



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Farmakoterapia COVID-19 - Aktualizacja

Wersja 2.9

Data ukończenia – 14.10.2021 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 bamłaniwimabu
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 (kasirwimab + imdewimab), bamłaniwimab + etesewimab, regdanwimab
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 ozdrowieńców ❖ Dokument został uzupełniony o zalecenia dla macierzystych komórek mezenchymalnych ❖ Doprecyzowano dawkowanie tocilizumabu (u pacjentów o masie ciała ≤40kg)
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 regdanwimabu, bamłaniwimabu, terapii bamłaniwimab + etesewimab ❖ 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

Autorzy¹ aktualizacji Zaleceń Farmakoterapia COVID-19

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 Białystok)

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. hab. n. med. **Mirosław Czuczwar** (Kierownik II Kliniki Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie)

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. **Piotr Kuna** (Wiceprezes Polskiego Towarzystwa Chorób Cywilizacyjnych, Kierownik II Katedry Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi)

Prof. dr hab. med. **Rafał Krenke** (Konsultant wojewódzki w dziedzinie chorób płuc dla woj. mazowieckiego, Kierownik Katedry i Kliniki Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego)

Prof. nadzw. dr hab. med. **Dariusz Maciejewski** (Konsultant krajowy w dziedzinie intensywnej terapii, Kierownik Oddziału Anestezjologii i Intensywnej Terapii Szpitala Wojewódzkiego w Bielsku – Białej)

Prof. dr hab. n. med. **Radosław Owczuk** (Konsultant krajowy w dziedzinie anestezjologii i intensywnej terapii, Kierownik Katedry Anestezjologii i Intensywnej Terapii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego)

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)

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 n. med. **Radosław Sierpiński** (p.o. 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) – od stycznia 2021 r.

Dr n. med. **Konstanty Szuldrzyński** (kierownik Kliniki Anestezjologii i Intensywnej Terapii Centralnego Szpitala Klinicznego MSWiA w Warszawie)

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 narzędziem ADAPTE (The ADAPTE Collaboration (2009). The ADAPTE Process: Resource Toolkit for Guideline Adaptation. Version 2.0. <http://www.q-i-n.net>). Szczegółowe informacje – ANEKS 2.

² Zespół Ekspertów uczestniczących w wypracowaniu zaleceń w zakresie farmakoterapii w COVID-19. 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 (od listopada 2020 r.) – 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

Edyta Florka

Paulina Hałasa

Katarzyna Just

Magdalena Kutkowska

Magdalena Łazowska

Kinga Machnik

Dorota Najmrocka

Martyna Nickel-Masternak

Sylwia Raab

Anna Rychert

Ewelina Sadowska

Kamila Smolarczyk-Wiśniowska

Ewa Walkiewicz- Żarek

Aleksandra Wieczysta

Aleksandra Zachariasz

Diana Zambrzycka

SPIS TREŚCI

Słowo wstępne	7
Przedmowa.....	8
ZALECENIA – FARMAKOTERAPIA.....	10
1. Leki przeciwwirusowe	10
1.1. Remdesiwir	10
1.2. Chlorochina / hydroksychlorochina	10
1.3. Amantadyna.....	11
1.4. Lopinawir + rytonawir.....	11
1.5. Fawipirawir.....	12
1.6. Interferon beta	12
1.7. Osocze ozdrowieńców	12
1.8. Immunoglobuliny nieswoiste	13
1.9. Macierzyste komórki mezenchymalne	14
1.10. Bamlanivimab	14
1.11. Bamlanivimab + etesevimab	15
1.12. REGN-COV2 (kasirivimab + imdewimab)	16
1.13. Regdanvimab.....	17
1.14. Lenzilumab	18
1.15. Sotrowimab.....	18
1.16. Iwermektyna	19
2. Leki przeciwzapalne.....	20
2.1. Glikokortykosteroidy (GKS).....	20
2.1.1. Glikokortykosteroidy systemowe	20
2.1.2. Budezonid wziewny	21
2.2. Leki przeciwcytokinowe	21
2.2.1. Tocilizumab	21
2.2.2. Anakinra	23
2.2.3. Sarilumab	23
2.3. Inhibitory kinaz.....	24
2.3.1. Baricytynib.....	24
2.3.2. Tofacytynib.....	24
3. Leki hamujące krzepnięcie	25
3.1. Heparyny	25
3.2. Sulodeksyd	25
3.3. Kwas acetylosalicylowy.....	26
4. Antybiotyki.....	26
ANEKS 1.....	28
ANEKS 2.....	30
Piśmiennictwo.....	34

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. <i>confidence interval</i> – 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
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 dostępne 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), 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.

