



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

**Przegląd doniesień naukowych dla hydroksychlorochiny i  
chlorochiny stosowanych w leczeniu COVID-19**

Opracowanie analityczne AOTMiT

*Wersja 1.0*  
14.10.2020 r.

## KLUCZOWE INFORMACJE

- Mając na względzie niską jakość doniesień naukowych, wynikającą z poważnych ograniczeń badań (m.in. krytycznie niska liczebność prób, nieskuteczna randomizacja, odchylenia od protokołu), jak również różnice w zakresie opcji stanowiących ramię kontrolne w badaniach, wyciągnięcie jednoznacznych wniosków w zakresie wpływu stosowania chlorochiny (CQ) na uzyskiwane efekty terapeutyczne względem leczenia standardowego bez CQ jest niemożliwe.
- Prezentowane w badaniach randomizowanych wyniki nie dają podstaw do wnioskowania na temat korzyści wynikających ze stosowania hydroksychlorochiny (HCQ) u pacjentów z COVID-19, zarówno u pacjentów z łagodną postacią choroby, jak i u pacjentów hospitalizowanych. Wyniki RCTs mogą wskazywać na wątpliwy profil bezpieczeństwa HCQ, szczególnie u pacjentów z łagodnym przebiegiem COVID-19.
- Wyniki RCTs przeprowadzonych z udziałem pacjentów hospitalizowanych (stan umiarkowany, ciężki lub krytyczny) wskazują, że dla większości analizowanych punktów końcowych różnice pomiędzy ramionami badań nie były istotne statystycznie. Istotne statystycznie różnice na niekorzyść stosowania HCQ odnotowane zostały w badaniu RECOVERY, gdzie u pacjentów wyjściowo nie poddanych wentylacji mechanicznej zaobserwowano istotny statystycznie wzrost ryzyka inwazyjnej wentylacji mechanicznej lub zgonu. Ponadto, w badaniu zaobserwowano również wydłużenie pobytu w szpitalu w ramieniu HCQ oraz niższe prawdopodobieństwo wypisu w ciągu 28 dni.
- Wyniki randomizowanego badania Cavalcanti 2020, w którym HCQ stosowano również w skojarzeniu z azytromycyną wskazują, że dodanie azytromycyny nie wpłynęło istotnie na zmianę wyników terapii.
- Analiza wyników badań obserwacyjnych, prezentujących wyniki dla HCQ nie pozwala na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków w zakresie wpływu stosowania HCQ na uzyskiwane efekty terapeutyczne względem leczenia standardowego bez HCQ. Wynik badania prospektywnego Geleris 2020 wskazują na ponad 2-krotny wzrost ryzyka zgonu, podczas gdy wyniki badania prospektywnego Membrillo 2020 wskazują na niższe ryzyko zgonu pacjentów przyjmujących HCQ. Wyniki badań retrospektywnych również nie są spójne, przedstawiając wyniki zarówno na korzyść, jak i niekorzyść HCQ.
- Odnalezione badania wtórne wskazują na brak korzyści ze stosowania hydroksychlorochiny i chlorochiny w leczeniu pacjentów z COVID-19. Wyniki metaanaliz sugerują brak skuteczności terapii hydroksychlorochiną u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną postacią COVID-19. Stosowanie hydroksychlorochiny w monoterapii u hospitalizowanych pacjentów z COVID-19 nie jest związane ze zmniejszeniem śmiertelności, natomiast hydroksychlorochina w skojarzeniu z azytromycyną może istotnie zwiększać śmiertelność.

## STRESZCZENIE

Celem opracowania jest ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa chlorochiny (CQ) i hydroksychlorochiny (HCQ), stosowanych w monoterapii lub jako terapia dodana do leczenia standardowego 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).

W niniejszym dokumencie zestawiono publikacje odnalezione w ramach przeglądu doniesień naukowych, przeprowadzonego na rzecz wydania 1. wersji Zaleceń w COVID-19 (24.04.2020 r.) oraz na rzecz aktualizacji dokumentu (przeszukanie baz: 10.09.2020 r.). W aneksie zamieszczono opisy metodyki i wyników włączonych do przeglądu prób klinicznych.

