



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Świadczeń Opieki Zdrowotnej

**Przegląd doniesień naukowych dla sulodeksydu
w leczeniu COVID-19**

Opracowanie analityczne AOTMiT

Wersja 1.0

data ukończenia 12.07.2021 r.

KLUCZOWE INFORMACJE

- Predefiniowane kryteria włączenia do przeglądu spełniło 1 podwójnie zaślepią, randomizowaną próbą kliniczną – Gonzalez-Ochoa 2021 – porównująca skuteczność i bezpieczeństwo sulodeksydu, podawanego do 3 dnia od wystąpienia objawów COVID-19 w dawce 1000 LRU / dzień przez 21 dni, u ambulatoryjnych pacjentów z wysokim ryzykiem progresji do ciężkiej postaci COVID-19.
- Wyniki badania Gonzalez-Ochoa 2021 wykazały istotną statystycznie korzyść ze stosowania sulodeksydu w zakresie konieczności hospitalizacji (pierwszorzędowy punkt końcowy), jak również skróceniu czasu konieczności podawania dodatkowego tlenu (9 vs 11,5 dni).
- W badaniu nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy ramionami badania w zakresie śmiertelności, jak również pozostałych analizowanych punktów końcowych (tj. długość hospitalizacji, konieczność podawania dodatkowego tlenu, konieczność IMV, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe).
- Do ograniczeń badania Gonzalez-Ochoa 2021 należy przede wszystkim włączenie do badania pacjentów z podejrzeniem COVID-19 (na podstawie występujących objawów), brak analizy ITT dla drugorzędowych punktów końcowych oraz niska liczebność próby.
- Biorąc pod uwagę dostępność jedynie 1 RCT oraz jego ograniczenia, nie jest możliwe jednoznaczne wnioskowanie o skuteczności sulodeksydu w leczeniu pacjentów z COVID-19, przynajmniej do czasu opublikowania wyników kolejnych prób klinicznych z randomizacją.

1. CEL

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

2. METODYKA

Przeprowadzono przegląd systematyczny baz informacji medycznej – PubMed, EMBASE (data wyszukiwania 06.07.2021 r.). W celu odnalezienia doniesień jeszcze nieopublikowanych w ww. bazach, przeprowadzono również przegląd baz publikacji typu *pre-print* – www.medrxiv.org oraz www.researchsquare.com. W analizie wykorzystano również zasoby bazy COVID-19 (<https://covid19.aotm.gov.pl/>). W aneksie dokumentu zamieszczono strategię wyszukiwania wykorzystywaną na rzecz przeglądu.

Szczegółowe kryteria włączenia oraz wykluczenia badań pierwotnych do przeglądu zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1. Kryteria włączenia oraz wykluczenia badań do przeglądu dla sulodeksydu

	Kryteria włączenia i wykluczenia
Populacja	Pacjenci z COVID-19 (populacja główna lub subpopulacja pacjentów)
Interwencja	Sulodeksyd
Komparator	Inne postępowanie terapeutyczne / zachowawcze / opieka standardowa
Punkt końcowy	Nie zdefiniowano – wszystkie zdefiniowane w protokołach punkty końcowe dla oceny skuteczności i profilu bezpieczeństwa
Rodzaj badań	<ul style="list-style-type: none">• Badania eksperymentalne z grupą kontrolną• Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (prospektywne, retrospektywne) w przypadku braku dowodów o wyższym poziomie wiarygodności

We współpracy z Komitetem Sterującym, nadzorującym prace nad Zaleceniami w COVID-19, zaproponowano poziomy doniesień naukowych w celu określenia stopnia wiarygodności uzyskanych wyników (Tabela 3). Zastosowano również gradację wyniku badania klinicznego przy uwzględnieniu rodzaju analizowanego punktu końcowego (klinicznie istotny/zastępczy punkt końcowy) oraz wielkości efektu (wykazanie różnic istotnych statystycznie na korzyść ramienia badanego lub kontrolnego) – Tabela 2.

