowadzącego działalność gospodarczą w obszarze opieki zdrowotnej, obecnie lub w ciągu ostatnich 2 lat?

Nie Tak

Jeśli TAK, proszę opisać:

.....

5. HONORARIA

Czy otrzymuje Pan/Pani bezpośrednie honoraria, granty naukowe lub podróże od podmiotu prowadzącego działalność gospodarczą w obszarze opieki zdrowotnej, obecnie lub w ciągu ostatnich 2 lat?

Należy wykazać honoraria otrzymane od jednego podmiotu o wartości równej lub wyższej niż 3500 USD rocznie lub 7500

USD w ciągu ostatnich trzech lat.

Nie Tak

Jeśli TAK, proszę opisać:
.....

6. FINANSOWANIE BADAŃ

Czy przeprowadza Pan/Pani projekt badawczy pośrednio lub bezpośrednio finansowany w całości lub częściowo przez podmiot prowadzący działalność gospodarczą w obszarze zdrowia, obecnie lub w ciągu ostatnich 2 lat?

Nie Tak

Jeśli TAK, proszę opisać:
.....

7. BADANIA KLINICZNE

Czy bierze Pan/Pani udział w badaniach klinicznych dotyczących jednostki chorobowej, której dotyczą niniejsze zalecenia, obecnie lub w ciągu ostatnich 2 lat?

Nie Tak

Jeśli TAK, proszę opisać:
.....

8. UDZIAŁ W OPRACOWYWANIU WYTYCZNYCH

Czy brał Pan/brala Pani udział w opracowywaniu jakichkolwiek wytycznych z obszaru związanego z niniejszymi zaleceniami (np. jako członek komitetu opracowującego wytyczne) w ciągu ostatnich 2 lat?

Nie Tak

Jeśli TAK, proszę podać wytyczne i opisać swoje zaangażowanie:
.....

9. WŁASNOŚĆ INTELEKTUALNA

Czy posiada Pan/Pani patenty albo inne formy własności intelektualnej związane z odkryciem lub technologią w zakresie zdrowia lub medycyny?

Nie Tak

Jeśli TAK, proszę opisać:
.....

10. INNE POWIĄZANIA

Czy posiada Pan/Pani inne powiązania lub interesy albo pełnił Pan/pełniła Pani role lub aktywności, które mogą być uznane za wywierające wpływ na Pana/Pani pracę, obecnie lub w ciągu ostatnich 2 lat?

Nie Tak

Jeśli TAK, proszę opisać:
.....

11. POTENCJALNY KONFLIKT INTERESU NAJBLIŻSZYCH CZŁONKÓW RODZINY

Czy najbliżsi członkowie Pana/Pani rodziny (małżonek, partner, wstępni i zstępni w linii prostej) pełną rolę lub mają powiązania wymienione powyżej, obecnie lub w ciągu ostatnich 2 lat?

Nie Tak

Jeśli TAK, proszę opisać:
.....

PODPIS: _____

DATA: _____

Spotkanie Ekspertów Panelu Farmakoterapia w dniu

Tematy spotkania:

Bezstronność w wypracowywaniu zaleceń i stanowisk odnośnie leków i innych produktów medycznych wymaga ujawniania konfliktu interesów przez wszystkich Członków Zespołu przedstawiających zalecenia i stanowiska na rzecz AOTMiT, gdy on występuje. Ujawnieniu podlega zarówno konflikt istniejący jak i potencjalny. Należy ujawnić konflikt dotyczący zarówno Członka Zespołu składającego deklarację jak i jego bliskich (członków rodziny, innych osób z którymi Członka zespołu wiążą istotne więzy emocjonalne bądź znaczące więzy finansowe)

Istnienie konfliktu nie wyklucza osoby zgłaszającej konflikt z udziału w pracach Zespołu, ale fakt ten musi być znany wszystkim Członkom Zespołu przed omawianiem problemu i podejmowaniu decyzji przez Zespół. Osoba deklarująca istnienie konfliktu interesów po ujawnieniu Członkom Zespołu tego faktu może uczestniczyć w dyskusji. W głosowaniach jej głos traktowany jako „wstrzymujący”.

Rozważenie istnienia ewentualnego konfliktu interesów jaki może mieć Członek Zespołu musi dotyczyć każdej rozpatrywanej technologii medycznej, dla której istnieje podmiot odpowiedzialny. Deklaracje winny być składane przed pierwszą dyskusją na temat konkretnej technologii.