### **Chlorochina**

Dostępność doniesień naukowych dla skuteczności chlorochiny stosowanej w COVID-19 jest ograniczona. W przeglądzie uwzględnione zostały 3 badania randomizowane przeprowadzone z udziałem hospitalizowanych pacjentów z umiarkowanym lub krytycznym nasileniem COVID-19. Wstępne wyniki randomizowanej, podwójnie zaślepionej próby klinicznej Borba 2020 wskazują na ponad 2-krotny wzrost ryzyka zgonu w przypadku zastosowania chlorochiny w wysokich dawkach w porównaniu do niskich dawek w populacji pacjentów z ciężkim zespołem oddechowym spowodowanym infekcją SARS-CoV-2. W badaniu Chen L. 2020 zaobserwowano, że stosowanie CQ jako terapii dodanej do opieki standardowej istotnie statystycznie skróciło czas do wyzdrowienia klinicznego (5,5 vs 7,5 dnia), czas do uzyskania ujemnego wyniku testu RT-PCR (2,5 vs 7 dni), jak również wiązało się z lepszymi wynikami w punktacji oceniającej obraz tomografii komputerowej w porównaniu do opieki standardowej. Badanie Huang 2020a porównujące CQ z LPV/RTV wskazało na przewagę CQ tylko w zakresie wskaźnika wypisu ze szpitala w ciągu 14 dni (100% vs 50%). W żadnym z badań nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych.

**Mając na względzie niską jakość doniesień naukowych, wynikającą z poważnych ograniczeń badań (m.in. krytycznie niska liczebność prób, nieskuteczna randomizacja, odchylenia od protokołu), jak również różnice w zastosowanych komparatorach, wnioskowanie na temat skuteczności chlorochiny u pacjentów z COVID-19 jest niemożliwe.**

### **Hydroksychlorochina**

Spośród włączonych do przeglądu badań randomizowanych, trzy przeprowadzono z udziałem pacjentów z łagodnym przebiegiem COVID-19: w dwóch badaniach pacjenci nie byli hospitalizowani (Mitja 2020, Skipper 2020), natomiast w jednym badaniu, obejmującym dodatkowo pacjentów z umiarkowanym nasileniem (oraz 1% pacjentów w stanie ciężkim), pacjenci poddani byli hospitalizacji (Tang 2020). W badaniu Chen L. 2020, pomimo, że kwalifikowano do niego pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi objawami COVID-19, uwzględniono w analizie jedynie wyniki pacjentów z umiarkowanymi objawami choroby. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic dla ryzyka zgonu, uzyskiwania ujemnych wyników testu RT-PCR oraz złagodzenia objawów choroby. **Istotne statystycznie różnice odnotowano tylko w zakresie występowania działań niepożądanych – w każdym badaniu na niekorzyść hydroksychlorochiny.**

Spośród włączonych do przeglądu badań randomizowanych, większość przeprowadzona została z udziałem pacjentów hospitalizowanych. Wyniki badań wskazują, że dla większości analizowanych punktów końcowych różnice pomiędzy ramionami badań nie były istotne statystycznie (m.in. występowanie zgonów, działań niepożądanych, pogorszenia / zmiana stanu klinicznego, konieczność wentylacji mechanicznej). Istotne statystycznie różnice na niekorzyść stosowania HCQ odnotowano w badaniu RECOVERY, gdzie u pacjentów nie otrzymujących wentylacji mechanicznej na początku badania zaobserwowano istotny statystycznie wzrost ryzyka przejścia do inwazyjnej wentylacji mechanicznej lub zgonu (29,8% vs 26,5%). Ponadto, w badaniu zaobserwowano również wydłużenie pobytu w szpitalu (16 vs 13 dni) w ramieniu HCQ oraz istotnie statystycznie niższe prawdopodobieństwo wypisu w ciągu 28 dni (60,3 vs 62,8%).

Chociaż dane w badaniu RECOVERY wskazują na zbliżoną częstość występowania w obu ramionach częstoskurczu nadkomorowego, komorowego lub migotania przedsionków, jak również bloku przedsionkowo-komorowego wymagającego interwencji, w randomizowanym badaniu Cavalcanti 2020 u pacjentów stosujących HCQ odnotowano znamienne statystycznie częstszy interwał QT >480 msec w ciągu 7 dni (15% vs 2%).

Wyniki badania Cavalcanti 2020, w którym porównywano również HCQ stosowaną w skojarzeniu z azytromycyną wskazują, że dodatkowe zastosowanie azytromycyny nie wpłynęło istotnie na zmianę wyników dla HCQ.