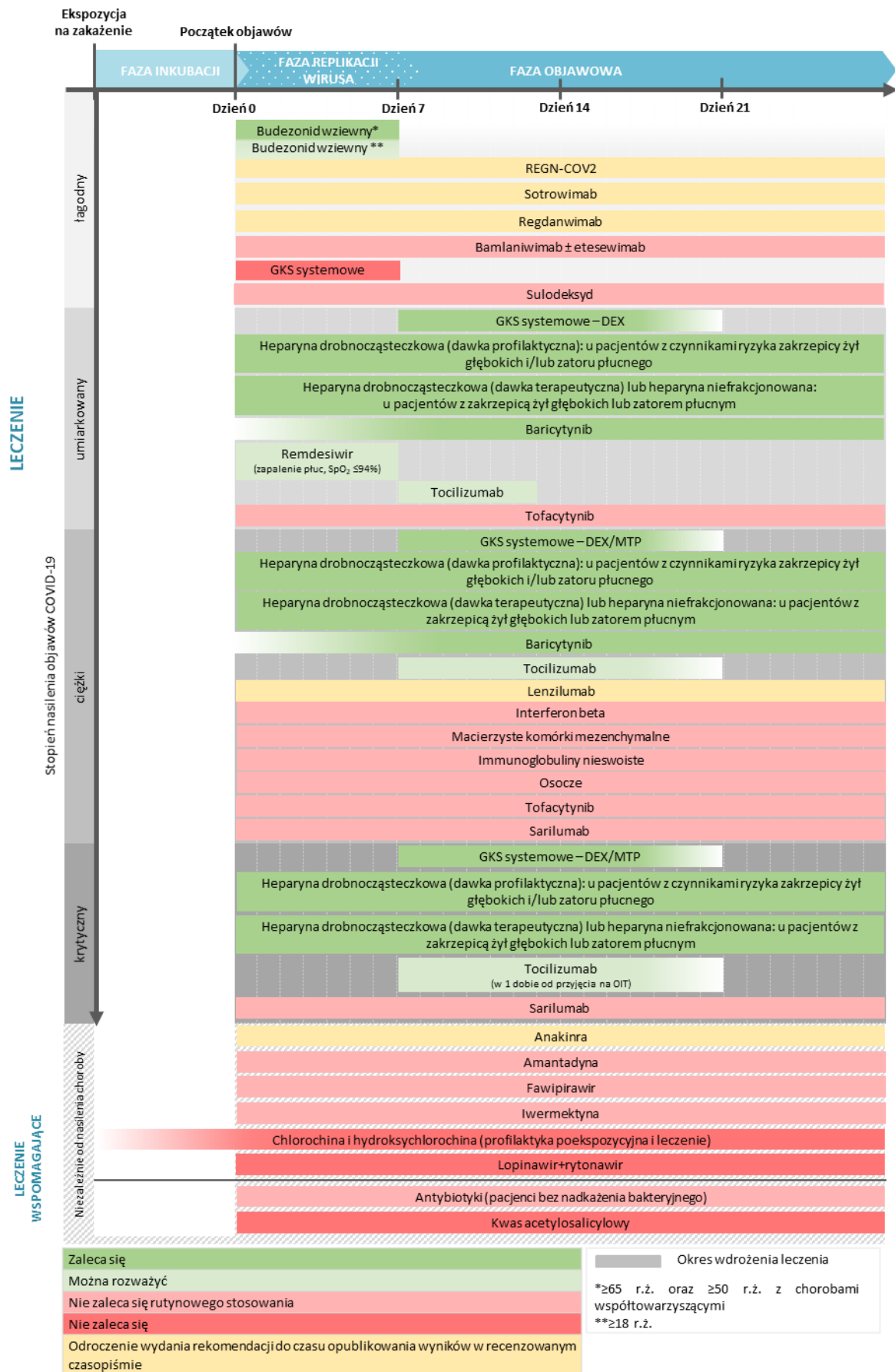
W ramach powyższych działań, na stronie internetowej Agencji (<https://www.aotm.gov.pl/covid-19/zalecenia-w-covid-19/rapid-review/>) opublikowano przeglądy doniesień naukowych dla poszczególnych technologii lekowych w COVID-19. Przeglądy, opracowane przez zespół analityków Agencji, stanowią załączniki 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/>.