Tabela 2. Istotność wyniku badania pierwotnego

IS różnice na korzyść interwencji – istotny klinicznie punkt końcowy
IS różnice na korzyść interwencji – zastępczy punkt końcowy
Brak IS różnic pomiędzy ramionami badania
IS różnice na korzyść ramienia kontrolnego – zastępczy punkt końcowy
IS różnice na korzyść ramienia kontrolnego – istotny klinicznie punkt końcowy

Tabela 3. Poziomy dowodów naukowych¹

Poziom	Opis
A	<ul style="list-style-type: none"> • Wyniki >1 poprawnie zaprojektowanych RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji), • Metaanaliza poprawnie zaprojektowanych RCTs, • Wyniki ≥ 1 RCT uzupełnione danymi z wysokiej jakości rejestrów;
B	<ul style="list-style-type: none"> • Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)
C	<ul style="list-style-type: none"> • RCT z nielicznymi (≤ 2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, ograniczenia metody randomizacyjnej, zmodyfikowana analiza wyników (mITT))
D	<ul style="list-style-type: none"> • Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji, • Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe, • Poprawnie zaprojektowany rejestr, • Metaanaliza wyżej wymienionych badań pierwotnych.
E	<ul style="list-style-type: none"> • Randomizowane lub nierandomizowane próby kliniczne z licznymi (>2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, niewłaściwa metoda randomizacyjna, brak ITT), • Badania obserwacyjne prospektywne z licznymi ograniczeniami metodycznymi, retrospektywne badania z grupą kontrolną
F	<ul style="list-style-type: none"> • Badania eksperymentalne bez grupy kontrolnej, badania obserwacyjne opisowe (serie przypadków)
G	<ul style="list-style-type: none"> • Opis przypadku

¹ Prezentacja przyjętych poziomów wiarygodności na podstawie podejścia ACC/AHA (2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines, dostęp online: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIR.0000000000000678>.

3. WYNIKI PRZEGLĄDU

W ramach przeprowadzonego przeglądu odnaleziono 1 badanie z randomizacją dla efektywności klinicznej sulodeksydu:

- Gonzalez-Ochoa 2021¹.

3.1. Badania pierwotne

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

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

Lp.	Badanie	Ramie badane		Ramie kontrolne	Rodzaje analizowanych punktów końcowych	Poziom wiarygodności
		Dawka	Czas leczenia			
1.	Gonzalez-Ochoa 2021	500 LRU 2 x dziennie przez 3 tygodnie (doustnie)		placebo	Zgon, konieczność hospitalizacji, długość hospitalizacji, konieczność podawania dodatkowego tlenu, czas podawania dodatkowego tlenu, konieczność IMV, hemodializy, zdarzenia zakrzepowozatorowe, parametry laboratoryjne (tj. D-dimer, CRP, kreatynina), bezpieczeństwo (AE ogółem, poważne krwawienia)	C

AE – zdarzenia niepożądane; LRU – lipase releasing units; IMV – wentylacja mechaniczna

3.1.1. Badania z randomizacją

Badanie Gonzalez-Ochoa 2021 stanowi podwójnie zaślepioną próbę kliniczną z randomizacją, której celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa sulodeksydu, u ambulatoryjnych pacjentów z wysokim ryzykiem do ciężkiej postaci COVID-19. Sulodeksyd podawano doustnie do 3 dnia od pojawienia się objawów COVID-19, w dawce 1000 LRU / dzień przez 21 dni.

Do badania zrandomizowano 312 pacjentów (odpowiednio 157 i 155 pacjentów do ramienia sulodeksydu i placebo), jednak wyniki dla drugorzędowych punktów końcowych analizowane były dla 243 pacjentów (analiza *per-protocol*) – odpowiednio 124 i 119 pacjentów w ramieniu sulodeksydu i placebo.

W badaniu nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy ramionami badania w zakresie śmiertelności (3/124 (2%) vs 6/119 (6%), RR=0,41; 95%CI: 0,10; 1,55).

Wyniki badania wykazały istotną statystycznie korzyść ze stosowania sulodeksydu w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego tj. konieczności hospitalizacji (ITT: 15% vs 24%, p=0,04; *per protocol*: 18% vs 29%, RR=0,60 (95%CI: 0,37; 0,96); NNT=9). W ramieniu sulodeksydu odnotowano również istotnie statystycznie krótszy czas podawania dodatkowego tlenu (9 vs 11,5 dni, p=0,02) niż w ramieniu placebo.

Wyniki dla pozostałych analizowanych punktów końcowych (tj. długość hospitalizacji, konieczność dodatkowego tlenu, konieczność IMV, zdarzenia zakrzepowozatorowe) nie różniły się znamienne statystycznie pomiędzy ramionami badania.