Wyniki prospektywnych badań obserwacyjnych w zakresie redukcji ryzyka zgonu dla porównania skuteczności HCQ względem opieki standardowej (SoC) w COVID-19 są niejednoznaczne. Wyniki badania Geleris 2020 wskazują na ponad 2-krotny wzrost ryzyka zgonu, natomiast w ramach badania Membrillo 2020 odnotowano 55% redukcję ryzyka zgonu. Na uwagę zasługuje też niejednorodność wyników retrospektywnych prób klinicznych, z których wiele wskazuje na wyższą lub niższą śmiertelność u pacjentów stosujących HCQ lub HCQ+AZM w COVID-19.

W badaniach obserwacyjnych porównujących HCQ z SoC/brakiem HCQ, istotne statystycznie różnice odnotowano:

- na korzyść HCQ dla wskaźnika wypisu ze szpitala – Sbidian 2020 (w 6 badaniach brak istotnych statystycznie różnic);
- na korzyść HCQ dla częstości ekstubacji – Grimaldi 2020
- na niekorzyść HCQ dla długości pobytu w szpitalu (10 vs 6 dni) – Albani 2020;
- na niekorzyść HCQ dla konieczności wdrożenia wentylacji mechanicznej – Fried 2020 (w 3 badaniach brak istotnych statystycznie różnic).

Analiza w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi.

Wyniki dla największej liczby pacjentów stosujących HCQ przedstawiono w badaniach Catteau 2020, Fried 2020 (>4 tys. osób), a następnie CORIST (>2 tys. osób), Ayerbe 2020 i Arshad 2020 (>1 tys. osób). Należy jednak zaznaczyć, że pomimo dużej liczebności populacji badania te, podobnie jak pozostałe uwzględnione w przeglądzie badania obserwacyjne, posiadają liczne ograniczenia, wynikające m.in. z różnic w charakterystykach pacjentów, braku danych o równocześnie przyjmowanych terapiach, retrospektywnego projektu.

W badaniach przedstawiających analizę dla HCQ stosowanej w skojarzeniu z AZM wyniki są zbliżone. Na uwagę zasługuje jednak fakt, że przedstawiona w badaniu retrospektywnym Rosenberg 2020 analiza dla HCQ w skojarzeniu z AZM w porównaniu do SoC, jak również dla HCQ względem AZM, wskazywała na istotnie statystycznie częstsze incydenty zatrzymania akcji serca. Warto przy tym zaznaczyć, że w tym samym badaniu, wyniki przedstawione dla HCQ bez AZM w porównaniu do SoC nie wskazywały na występowanie istotnych statystycznie różnic, czego przyczyną może być jednak wyjściowo większe obciążenie niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi populacji w ramieniu HCQ. W zakresie częstości nieprawidłowych wyników ECG (arytmia lub wydłużenie QT) różnice nie były istotne statystycznie w żadnym z porównań.

Odnalezione najbardziej aktualne badania wtórne o najwyższym poziomie wiarygodności wskazują na brak korzyści ze stosowania hydroksychlorochiny i chlorochiny w leczeniu pacjentów z COVID-19. Autorzy badania Pathak 2020 sugerują brak korzyści terapeutycznych płynących z zastosowania hydroksychlorochiny u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną postacią COVID-19. Autorzy przeglądu systematycznego z metaanalizą Fiolet 2020 wnioskuje, że stosowanie hydroksychlorochiny w monoterapii u hospitalizowanych pacjentów z COVID-19 nie było związane ze zmniejszeniem śmiertelności, natomiast stosowanie hydroksychlorochiny w skojarzeniu z azytromycyną istotnie zwiększało śmiertelność. Autorzy badania Chivese 2020 wnioskuje, że istnieją jednoznaczne dowody wskazujące na brak skuteczności klinicznej chlorochiny oraz hydroksychlorochiny stosowanej w monoterapii lub w skojarzeniu z azytromycyną w leczeniu COVID-19 oraz w leczeniu zaostrzenia choroby.



## 1. CEL

Celem opracowania jest ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa chlorochiny (CQ) i hydroksychlorochiny (HCQ), stosowanych w monoterapii lub jako terapia dodana do leczenia standardowego 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

W niniejszym dokumencie zestawiono wyniki badań pierwotnych zidentyfikowanych w ramach przeglądu doniesień naukowych dla chlorochiny i hydroksychlorochiny stosowanych w COVID-19.