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

ZALECENIA – FARMAKOTERAPIA

1. Leki przeciwwirusowe

1.1. Remdesiwir

Zalecenie (Konsensus Ekspertów)

Stosowanie remdesiwiru, przez 5 dni, należy rozważyć u pacjentów z potwierdzonym zakażeniem SARS-CoV-2 w okresie replikacji wirusa, czyli nie później niż 5-7 dni od pierwszych objawów choroby, u pacjentów z udokumentowanym obrazowo zapaleniem płuc i saturacją krwi obwodowej tlenem (SpO₂) ≤94% (przy oddychaniu powietrzem atmosferycznym).

Uzasadnienie:

Zalecenie zostało sformułowane w oparciu o analizę dostępnych publikacji naukowych, przeprowadzoną w ramach **Przeglądu doniesień naukowych dla remdesiwiru stosowanego w COVID-19**², opublikowanego na stronie AOTMiT:

https://www.aotm.gov.pl/media/2020/12/AOTMiT_COVID_19_Przegląd_Remdesiwir_v1.1_2020.11.20.pdf

Zalecenie obarczone jest dużą niepewnością. Dotychczasowe dowody naukowe, dotyczące korzyści ze stosowania remdesiwiru, pochodzą z dwóch dużych badań klinicznych z randomizacją, których wyniki nie są spójne. W przeprowadzonym na grupie ponad tysiąca chorych badaniu ACTT-1 wykazano krótszy czas do wyzdrowienia i mniejsze ryzyko zgonu wśród pacjentów leczonych remdesiwirem, w porównaniu do grupy kontrolnej. Efekt ten zanotowano w analizie dla całej badanej populacji, ale szczególnie wyraźny był w podgrupie o średnim nasileniu choroby – u pacjentów wymagających tlenoterapii. Nie wykazano istotnych korzyści zarówno u pacjentów z łagodniejszym jak i cięższym przebiegiem choroby. Drugie badanie (SOLIDARITY) przeprowadzono na grupie ponad 5 tysięcy chorych. Do dnia wydania obecnych zaleceń, wyniki badania nie zostały opublikowane w recenzowanym czasopiśmie medycznym. Dostępne dane, opublikowane na portalu MedRxiv, nie potwierdzają przewagi remdesiwiru w całej populacji leczonej, ani u pacjentów na tlenoterapii, co podważa wyniki ACCT-1.

Krytyczna analiza ww. badań wskazuje, iż nie można całkowicie wykluczyć, że zaobserwowana w jednej z podgrup badania ACTT-1 znamienna statystycznie różnica efektów może być dziełem przypadku. Z kolei istotne wątpliwości budzi możliwość wnioskowania na podstawie wyników badania SOLIDARITY, w którym większość badanych pacjentów pochodziła z krajów Azji, Afryki i Ameryki Łacińskiej, cechujących się bardzo odmienną od polskiej praktyką medyczną.

Eksperci 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.

1.2. 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**³, 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).

1.3. 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**⁴, 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>

1.4. 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-19**⁵, opublikowanego na stronie AOTMiT:

https://www.aotm.gov.pl/media/2020/08/1_aotmit_covid_19_przegląd_lpv_rtv_v-1.0_2020.08.07.pdf

1.5. 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-19**⁶, opublikowanego na stronie AOTMiT:

https://www.aotm.gov.pl/media/2021/03/AOTMiT_COVID_19_Przegląd_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, Ruzhentzova 2020) i zmniejszać zmiany płucne (Balykova 2020). Analizowane RCTs uwzględniały w większości pacjentów stanie łagodnym bądź umiarkowanym.