Konflikt interesów należy zgłosić w przypadkach istnienia (w odniesienia do osoby własnej lub osoby bliskiej) **w ciągu ostatnich 2 lat związku z podmiotem** lub podmiotami odpowiedzialnymi za lek lub produkt medyczny **polegającego na:**

1. wykonywaniu na rzecz podmiotu **pracy** (umowa o pracę, zlecenia, o dzieło, cywilnoprawna),
2. pełnieniu **ról kierowniczych** w podmiocie (takich jak np. członek zarządu, członek rady nadzorczej),
3. pobieraniu od podmiotu **wynagrodzenia** z tytułu doradztwa,
4. posiadaniu **udziału** w podmiocie (udziały w spółce, akcje spółki itp.),
5. otrzymywaniu bezpośrednio lub pośrednio **honorariów, grantów** naukowych lub wsparcia finansowego w kosztach udziału w konferencjach lub podróży,
6. prowadzeniu prób klinicznych lub innych **projektów badawczych** bezpośrednio lub pośrednio finansowany w całości lub częściowo przez podmiot,
7. **innych powiązaniach** lub interesach, które mogą być uznane za wywierające wpływ na Pana/Pani stanowisko lub opinię.

Podmioty, których konflikt może dotyczyć:

.....
.....

Konflikt interesów należy zgłosić też jednorazowo, ustnie na posiedzeniu w przypadku zaangażowania **w inny projekt opracowywania wytycznych / zaleceń / stanowiska** w zakresie analogicznego obszaru diagnostyki, terapii lub innego postępowania medycznego w ciągu ostatniego roku.

Imię I Nazwisko składającego deklarację

.....

Deklaruję:

istnienie konfliktu interesów



brak konfliktu interesów



.....
data

.....
przyjmujący publiczną deklarację ustną

.....
podpis deklarującego

ANEKS 2.

Tabela 1. Skala Padewska – czynniki ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ)

Skala Padewska*	
Czynnik	Liczba punktów
Czynna choroba nowotworowa (chorzy z przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych lub z przerzutami odległymi, którzy otrzymali chemioterapię lub radioterapię w ciągu ostatnich 6 mies.)	3
Przebyta ŻChZZ (poza zakrzepicą żył powierzchownych)	3
Unieruchomienie (przewidywana konieczność przebywania w łóżku [z możliwością korzystania z łazienki/toalety] z powodu niesprawności chorego lub polecenia lekarza przez ≥ 3 dni)	3
Rozpoznana trombofilia (niedobór antytrombiny, białka C lub S, czynnik V Leiden, mutacja G20210A genu protrombiny lub zespół antyfosfolipidowy)	3
Niedawny (≤ 1 mies.) uraz lub zabieg operacyjny	2
Wiek ≥ 70 lat	1
Niewydolność serca lub niewydolność oddechowa	1
Świeży zawał serca lub udar niedokrwieny mózgu	1
Ostre zakażenie lub choroba reumatologiczna	1
Otyłość (BMI ≥ 30 kg/m ²)	1
Leczenie hormonalne	1
Interpretacja wyniku	
Suma punktów	Interpretacja
≥ 4	Duże ryzyko ŻChZZ

*Stosowana u chorych leczonych zachowawczo; ŻChZZ - żylna choroba zakrzepowo-zatorowa; BMI (ang. body mass index) – wskaźnik masy ciała