Przeprowadzono przegląd baz informacji medycznej – PubMed przez Medline oraz EMBASE (przeszukanie baz na rzecz wersji 1.0 Zaleceń w COVID-19 21.04.2020 r.; aktualizacja 10.09.2020 r.). W celu odnalezienia doniesień jeszcze nieopublikowanych w ww. bazach, przeprowadzono również przegląd bazy publikacji typu *pre-print* - [www.medrxiv.org](http://www.medrxiv.org), zawężając wyszukiwanie do okresu 01.07-10.09.2020 r. W analizie wykorzystano również zasoby bazy COVID-19 ([www.covid19.aotm.gov.pl](http://www.covid19.aotm.gov.pl)).

W aneksie dokumentu zamieszczono strategię wyszukiwania wykorzystywaną na rzecz przeglądu.

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

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

Kryteria włączenia w PICO	
<b>Populacja</b>	Pacjenci z COVID-19 (populacja główna lub subpopulacja pacjentów)
<b>Interwencja</b>	Hydroksychlorochina, chlorochina
<b>Komparator</b>	Inne postępowanie terapeutyczne / zachowawcze / opieka standardowa
<b>Punkt końcowy</b>	Nie zdefiniowano – wszystkie punkty końcowe dla oceny skuteczności i profilu bezpieczeństwa
<b>Rodzaj włączanych badań</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Badania eksperymentalne z grupą kontrolną;</li><li>• Badania obserwacyjne z grupą kontrolną: prospektywne lub retrospektywne (badania obserwacyjne z udziałem minimum 100 osób, w grupie interwencji);</li><li>• Badania eksperymentalne jednoramienne oraz badania obserwacyjne opisowe (<i>case studies, case series</i>) w przypadku braku dowodów naukowych o wyższym poziomie wiarygodności;</li><li>• Rejestry obejmujące &gt;1000 pacjentów;</li><li>• Przeglądy systematyczne z metaanalizą (kwalifikacja najbardziej aktualnych opracowań wtórnych obejmujących największą liczbę badań, wykluczenie prac do których włączono badania pierwotne włączone do wcześniej opublikowanych prac).</li></ul>

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

**Tabela 2. Istotność wyniku badania pierwotnego**

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

**Tabela 3. Poziomy dowodów naukowych<sup>1</sup>**

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

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

### 3. WYNIKI PRZEGLĄDU

W ramach przeprowadzonego przeglądu dla oceny efektywności klinicznej chlorochiny i hydroksychlorochiny w COVID-19 odnaleziono 24 badania pierwotne, w tym:

- 7 RCTs (Horby 2020, Cavalcanti 2020, Abd-Elsalam 2020, Chen L. 2020, Tang 2020, Mitja 2020, Skipper 2020)
- 4 badania obserwacyjne prospektywne (Geleris 2020, Membrillo 2020, Huang 2020b, Grimaldi 2020)
- 13 badań obserwacyjnych retrospektywnych (Catteau 2020, Fried 2020, CORIST, Ayerbe 2020, Arshad 2020, Sibidem 2020, Ip 2020, Albani 2020, Roomi 2020, Lagier 2020, Singh 2020, Rosenberg 2020, Rivera 2020).

Ponadto, odnaleziono opublikowaną wersję badania Magagnoli 2020, wcześniej dostępnego jedynie jako pre-print.

Należy wspomnieć także o badaniu Mehra 2020 - rejestrze pacjentów przyjętych do ok. 1200 szpitali na świecie, spośród 96 032 chorych z COVID-19, niemal 15 tysięcy osób przyjęło HCQ lub CQ. Analiza danych rejestrowych została opublikowana 22 maja 2020 roku. Wyniki badania w zakresie skuteczności stosowania hydroksychlorochiny oraz chlorochiny wskazują na wzrost ryzyka arytmii serca. Dodatkowo, wykazano, że ryzyko zgonu w przypadku stosowania HCQ lub CQ było odpowiednio o 18% i 16,5% wyższe względem SoC. W grupie kontrolnej ryzyko zgonu nie przekroczyło 9%. Na podstawie powyższych wniosków WHO wstrzymała badanie skuteczności i bezpieczeństwa HCQ i CQ w COVID-19. [1] Należy zaznaczyć, że eksperci kliniczni poddali pod wątpliwość dane badania, 3 z 4 autorów publikacji złożyło wnioski o wycofanie publikacji, w wyniku czego publikacja została oficjalnie wycofana 5 czerwca 2020 roku. [2] 3 czerwca 2020 r. WHO poinformowała o wznowieniu badań nad HCQ i CQ. [3] 4 lipca 2020 WHO przyjęła zalecenie Międzynarodowego Komitetu Sterującego *SOLIDARITY Trial*, dotyczące przerwania badania dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa HCQ. Zalecenie sformułowano na podstawie tymczasowych wyników badania *SOLIDARITY*, które sugerują niewielkie korzyści w zakresie zmniejszenia śmiertelności hospitalizowanych pacjentów z COVID-19 w porównaniu z opieką standardową lub ich brak. [4]