1.6. 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**⁷, 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>

1.7. Osocze ozdrowieńców

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**⁸, 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 skutecznosc 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. 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).

1.8. 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-19⁹**, 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.

1.9. 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-19¹⁰**, 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.

1.10. Bamlanivimab

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-19¹¹**, 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).

1.11. Bamlanivimab + etesevimab

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-19¹¹**, 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 EMA⁴, czynniki ryzyka progresji do ciężkiej postaci COVID-19 obejmują m.in.:

- podeszły wiek⁵,
- 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.

⁴ 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

⁵ zgodnie z WHO >65r.ż.

1.12. REGN-COV2 (kasirivimab + imdevimab)

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**², 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 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 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

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.

⁶ 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

⁷ *zgodnie z WHO >65r.ż.

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.

1.13. Regdanwimab

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-19**³, 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 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 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.

⁸ EMA, Celltrion use of regdanvimab 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-regdanvimab-treatment-covid-19-article-53-procedure-conditions-use-conditions_en.pdf

⁹ zgodnie z WHO >65r.ż.

1.14. Lenzilumab

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-19¹⁴**, 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.

1.15. Sotrowimab

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-19¹⁵**, 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 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 sotrowimabu.

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

1.16. 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**¹⁶, 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 przeciw pasożytniczy, 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.

¹⁰ 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

¹¹ zgodnie z WHO >65r.ż.

2. Leki przeciwzapalne

2.1. Glikokortykosteroidy (GKS)

2.1.1. 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).
- 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-19**¹⁷, 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).

2.1.2. 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**¹⁸, 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 wyzdrowień 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 leczenia ambulatoryjnego u pacjentów z COVID-19.

2.2. Leki przeciwcytokinowe

2.2.1. Tocilizumab

Zalecenie (Konsensus Ekspertów)

Zaleca się rozważyć stosowanie tocilizumabu, poza zarejestrowanymi wskazaniami, 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 w opinii lekarza 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 wspomagania oddechowego. 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**¹⁹, opublikowanego na stronie AOTMiT:

https://www.aotm.gov.pl/media/2021/03/AOTMiT_COVID_19_Przegląd_Tocilizumab_v-1.1_2021.03.12_.pdf

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 596 spośród 2022 leczonych (29%) podczas gdy w grupie kontrolnej 694 osoby z 2094 (33%). Oznacza to bezwzględną redukcję zgonów o 4% i względną redukcję o 14%.

Analogiczne wyniki uzyskano w badaniu z randomizacją REMAP-CAP, w którym u pacjentów krytycznie chorych, otrzymujących terapię podtrzymującą na Intensywnej Terapii z powodu niewydolności oddechowej lub krążeniowej, zgon w czasie hospitalizacji wystąpił u 98 spośród 350 (28%) leczonych tocilizumabem w pierwszych 24 godzinach po przyjęciu na Intensywną Terapię i 142 z 397 (35,8%) w grupie kontrolnej. Oznacza to bezwzględną redukcję o 8% i względną redukcję o 22%.

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. Nie zmienia to faktu, że tocilizumab hamuje reakcje immunologiczne i może sprzyjać nadkażeniu bakteryjnemu.

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 leczonej 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 interleukiny może być lepszym niż CRP parametrem 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, przy czym nie odnaleziono dowodów naukowych potwierdzających silną korelację stężenia IL-6 i CRP.

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

Zastosowanie tocilizumabu u pacjentów z $SpO_2 \leq 90\%$ i stężeniem IL-6 ≥ 100 pg/mL wiąże się z potencjalnie wyższą korzyścią zdrowotną, ale przy równocześnie 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 progów IL-6 stwarza potencjalne ryzyko pozbawienia terapii chorych mogących odnieść istotne korzyści z jej stosowania.

2.2.2. Anakinra

Zalecenie (Konsensus Ekspertów)

Zasadnym jest odroczenie wydania ostatecznego zalecenia do czasu ukazania się publikacji w recenzowanym czasopiśmie, tymczasem nie zaleca się rutynowego stosowania anakinry, ograniczając jej użycie do badania klinicznego.