Tabela 2. Klasyfikacja ciężkości choroby

Klasyfikacja ciężkości choroby			
Stopień*	Postać**	Charakterystyka*	
Stopień 1	Bezobjawowy lub skąpoobjawowy	Łagodna	<u>Objawy:</u> Brak objawów lub łagodne dolegliwości ze strony górnych dróg oddechowych (gorączka, kaszel bez duszności), którym mogą czasem towarzyszyć bóle głowy, mięśni, nudności, wymioty, biegunka. Saturacja Hb w pomiarze przezskórnym (SpO ₂) >94%; stabilny stan kliniczny.
Stopień 2	Objawowy bez cech niewydolności oddychania (klasyfikacja MEWS <3 pkt)	Umiarkowana	<u>Objawy:</u> Wyczerpanie, astenia, gorączka >38°C, kaszel i duszność. Kliniczne i radiologiczne cechy zajęcia płuc. Ze względu na ryzyko pogorszenia stanu klinicznego pacjent wymaga monitorowania i działań przyspieszających eliminację zakażenia SARS-CoV-2. Brak klinicznych lub laboratoryjnych cech niewydolności oddechowej (SpO ₂ >90%).
Stopień 3	Ciężkie zapalenie płuc z niewydolnością oddychania / pre-ARDS (klasyfikacja MEWS 3-4 pkt)	Ciężka	<u>Objawy:</u> Kliniczne i laboratoryjne objawy pogorszenia wydolności oddechowej i wymiany gazowej (duszność, zwiększona częstość oddechów, obniżenie SpO ₂ <90%). Pacjent demonstruje ostre objawy zajęcia układu oddechowego wymagające ścisłego monitorowania zwłaszcza między 5. a 7. dniem od wystąpienia pierwszych objawów w celu ewentualnego zapewnienia intensywnej opieki medycznej. Bez objawów ARDS, wstrząsu septycznego, niewydolności wielonarządowej oraz zaburzeń świadomości.
Stopień 4	ARDS / niewydolność wielonarządowa (klasyfikacja MEWS >4 pkt)	Krytyczna	<u>Objawy:</u> Pacjent w bardzo ciężkim stanie, z niewydolnością oddechową i upośledzeniem innych funkcji życiowych: zespół ostrej niewydolności oddechowej (acute respiratory distress syndrome; ARDS), sepsa i wstrząs septyczny, niewydolność wielonarządowa. Definicja berlińska określa trzy stopnie ciężkości ARDS: łagodny: 200 mmHg < PaO ₂ /FiO ₂ \leq 300 mmHg (z PEEP lub CPAP \geq 5 cmH ₂ O, lub u pacjentów niewentylowanych; umiarkowany 100 mmHg < PaO ₂ /FiO ₂ \leq 200 mmHg (z PEEP \geq 5 cmH ₂ O u pacjentów niewentylowanych); ciężki: PaO ₂ /FiO ₂ \leq 100 mmHg (z PEEP \geq 5 cmH ₂ O).

*Zgodnie z Zaleceniami w COVID-19, wersja 1.1; **Na potrzeby aktualizacji Zaleceń w COVID-19 w zakresie farmakoterapii do każdego z 4 stopni ciężkości choroby przypisano odpowiadającą postać choroby

Tabela 3. Zmodyfikowana Punktacja Wczesnego Ostrzegania (Modified Early Warning Score - MEWS)

Skala MEWS							
Punkty	3	2	1	0	1	2	3
Częstość oddechów (min ⁻¹)		≤ 8		9–14	15–20	21–29	> 29
Tętno (min ⁻¹)		≤ 40	41–50	51–100	101–110	111–129	> 129
Skurczowe ciśnienie tętnicze (mmHg)	≤ 70	71–80	81–100	101–199		≥ 200	
Wydalenie moczu (ml/kg/h)	< 10ml/h	< 0,5		> 0,5			
Ciepłota ciała (°C)		≤ 35	35,1–36	36,1–38	38,1–38,5	≥ 38,6	
Objawy neurologiczne				Świadomy	Reagujący na głos	Reagujący na ból	Brak reakcji