W Tabeli 4 zestawiono badania pierwotne odnalezione w ramach przeglądu baz informacji medycznej (data przeszukiwania: 21.04.2020 r.) oraz przeglądu aktualizacyjnego (10.09.2020 r.). Opisy metodyki i wyników badań przedstawiają tabele zamieszczone w aneksie dokumentu.

Kryteria włączenia do przeglądu spełniło również 7 badań wtórnych, jednak zgodnie z obowiązującymi wytycznymi AOTMiT, w analizie uwzględniono najbardziej aktualne spośród odnalezionych doniesień o najwyższym poziomie wiarygodności (przeglądy systematyczne z metaanalizą), tj.:

- Pathak 2020 (przeгляд systematyczny w metaanalizę, do którego włączono badania z randomizacją),
- Fiolet 2020 (przeгляд systematyczny w metaanalizę, do którego włączono badania z randomizacją oraz badania obserwacyjne),
- Chivese 2020 (metaanaliza przeglądów systematycznych).



**Tabela 4. Zestawienie zidentyfikowanych badań pierwotnych dla chlorochiny i hydroksychlorochiny stosowanych w COVID-19**

L.p.	Badanie	Ramię badane			Ramię kontrolne	Rodzaje analizowanych punktów końcowych	Poziom wiarygodności
		Interwencja	Dawka CQ / HCQ	Czas leczenia			
<b>Wersja 1.0 Zaleceń, 24.04.2020</b>							
1.	<b>Borba 2020<sup>2</sup></b>	CQhd	Dzień 0-10: 2x4 (150mg) =600 mg CQ	10 dni	CQld + PLC	Zgon, QTc, częstoskurcz komorowy	<b>C</b>
2.	<b>Huang 2020a</b>	CQ	1-10 dni: 500 mg p.o. 2 x 1	10 dni	LPV/RTV	Wypis ze szpitala, ujemny wynik PCR, działania niepożądane, poprawa w TK	<b>C</b>
3.	<b>Chen Z. 2020</b>	HCQ + SoC	200 mg 2 x 1	5 dni	PLC + SoC	Czas do normalizacji temperatury ciała, czas do ustąpienia kaszlu, poprawa w TK, progresja do ciężkiej postaci choroby, działania niepożądane,	<b>C</b>
4.	<b>Chen J. 2020</b>	HCQ + SoC	400 mg 1x1	5 dni	SoC	Ujemny wynik PCR, czas do normalizacji temperatury, radiologiczna progresja w TK, działania niepożądane	<b>C</b>
5.	<b>Gautret 2020a</b>	HCQ + SoC +/-AZM	200 mg 3x 1	10 dni	SoC	Ujemny wynik PCR	<b>E</b>
6.	<b>Mahévas 2020</b>	HCQ + SoC +/- AZM +/- amoksycylina z kwasem klawulanowym	600 mg 1 x 1	bd	SoC	Zgon, wypis ze szpitala, możliwość zakończenia podawania tlenu, zmiany EKG wymagające zaprzestania terapii HCQ	<b>E</b>
7.	<b>Magagnoli 2020</b>	HCQ + SoC HCQ + AZM + SoC	Mediana dziennej dawki HCQ: 400 (IQR 400–480) mg	5 dni (mediana)	SoC	Zgon, wypis ze szpitala, wdrożenie wentylacji mechanicznej	<b>E</b>
8.	<b>Gautret 2020b</b>	HCQ + AZM	200 mg 3x1	max. 10 dni	-	Zgon, wypis ze szpitala, transfer na OIOM, wdrożenie tlenoterapii, ujemny wynik PCR	<b>F</b>
<b>Przegląd doniesień, 14.10.2020</b>							
9.	<b>Horby 2020</b>	HCQ	800 mg (4x200 mg p.o.) w 0 i 6h, następnie 400 mg) co 12h	9 dni lub do wypisu	SoC	Zgon, wypis ze szpitala, inwazyjna wentylacja mechaniczna, zaburzenia rytmu serca	<b>B</b>
10.	<b>Cavalcanti 2020</b>	HCQ HCQ + AZM	400 mg 2x dziennie	7 dni	SoC	Zgon, poprawa kliniczna wg 7-stopniowej skali porządkowej, konieczność wdrożenia nieinwazyjnej wentylacji oraz inwazyjnej wentylacji, działania niepożądane, interwał QTc	<b>C</b>
11.	<b>Abd-Elsalam 2020</b>	HCQ	Dzień 1- 400 mg 2x1 Dzień 2-15 – 200 mg 2x1	15 dni	SoC	Zgon, wyzdrowienie, konieczność przeniesienia na OIOM, konieczność wdrożenia mechanicznej wentylacji, czas do uzyskania ujemnego wyniku PCR, czas do poprawy klinicznej, czas do wypisu ze szpitala	<b>C</b>
12.	<b>Chen L. 2020</b>	HCQ	1000 mg raz na dobę p.o. w 1. dzień, a następnie 500 mg raz na dobę	10 dni	SoC	Czas do wyzdrowienia klinicznego, czas od randomizacji do zakończenia terapii tlenowej, wynik	<b>C</b>