Uzasadnienie:

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

<https://www.aotm.gov.pl/media/2021/06/Anakinra-w-COVID-19-Rapid-review-wersja-1.1-8-czerwca-2021-r..pdf>

Wyniki próby klinicznej z randomizacją SAVE-MORE, opisane w ramach nierecenzowanego doniesienia Kyriazopoulou 2021 (*pre-print*), 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, skrócenia czasu pobytu na OIT, poprawy stanu klinicznego i zapobiegania progresji do niewydolności oddechowej.

Mając na względzie, iż dane pochodzą z publikacji typu *pre-print* Kyriazopoulou 2021, nie jest możliwe wiarygodne wnioskowanie o skuteczności anakinry do czasu opublikowania wyników w recenzowanym czasopiśmie.

Wyniki innej próby klinicznej z randomizacją (CORIMUNO-ANA-1), u pacjentów z łagodnym i umiarkowanym przebiegiem COVID-19, nie wykazały znamienych statystycznie różnic w częstości zgonów, w stanie klinicznym, wypisach ze szpitala, w złożonym punkcie końcowym obejmującym: wentylację nieinwazyjną / wentylację mechaniczną / zgon.

2.2.3. 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-19²¹**, 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 znamienych 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

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

2.3. Inhibitory kinaz

2.3.1. 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**²², 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).

2.3.2. 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**²³, 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.

3. Leki hamujące krzepnięcie

3.1. 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**²⁴, 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 chorobą 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 żylny choroby zakrzepowo-zatorowej można stosować skalę Padewską (Tabela 1).

3.2. 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**²⁵, 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.

3.3. 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.

4. 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**²⁶, 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 otrzymywania 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).

ANEKS 1.

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 powierzchniowych)	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 $>38^{\circ}\text{C}$, 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 $< \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ mmHg (z PEEP lub CPAP ≥ 5 cmH ₂ O, lub u pacjentów niewentylowanych; umiarkowany 100 mmHg $< \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ mmHg (z PEEP ≥ 5 cmH ₂ O u pacjentów niewentylowanych); ciężki: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100$ mmHg (z PEEP ≥ 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)	$< 10\text{ml/h}$	$< 0,5$		$> 0,5$			
Ciepłota ciała ($^{\circ}\text{C}$)		≤ 35	35,1–36	36,1–38	38,1–38,5	$\geq 38,6$	
Objawy neurologiczne				Świadomy	Reagujący na głos	Reagujący na ból	Brak reakcji

ANEKS 2.

Załącznik 1. Zgłoszony przez Ekspertów rzeczywisty lub potencjalny konflikt interesów

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 któregośkolwiek z pytań; *brak aktualizacji DKI (aktualne na listopad 2020 r.)*

Prof. dr hab. n. med. Rafał Niżankowski (-), Prof. dr hab. n. med. Michał Myśliwiec (-), Prof. dr hab. n. med. Piotr Szymański (9), Anna Kordecka (9, 10), Dr hab. n. med. Mirosław Czuczwar (4), Prof. dr hab. n. med. Robert Flisiak (1,2,7,8), Prof. dr hab. n. med. Justyna Kowalska (3,4,7,8), Prof. dr hab. n. med. Piotr Kuna (9)*, Prof. dr hab. med. Rafał Krenke (10), Prof. nadzw. dr hab. med. Dariusz Maciejewski (1)*, Prof. dr hab. n. med. Małgorzata Pawłowska (1,2), Prof. dr hab. med. Anna Piekarska (-), Prof. dr hab. Krzysztof Pyrc (-)*, Prof. dr hab. n. med. Piotr Radziwon (5,8)*, Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Simon (4), Prof. dr hab. n. med. Wojciech Szczeklik (-), Dr n. med. Konstanty Szuldrzyński (-), Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Tomaszewicz (1,2,8), Prof. dr hab. n. med. Andrzej Horban (brak złożonej DKI), Prof. dr hab. n. med. Radosław Owczuk (-)*, Prof. dr hab. n. med. Miłosz Parczewski (-)*, Dr n. med. Radosław Sierpiński (-)*

Załącznik 2. Deklaracja konfliktu interesów (DKI) – formularz

DEKLARACJA UJAWNIENIA KONFLIKTU INTERESÓW¹²

Dotyczy aktywności realizowanej w ramach zespołu ekspertów powołanego do realizacji zlecenia Ministra Zdrowia dotyczącego przygotowania, w oparciu o dostępne dowody naukowe i istniejące wytyczne, 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.