Piśmiennictwo

1. Zalecenia w COVID-19. Polskie zalecenia diagnostyczno-terapeutyczne oraz organizacyjne w zakresie opieki nad osobami zakażonymi lub narażonymi na zakażenie SARS-CoV-2 (wersja 1.1, 25 kwietnia 2020 r.), AOTMiT
2. Przegląd doniesień naukowych dla lopinawiru/rytonawiru stosowanych w COVID-19 (wersja 1.0, 5 sierpnia 2020 r.), AOTMiT
3. Przegląd doniesień naukowych dla fawipirawiru stosowanego w leczeniu COVID-19 (wersja 1.1, 24 marca 2021 r.), AOTMiT
4. Przegląd doniesień naukowych dla remdesiwiru w COVID-19 (wersja 1.2, 5 października 2020 r.), aktualizacja (wersja 1.3, 3 lutego 2022 r.), AOTMiT
5. Przegląd doniesień naukowych dla interferonu beta stosowanego w leczeniu COVID-19 (wersja 1.0, 16 listopada 2020 r.), AOTMiT
6. Przegląd doniesień naukowych dla amantadyny stosowanej w leczeniu COVID-19 (wersja 1.1, 19 listopada 2020 r.), AOTMiT
7. Przegląd doniesień naukowych dla molnupirawiru w COVID-19 (wersja 1.0, 11 stycznia 2022 r.), AOTMiT
8. Przegląd doniesień naukowych dla nirmatrelwiru/rytonawiru w COVID-19 (wersja 1.0, 17 lutego stycznia 2022 r.), AOTMiT
9. Przegląd doniesień naukowych dla bamlanivimabu (LY-CoV555) w leczeniu COVID-19 (wersja 1.1, 23 marca 2021 r.), AOTMiT
10. Przegląd doniesień naukowych dla REGN-COV2 (kasirivimab i imdewimab) w leczeniu COVID-19 (wersja 1.2, 22 czerwca 2021 r.), AOTMiT
11. Przegląd doniesień naukowych dla regdanwimabu (CT-P59) w leczeniu COVID-19 (wersja 1.0, 6 kwietnia 2021 r.), AOTMiT
12. Przegląd doniesień naukowych dla lenzilumabu (CT-P59) w leczeniu COVID-19 (wersja 1.0, 11 czerwca 2021 r.), AOTMiT
13. Przegląd doniesień naukowych dla sotrowimabu (VIR-7831) w leczeniu COVID-19 (wersja 1.0, 11 czerwca 2021 r.), AOTMiT
14. Przegląd doniesień naukowych dla osocza ozdrowieńców stosowanego w leczeniu COVID-19 (wersja 1.1, 27 maja 2021 r.), AOTMiT
15. Przegląd doniesień naukowych dla preparatów wytwarzanych z osocza ludzkiego (immunoglobulin) w leczeniu COVID-19 (wersja 1.0, 22 kwietnia 2021 r.), AOTMiT
16. Przegląd doniesień naukowych dla macierzystych komórek mezenchymalnych (ang. *mesenchymal stem cells*, MSC) w leczeniu pacjentów z ciężkim przebiegiem choroby COVID-19 (wersja 1.0, 29 kwietnia 2021 r.), AOTMiT
17. Przegląd doniesień naukowych dla hydroksychlorochiny i chlorochiny stosowanych w leczeniu COVID-19 (wersja 1.0, 14 października 2020 r.), AOTMiT
18. Przegląd doniesień naukowych dla ivermektyny w leczeniu oraz profilaktyce COVID-19 (wersja 1.1, 21 maja 2021 r.), AOTMiT
19. Przegląd doniesień naukowych dla antybiotyków w leczeniu COVID-19 (wersja 1.0, 15 czerwca 2021 r.), AOTMiT
20. Przegląd doniesień naukowych dla kortykosteroidów stosowanych w COVID-19 – aktualizacja (wersja 1.2, 10 czerwca 2021 r.), AOTMiT
21. Przegląd doniesień naukowych dla glikokortykosteroidów (GKS) wziewnych stosowanych w leczeniu COVID-19 (wersja 1.0, 27 kwietnia 2021 r.), AOTMiT
22. Przegląd doniesień naukowych dla tocilizumabu stosowanego w leczeniu COVID-19 (wersja 1.2, 10 września 2021 r.), aktualizacja (wersja 1.3, 3 lutego 2022 r.), AOTMiT
23. Przegląd doniesień naukowych dla anakinry stosowanej w leczeniu COVID-19 (wersja 1.2, 15 września 2021 r.), aktualizacja (wersja 1.3, 3 lutego 2022 r.), AOTMiT
24. Przegląd doniesień naukowych dla sarilumabu w leczeniu COVID-19 (wersja 1.0, 12 lipca 2021 r.), AOTMiT
25. Przegląd doniesień naukowych dla baricytynibu w leczeniu COVID-19 (wersja 1.1, 15 września 2021 r.), AOTMiT
26. Przegląd doniesień naukowych dla tofacytynibu w leczeniu COVID-19 (wersja 1.0, 12 lipca 2021 r.), AOTMiT
27. Przegląd doniesień naukowych dla fluwoksaminy w leczeniu COVID-19 (wersja 1.0, 26 listopada 2021 r.), AOTMiT

-
28. Przegląd doniesień naukowych dla leków przeciwzakrzepowych stosowanych w leczeniu COVID-19 (wersja 1.2, 18 czerwca 2021 r.), AOTMiT
 29. Przegląd doniesień naukowych dla sulodeksydu w leczeniu COVID-19 (wersja 1.0, 12 lipca 2021 r.), AOTMiT
 30. Castillo M.E., Costa L.M.E, Barrios J.M.V. et al. Effect of calcifediol treatment and best available therapy versus best available therapy on intensive care unit admission and mortality among patients hospitalized for COVID-19: A pilot randomized clinical study. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, available online 29 August 2020