		CQ	200 mg BID			CT w 7. dniu po randomizacji, czas do osiągnięcia negatywnego wyniku testu, działania niepożądane	
13.	<b>Tang 2020</b>	HCQ + SoC	Dzień 0-3: 1200mg x 1, potem 800mg x 1	Do 2 tyg. - łagodny/umiarkowany stan Do 3 tyg. - ciężki stan	SoC	Negatywna konwersja SARS-CoV-2 do 28. dnia – wskaźnik oraz czas, złagodzenie objawów – wskaźnik oraz czas, działania niepożądane	<b>C</b>
14.	<b>Mitja 2020</b>	HCQ	800 mg w dniu 1., następnie 400 mg 1x dziennie	6 dni	brak leczenia przeciwwirusowego	Brak hospitalizacji z ustąpieniem objawów w domu, hospitalizacja niewymagająca wentylacji mechanicznej, hospitalizacja wymagająca wentylacji mechanicznej, zgon, czas od randomizacji do ustąpienia objawów, wiremia, AE, SAE	<b>C</b>
15.	<b>Skipper 2020</b>	HCQ	800 mg jednorazowo, następnie 600 mg po 6-8h i 600 mg 1 x dziennie przez 4 dni	5 dni	placebo	Zmiana nasilenia objawów, zgon, hospitalizacja, działania niepożądane	<b>C</b>
16.	<b>Geleris 2020</b>	HCQ + AZM	Dzień 1: 600 mg 2x1 + 500mg 1x1 Dzień 2-5: 400 mg 1x1 + 250 mg 1x1	5 dni	SoC	Intubacja lub zgon, wypis ze szpitala	<b>D</b>
17.	<b>Membrillo 2020</b>	HCQ	Dawka nasycająca 800 mg + 400 mg, a następnie dawka podtrzymująca 400 mg na dobę.	bd	brak leczenia HCQ	Zgon, wypis ze szpitala, skumulowany czas przeżycia	<b>D</b>
18.	<b>Huang 2020b</b>	CQ	500 mg p.o. 1x1 lub 2x1	max 10 dni	brak leczenia CQ	Ujemny wynik PCR, działania niepożądane	<b>D</b>
19.	<b>Catteau 2020</b>	HCQ	Dzień 1. 400 mg 2X1, Dzień 2.-5. 200 mg 2x1)	5 dni	SoC	Zgon	<b>E</b>
20.	<b>Fried 2020</b>	HCQ	bd	bd	brak leczenia HCQ	Zgon, wypis ze szpitala, dalszy pobyt w szpitalu, konieczność wentylacji mechanicznej, zapalenie płuc	<b>E</b>
21.	<b>CORIST</b>	HCQ	200 mg 2 x 1	5-10 dni	SoC	Zgon	
22.	<b>Ayerbe 2020</b>	HCQ	bd	bd	brak leczenia HCQ	Zgon	<b>E</b>
23.	<b>Arshad 2020</b>	HCQ (A) AZM (B) HCQ + AZM (C)	1. dzień – 400 mg 2x1 2.-5. dzień – 200 mg 1x1	5 dni	brak leczenia HCQ bądź AZM	Śmiertelność wewnątrzszpitalna	<b>E</b>
24.	<b>Sbidian 2020</b>	HCQ (A) HCQ+AZM (B)	dawka nasycająca 600 mg 1. dnia, a następnie 400 mg dziennie	10 dni	brak leczenia HCQ i AZM	Zgon, wypis ze szpitala	<b>E</b>

<sup>2</sup> Zmiana statusu publikacji Borba 2020 z pre-print na opublikowany (publikacja dnia 24.04.2020r.), wyniki zostały zaktualizowane.