NAZWISKO I IMIĘ:

NAZWA PANELU/I:

Poniższe pytania mają na celu umożliwienie członkom grupy oceniającej wytyczne ujawnienie wszelkich rzeczywistych lub potencjalnych konfliktów interesów w odniesieniu do ich działań w zakresie opracowywania wytycznych. Konflikt interesów obejmuje również udział oceniających w opracowywaniu lub zatwierdzaniu którychkolwiek z wytycznych źródłowych podlegających przeglądowi w ramach opracowywanej, nowej adaptacji. Może on również obejmować związki z firmami farmaceutycznymi lub innymi korporacjami, których produkty lub usługi są powiązane z zakresem wytycznych. Interesy finansowe lub związki wymagające ujawnienia obejmują honoraria, usługi konsultingowe, zatrudnienie lub posiadanie akcji, ale nie są do tego ograniczone.

Celem deklaracji jest zidentyfikowanie przez uczestników oceny wytycznych wszelkich możliwych konfliktów interesów związanych z jakimikolwiek rozpatrywanymi wytycznymi, aby członkowie grupy oceniającej mogli sformułować własny osąd, jednocześnie biorąc pod uwagę konflikt interesów innych członków grupy.

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. UDZIAŁ W OPRACOWYWANIU WYTYCZNYCH

Czy był Pan zaangażowany / była Pani zaangażowana w opracowywanie którychkolwiek z rozpatrywanych wytycznych (np. jako członek komitetu opracowującego wytyczne)?

NIE TAK

Jeśli TAK, proszę podać wytyczne i opisać swoje zaangażowanie:

Tytuł wytycznych:

2. ZATWIERDZENIE WYTYCZNYCH

Czy uczestniczył Pan / uczestniczyła Pani bezpośrednio w jakichkolwiek procesach celem formalnego zatwierdzenia którychkolwiek z rozpatrywanych wytycznych?

NIE TAK

Jeśli TAK, proszę podać wytyczne i opisać swoje zaangażowanie:

¹² na podstawie: *The ADAPTE Collaboration (2009). The ADAPTE Process: Resource Toolkit for Guideline Adaptation. Version 2.0. Dostępne pod adresem: <http://www.g-i-n.net>. - zmodyfikowane*

Tytuł wytycznych:

3. ZATRUDNIENIE

Czy jest Pan lub był zatrudniony / jest lub była Pani zatrudniona przez autora wytycznych lub podmiot mający interes komercyjny w którychkolwiek z rozpatrywanych wytycznych?

NIE TAK

Jeśli TAK, proszę opisać:

4. DORADZTWO

Czy pracował Pan / pracowała Pani jako konsultant dla dowolnego autora wytycznych lub podmiotu, który ma komercyjny interes w którejkolwiek z rozpatrywanych wytycznych?

NIE TAK

Jeśli TAK, proszę opisać:

5. INTERESY DOTYCZĄCE WŁASNOŚCI – CZĘŚĆ A

Czy posiada Pan/Pani jakiekolwiek udziały (w tym opcje na akcje) w jakiegokolwiek jednostce, której akcje nie są przedmiotem publicznego obrotu, która ma komercyjny interes w którejkolwiek z rozpatrywanych wytycznych?

NIE TAK

Jeśli TAK, proszę opisać:

6. INTERESY DOTYCZĄCE WŁASNOŚCI – CZĘŚĆ B

Czy posiada Pan/Pani jakiekolwiek udziały (w tym opcje na akcje, ale z wykluczeniem inwestycji pośrednich (portfelowych) z wykorzystaniem funduszy inwestycyjnych itp.) o wartości 1500 USD lub wyższej w jakimkolwiek podmiocie, który ma interes komercyjny w którejkolwiek z rozpatrywanych wytycznych?