W ramach analizy profilu bezpieczeństwa nie wykazano znamienych statystycznie różnic – zdarzenia niepożądane wystąpiły odpowiednio u 77% i 71% pacjentów w grupie sulodeksydu oraz placebo.

Do ograniczeń badania Gonzalez-Ochoa 2021 należy przede wszystkim włączenie do badania pacjentów z podejrzeniem COVID-19 na podstawie występujących objawów, brak analizy ITT dla drugorzędowych punktów końcowych oraz stosunkowo niska liczebność próby.

Szczegółowy opis metodyki i wyników badania zawiera Tabela 5.

ANEKS

Tabela 5. Opis metodyki i wyników badania Gonzalez-Ochoa 2021

Gonzalez-Ochoa 2021					
Sulodexide in the Treatment of Patients with Early Stages of COVID-19: A Randomized Controlled Trial (Thrombosis and haemostasis, 07.2021)					
Methodology	Population	Intervention	Control	Limitations	
Randomized double-blind, placebo-controlled trial with a parallel-group design Mexico Recruiting period: June 5 to August 5, 2020	N=312 (randomized), 243 (per-protocol analysis) Patients with early clinical stages of COVID-19 <u>Inclusion criteria:</u> – age>40 years – BMI of 18–35 kg/m2 – The onset of 3 days or less of suspected COVID-19 symptoms defined as any two of cough, fever, or headache. Plus one of sniff, dyspnea, diarrhea, loss of smell/taste, conjunctivitis, or body/muscle ache – High level risk to develop a severe clinical progression of COVID-19 <u>Exclusion criteria:</u> – a negative RT-PCR SARS-CoV- 2 test result – prolonged anticoagulation in the last 6 months – history of deep vein thrombosis in the previous 6 months – severe clinical symptoms that warrant immediate hospital care – chronic use of steroid medication in the previous 6 months – bed confinement in the last 6 months – already hospitalized for other reasons – previous treatment for COVID-19	Ni=157 (randomized), 124 (analyzed) Sulodexide 500 LRU twice daily for 3 weeks, oral	Nc=155 (randomized), 119 (analyzed) Placebo	– Per-protocol* analysis for most outcomes – Inclusion of patients with suspected COVID-19 symptoms	
	Patients were encouraged to continue with the standard care recommended by their health care providers.				
	Age (years), mean		55.3		54
	Female, %		52		54
	BMI, mean		29		28.7
	D-dimer, ng/dL	Mean (SD)	294 (117)		318 (131)
		>500, n (%)	14 (11)		21 (18)
	CRP, mg/dL, mean (SD)		10.6 (6.4)		10.1 (6.9)
	Comorbidities, %	Diabetes mellitus	18		24
		Hypertension	39		29
		COPD	24		22
		Cardiovascular disease	23		19
		C19HC risk calculator, mean	14		14
	Other treatment, %	LMWHs	10		13
		NOACs	7		9
Ivermectin		44	50		
Hydroxychloroquine		37	30		
Corticosteroids		64	61		
Statins		20	18		
Antibiotics		33	29		
Other NSAIDs	54	47			