25.	<b>Ip 2020</b>	HCQ (A) HCQ + AZM (B) AZM (C)	HCQ 80% pacjentów: 1 dzień: 800 mg 2-5 dzień: 400 mg	5 dni (mediana)	brak leczenia HCQ	Zgon	<b>E</b>
26.	<b>Albani 2020</b>	HCQ (A) AZM (B) HCQ + AZM (C)	200 mg 2x1	5-7 dni	brak leczenia HCQ bądź AZM	Śmiertelność wewnątrzszpitalna, przyjęcie na OIOM, długość hospitalizacji	<b>E</b>
27.	<b>Grimaldi 2020</b>	HCQ	bd	bd	SoC	Przeżycie, liczba dni bez respiratora, tryb wentylacji (zgon, tryb kontrolowany lub ECMO, ekstubacja), ostre uszkodzenie nerek (konieczność/brak konieczności terapii nerkozastępczej)	<b>E</b>
28.	<b>Roomi 2020</b>	HCQ	bd	bd	SoC	Zgon, inwazyjna wentylacja mechaniczna, leczenie na OIOM, wypis ze szpitala, dializowanie	<b>E</b>
29.	<b>Lagier 2020</b>	HCQ+AZM	HCQ 200 mg p.o. 3xdziennie	10 dni	HCQ+AZM < 3 dni HCQ monoterapia AZM monoterapia brak leczenia HCQ i AZM	Zgon, czas trwania hospitalizacji, hospitalizacja ≥10 dni, przejście na OIOM, zgon i / lub OIOM, zły wynik kliniczny (zgon, OIOM i / lub hospitalizacja ≥10 dni)	<b>E</b>
30.	<b>Singh 2020</b>	HCQ+AZM	bd	bd	SoC	Zgon, mechaniczna wentylacja	<b>E</b>
31.	<b>Rosenberg 2020</b>	HCQ, HCQ + AZM, AZM	200-600 mg 1x1 lub 1x2 /doba	bd	SoC	Zgon, zatrzymanie akcji serca, nieprawidłowy wynik ECG (definiowany jako arytmia lub wydłużenie odcinka QT)	<b>E</b>
32.	<b>Rivera 2020</b>	HCQ, HCQ + inne leki	bd	bd	Brak leczenia HCQ	Śmiertelność 30-dniowa z dowolnej przyczyny	<b>F</b>

AZM – azytromycyna; CQ – chlorochina; HCQ – hydroksychlorochina; hd – wysoka dawka; ld – niska dawka; SoC – standardowa opieka; AE – zdarzenia niepożądane; SAE – poważne zdarzenia niepożądane

### 3.1. Badania z randomizacją

#### 3.1.1. CQ

##### **Borba 2020 (Zalecenia COVID-19 v. 1.0)**

Badanie Borba 2020 (CloroCOVID19) stanowi randomizowaną, podwójnie zaślepią próbę kliniczną fazy IIb przeprowadzoną w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa dwóch dawek chlorochiny. Badanie przeprowadzono w 1 ośrodku w Brazylii z udziałem 81 dorosłych pacjentów hospitalizowanych z powodu infekcji SARS-CoV-2.

Do ramienia z wysokimi dawkami CQ (hdCQ, 600 mg 2x dziennie przez 10 dni) przydzielonych zostało 41 pacjentów, natomiast do ramienia z niskimi dawkami CQ (ldCQ, 450 mg 2x w pierwszym dniu, a następnie 1x dziennie przez 4 dni) przydzielono 40 pacjentów. Pacjenci z ARDS od początku badania otrzymywali dożylnie ceftriakson z azytromycyną. Oseltamiwir był stosowany w przypadku podejrzenia grypy.