NIE TAK

Jeśli TAK, proszę opisać:

7. FINANSOWANIE BADAŃ

Czy obecnie otrzymuje lub otrzymywał Pan / otrzymuje lub otrzymywała Pani fundusze na badania od dowolnego podmiotu, który ma interes komercyjny w którejkolwiek z rozpatrywanych wytycznych?

NIE TAK

Jeśli TAK, proszę opisać:

8. HONORARIA

Czy otrzymał Pan / otrzymała Pani honoraria lub prezenty o wartości równej lub wyższej niż 3500 USD rocznie lub 7500 USD w ciągu ostatnich trzech lat od autora wytycznych lub podmiotu mającego komercyjny interes w którejkolwiek z rozpatrywanych wytycznych lub od twórców którejkolwiek z rozpatrywanych wytycznych?

NIE TAK

Jeśli TAK, proszę opisać:

9. INNE POTENCJALNE KONFLIKTY INTERESÓW

10. POTENCJALNE KONFLIKTY INTERESÓW OSÓB BLISKICH (MAŁŻONKA, ZSTĘPNYCH I WSTĘPNYCH W LINII PROSTEJ ORAZ OSÓB, Z KTÓRYMI PAN/PANI POZOSTAJE WE WSPÓLNYM POŻYCIU)

PODPIS

DATA

Załącznik 3. Metodyka aktualizacji zaleceń

Metodyka aktualizacji zaleceń – wersja 2.0

Zespół ekspercki

W skład każdego Panelu wchodzi Komitet Sterujący i Eksperci Kliniczni. Pracę Paneli koordynuje Komitet Sterujący¹³ (prof. R. Niżankowski (Przewodniczący Komitetu Sterującego), prof. M. Myśliwiec i prof. P. Szymański), który poza udziałem w pracach merytorycznych, jest odpowiedzialny za moderowanie dyskusji i ostateczną redakcję zaleceń.

Eksperci wchodzący w skład Paneli są wybitnymi polskimi 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 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 wytyczne i stanowisk, tak zagraniczne, jak i krajowe, mogą być przedmiotem dyskusji i analiz.

¹³ Od maja 2021 r. w składzie Komitetu Sterującego również Anna Kordecka (p.o. Zastępcy Dyrektora Wydziału Świadczeń Opieki Zdrowotnej, Pion Metodyki Oceny Świadczeń)

Etapy procesu opracowania zaleceń:

1. Zdefiniowanie pytania klinicznego (członkowie panelu lub Komitet Sterujący),
2. Przeprowadzenie przeglądu systematycznego (*Rapid Review*) – analitycy Agencji,
3. Spotkanie Panelu - opracowanie projektu zalecenia wraz z uzasadnieniem,
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),
6. W przypadku braku zgody, organizowane jest ponowne zebranie Panelu, w celu uzyskania konsensusu,
7. Celem procesu jest osiągnięcie konsensusu a w przypadku zgłoszenia zdania odrębnego, powyższe może być wskazane w komentarzu do zalecenia,
8. Za redakcję dokumentu wytycznych odpowiada Komitet Sterujący.

Konflikt interesów

Konflikt interesów członka zespołu definiowany jest jako finansowe lub osobiste powiązania, relacje lub zależności, które potencjalnie mogą mieć wpływ na treść wytycznych. Członkowie zespołu muszą ujawnić wszystkie związki stanowiące rzeczywisty lub mogące stanowić potencjalny konflikt interesów.

Jako istotny konflikt interesów przyjmuje się zobowiązania o rocznej równowartości 3500 USD rocznie lub 7500 USD w ciągu ostatnich trzech lat.

Deklarację konfliktu interesów (DKI) składa się zgodnie ze wzorem stanowiącym załącznik do niniejszego dokumentu do przedstawiciela Agencji. Następnie informacja o istnieniu potencjalnego lub rzeczywistego konfliktu interesów członków zespołu eksperckiego jest przekazywana do Przewodniczącego Komitetu Sterującego.

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 Zaleceń.

Członek zespołu decyduje o sposobie postępowania z konfliktem interesów. Może wyłączyć się z dyskusji, wyłączyć się z procedury konsensusu lub odstąpić od podejmowania działań.