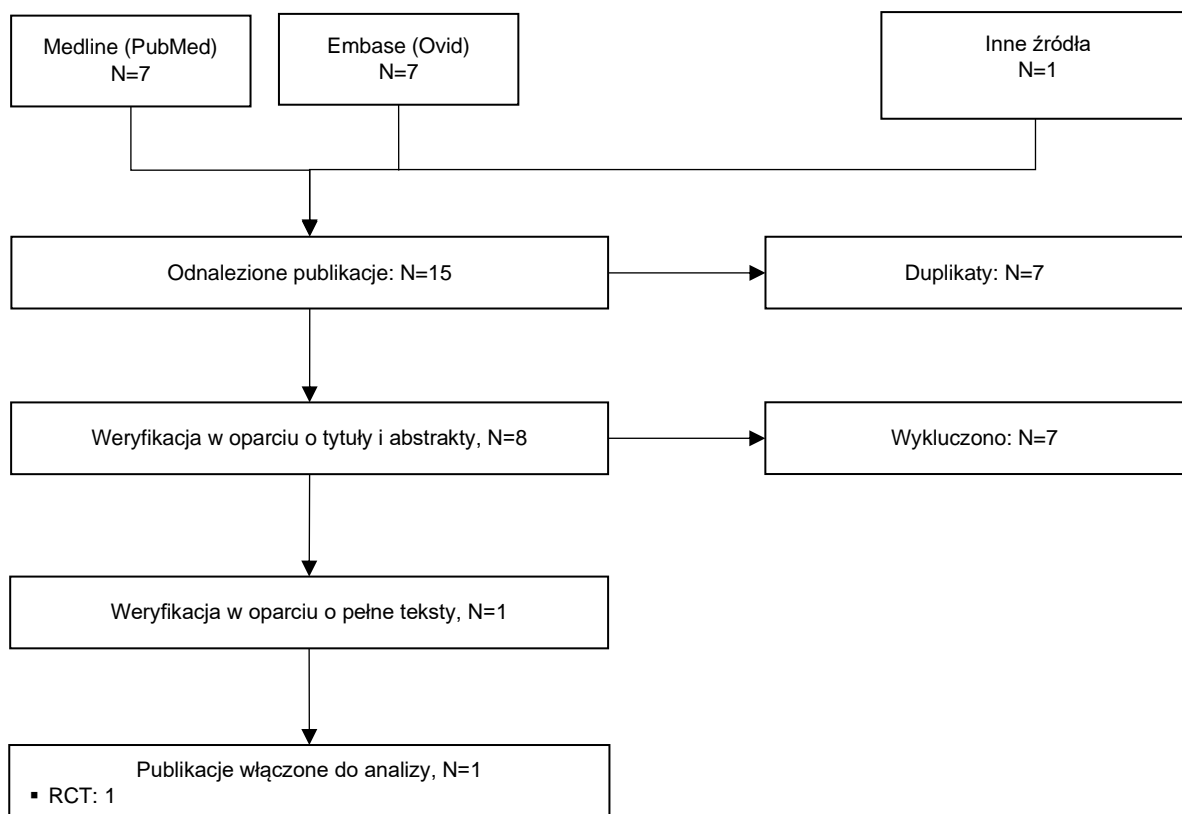
Gonzalez-Ochoa 2021						
		Omeprazole	79	88		
		Antacids	35	30		
		Inhaled bronchodilators	56	71		
		Oseltamivir	27	24		
Results						
Outcome			Sulodexide	Placebo	Statistical variability of differences	
event	follow-up period				relative parameter (95% CI)/p	absolute parameter (95% CI)
Need for hospital admission for clinical care	Per protocol, n/N (%)	21 days	22/124 (18)	35/119 (29)	RR=0.60 (0.37; 0.96)	^NNT=9 (4.5; 92.9)
	ITT, %		15	24	p=0.04	-
Length of hospital care (days), mean (SD)		NA	6.3 (4.1)	7.8 (4.5)	p=0.21	-
Need for supplemental oxygen, n (%)		21 days	37/124 (30)	50/119 (42)	RR=0.71 (0.50; 1.00)	-
LOD of supplemental oxygen, mean (SD)		NA	9 (7.2)	11.5 (9.6)	p= 0.02	-
Mortality, n (%)		21 days	3/124 (2)	7/119 (6)	RR=0.41 (0.10; 1.55)	-
Invasive mechanical ventilation, n (%)			3/124 (2)	6/119 (5)	RR=0.47 (0.12; 1.87)	-
Hemodialysis, n (%)			0	0	-	-
Thromboembolic events, n (%)			2/124 (2)	2/119 (2)	RR=0.95 (0.13; 6.70)	-
Laboratory findings						
D-dimer, ng/dL	Mean (SD)	Week 2	465 (630)	898 (1215)	ND	-
	>500, n (%)		27/124 (22)	56/119 (47)	RR=0.46 (0.31; 0.67)	^NNT=4 (2.7; 7.3)
CRP, mg/dL	Mean (SD)		12.5 (10.2)	17.8 (11.5)	p<0.01	-
Creatinine, mg/dL	>1.6		11/124 (8.8)	12/119 (10.0)	RR=0.87 (0.40; 1.91)	-
Safety						
Total adverse events, n (%)		21 days	96/124 (77)	85/199 (71)	RR=1.08 (0.93; 1.25)	-
Major bleeding, n (%)			0/124 (0)	1/119 (0.8)	RR=3.12 (0.12; 75.96)	-
Authors' conclusions: Treatment of COVID-19 patients with sulodexide, when provided within 3 days of clinical onset, improved their clinical outcomes. Although the results should be confirmed, sulodexide could be valuable in an outpatient setting.						