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

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 remdesiwiru w COVID-19 (wersja 1.1, 20 listopada 2020 r.), AOTMiT
3. Przegląd doniesień naukowych dla hydroksychlorochiny i chlorochiny stosowanych w leczeniu COVID-19 (wersja 1.0, 14 października 2020 r.), AOTMiT
4. Przegląd doniesień naukowych dla amantadyny stosowanej w leczeniu COVID-19 (wersja 1.1, 19 listopada 2020 r.), AOTMiT
5. Przegląd doniesień naukowych dla lopinawiru/rytonawiru stosowanych w COVID-19 (wersja 1.0, 5 sierpnia 2020 r.), AOTMiT
6. Przegląd doniesień naukowych dla fawipirawiru stosowanego w leczeniu COVID-19 (wersja 1.1, 24 marca 2021 r.), AOTMiT
7. Przegląd doniesień naukowych dla interferonu beta stosowanego w leczeniu COVID-19 (wersja 1.0, 16 listopada 2020 r.), AOTMiT
8. Przegląd doniesień naukowych dla osocza ozdowieńców stosowanego w leczeniu COVID-19 (wersja 1.1, 27 maja 2021 r.), AOTMiT
9. Przegląd doniesień naukowych dla preparatów wytwarzanych z osocza ludzkiego (immunoglobulin) w leczeniu COVID-19 (wersja 1.0, 22 kwietnia 2021 r.), AOTMiT
10. 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
11. Przegląd doniesień naukowych dla bamlanivimabu (LY-CoV555) w leczeniu COVID-19 (wersja 1.1, 23 marca 2021 r.), AOTMiT
12. Przegląd doniesień naukowych dla REGN-COV2 (kasirivimab i imdewimab) w leczeniu COVID-19 (wersja 1.2, 22 czerwca 2021 r.), AOTMiT
13. Przegląd doniesień naukowych dla regdanvimabu (CT-P59) w leczeniu COVID-19 (wersja 1.0, 6 kwietnia 2021 r.), AOTMiT
14. Przegląd doniesień naukowych dla lenzilumabu (CT-P59) w leczeniu COVID-19 (wersja 1.0, 11 czerwca 2021 r.), AOTMiT
15. Przegląd doniesień naukowych dla sotrowimabu (VIR-7831) w leczeniu COVID-19 (wersja 1.0, 11 czerwca 2021 r.), AOTMiT
16. Przegląd doniesień naukowych dla iwermektyny w leczeniu oraz profilaktyce COVID-19 (wersja 1.1, 21 maja 2021 r.), AOTMiT
17. Przegląd doniesień naukowych dla kortykosteroidów stosowanych w COVID-19 – aktualizacja (wersja 1.2, 10 czerwca 2021 r.), AOTMiT
18. Przegląd doniesień naukowych dla glikokortykosteroidów (GKS) wziewnych stosowanych w leczeniu COVID-19 (wersja 1.0, 27 kwietnia 2021 r.), AOTMiT
19. Przegląd doniesień naukowych dla tocilizumabu stosowanego w leczeniu COVID-19 (wersja 1.1, 12 marca 2021 r.), AOTMiT
20. Przegląd doniesień naukowych dla anakinry stosowanej w leczeniu COVID-19 (wersja 1.1, 8 czerwca 2021 r.), AOTMiT
21. Przegląd doniesień naukowych dla sarilumabu w leczeniu COVID-19 (wersja 1.0, 12 lipca 2021 r.), AOTMiT
22. Przegląd doniesień naukowych dla baricytynibu w leczeniu COVID-19 (wersja 1.1, 15 września 2021 r.), AOTMiT
23. Przegląd doniesień naukowych dla tofacytynibu w leczeniu COVID-19 (wersja 1.0, 12 lipca 2021 r.), AOTMiT
24. Przegląd doniesień naukowych dla leków przeciwzakrzepowych stosowanych w leczeniu COVID-19 (wersja 1.2, 18 czerwca 2021 r.), AOTMiT
25. Przegląd doniesień naukowych dla sulodeksydu w leczeniu COVID-19 (wersja 1.0, 12 lipca 2021 r.), AOTMiT
26. Przegląd doniesień naukowych dla antybiotyków w leczeniu COVID-19 (wersja 1.0, 15 czerwca 2021 r.), AOTMiT