* exclusion of patients who began the treatment before reporting a negative RT-PCR SARS-CoV2 test result

LRU – lipase releasing units; COPD – chronic obstructive pulmonary disease; CRP– C-reactive protein; LMWHs – low-molecular-weight heparins; NOACs – non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (novel oral anticoagulants); NSAIDs – nonsteroidal anti-inflammatory drugs; LOD – length of days; RR – relative risk; NNT – number needed to treat; ^ AHTAPol's own calculation; NA – not applicable; ND – no data; ITT – intention-to-treat analysis

Tabela 6. Strategie wyszukiwania w PubMed i Embase

Bazy informacji medycznej	Wyniki
Pubmed	06.07.2021
1. "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept] OR "COVID-19"[Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2" OR COVID-19 OR "COVID 19" OR COVID19 OR SARS-CoV-2 OR "SARS CoV 2" OR "SARS-CoV 2" OR "SARSCoV 2" OR "SARS CoV-2" OR "SARS CoV2" OR SARS-CoV2 OR SARSCoV-2 OR SARSCoV-2 OR SARS2 OR "SARS 2" OR SARS-2 OR 2019-nCoV OR "2019 nCoV" OR 2019nCoV OR "2019 novel coronavirus" OR "coronavirus disease 2019" OR "coronavirus disease-19" OR "novel coronavirus pneumonia" OR "novel coronavirus disease" OR "novel coronavirus infected disease" OR "novel coronavirus infection pneumonia" OR "novel coronavirus infected pneumonia" OR "new coronavirus disease" OR "new coronavirus infected disease" OR "new coronavirus infection pneumonia" OR "Wuhan coronavirus" OR "Wuhan seafood market pneumonia virus" OR "2019-novel coronavirus" OR "2019 new coronavirus" OR "2019-new coronavirus" OR "coronavirus disease-2019" OR SARSCoV2	153 577
2. sulodexide	365
3. 1 AND 2, Filters: English, Polish	7
Embase	06.07.2021
1. ("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2" OR COVID-19 OR "COVID 19" OR COVID19 OR SARS-CoV-2 OR "SARS CoV 2" OR "SARS-CoV 2" OR "SARSCoV 2" OR "SARS CoV-2" OR "SARS CoV2" OR SARS-CoV2 OR SARSCoV-2 OR SARSCoV-2 OR SARS2 OR "SARS 2" OR SARS-2 OR 2019-nCoV OR "2019 nCoV" OR 2019nCoV OR "2019 novel coronavirus" OR "coronavirus disease 2019" OR "coronavirus disease-19" OR "novel coronavirus pneumonia" OR "novel coronavirus disease" OR "novel coronavirus infected disease" OR "novel coronavirus infection pneumonia" OR "novel coronavirus infected pneumonia" OR "new coronavirus disease" OR "new coronavirus infected disease" OR "new coronavirus infection pneumonia" OR "Wuhan coronavirus" OR "Wuhan seafood market pneumonia virus" OR "2019-novel coronavirus" OR "2019 new coronavirus" OR "2019-new coronavirus" OR "coronavirus disease-2019" OR SARSCoV2).ab,kw,ti.	144 553
2. (sulodexide).ab,kw,ti.	506
3. 1 AND 2	7



Rysunek 1. Proces selekcji doniesień, zgodnie z zaleceniami PRISMA (data wyszukiwania: 06.07.2021)

Tabela 7. Badania pierwotne włączone do przeglądu Agencji

L.p.	Badanie	Tytuł
1.	Gonzalez-Ochoa 2021	Sulodexide in the Treatment of Patients with Early Stages of COVID-19: A Randomized Controlled Trial

Piśmiennictwo

1. Gonzalez-Ochoa AJ, Raffetto JD, Hernández AG, Zavala N, Gutiérrez O, Vargas A, Loustaunau J. Sulodexide in the Treatment of Patients with Early Stages of COVID-19: A Randomized Controlled Trial. *Thromb Haemost.* 2021 Jul;121(7):944-954. doi: 10.1055/a-1414-5216. Epub 2021 Mar 7.