W ramieniu z wysokimi dawkami CQ średni wiek pacjentów był wyższy niż w ramieniu z niskimi dawkami (54,7 [13,7] lat vs 47,4 [13,3] lat). Obciążenie pacjentów chorobami współistniejącymi było również wyższe w ramieniu hdCQ: choroby serca (17,9% vs 0), nadciśnienie (54% vs 37%), cukrzyca (32% vs 19%). Większość pacjentów stanowili mężczyźni (75,3%).

Pierwszorzędownym punktem końcowym było zmniejszenie śmiertelności w 28. dniu o co najmniej 50%, jednak zaprezentowane w publikacji wyniki dotyczą przede wszystkim bezpieczeństwa i śmiertelności podczas leczenia w dniu 13. W ramach drugorzędowych punktów końcowych oceniano stan kliniczny pacjenta, wyniki laboratoryjne oraz wyniki elektrokardiogramu.

Śmiertelność do 13. dnia była istotnie statystycznie wyższa w ramieniu z wysokimi dawkami CQ w porównaniu do ramienia, w którym stosowano niskie dawki CQ (39% vs 15%, OR=3,6, 95%CI: 1,2; 10,6).

W grupie pacjentów otrzymujących wysokie dawki CQ zaobserwowano więcej przypadków odstępu QTc dłuższego niż 500 ms w porównaniu z grupą otrzymującą niskie dawki (18,9% vs 11,1%) – różnice nieistotne statystycznie.

Według autorów badania wątpliwy profil bezpieczeństwa wysokich dawek chlorochiny sprawia, że nie powinny być one stosowane u pacjentów z krytycznym przebiegiem COVID-19.

Interpretując wyniki badania Borba 2020 należy wziąć pod uwagę liczne ograniczenia badania tj.:

- wstępny charakter wyników badania (*preliminary findings*) – wyniki nie odnoszą się do pierwszorzędownego punktu końcowego jakim jest śmiertelność w 28. dniu badania; nie wszyscy pacjenci ukończyli badanie do 13. dnia;
- nieskuteczna randomizacja – w ramieniu hdCQ więcej pacjentów z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi (wyższa średnia wieku pacjentów oraz wyższy odsetek z chorobami współistniejącymi wywiadzie tj. choroby serca, nadciśnienie, cukrzyca);
- mała liczebność próby: zgodnie z projektem badania wielkość próby powinna wynosić 440 pacjentów;
- brak charakterystyki populacji ze względu na stopień nasilenia przebiegu COVID-19;
- brak kryteriów wyłączenia opartych m.in. na początkowym (*baseline*) odstępie QTc.

##### **Huang 2020a (Zalecenia COVID-19 v. 1.0)**

Badanie Huang 2020a to randomizowane, jednoośrodkowe badanie kliniczne, w którym porównywano skuteczność leczenia chlorochiną względem lopinawiru stosowanego w skojarzeniu z rytonawirem (LPV/RTV). Do badania włączono 22 dorosłych pacjentów z umiarkowanym lub krytycznym przebiegiem

COVID-19, z czego 10 zrandomizowanych zostało do ramienia CQ a 12 do ramienia LPV/RTV. U wszystkich pacjentów infekcja SARS-CoV-2 została potwierdzona testem RT-PCR.

W ramieniu LPV/RTV czas od wystąpienia objawów do rozpoczęcia leczenia był istotnie statystycznie dłuższy niż w ramieniu CQ (2,5 dni (IQR: 2,00–3,75) vs 6,5 dni (IQR: 4,75–8,50),  $p < 0,001$ ). Odsetek przypadków w stanie ciężkim był również wyższy w ramieniu LPV/RTV porównaniu do ramienia CQ (42% vs 30%,  $p = 0,67$ ). Odsetek kobiet w ramieniu CQ wynosił 70%, a w ramieniu LPV/RTV 50%.

Pierwszorzędownym punktem końcowym był ujemny współczynnik konwersji SARS-CoV-2 RT-PCR w 10. i 14. dniu badania.

W badaniu Huang 2020a istotne statystycznie różnice odnotowano jedynie w zakresie częstości wypisu ze szpitala (100 vs 50%,  $RR = 2$  (95%CI: 1,33; 4,00),  $NNT = 2$ ) – wyniki na korzyść CQ. W przypadku pozostałych analizowanych punktów końcowych (tj. poprawa w obrazie TK, poprawa kliniczna w 10. dniu, negatywny wynik RT-PCR) nie odnotowano różnic istotnych statystycznie.

Analiza w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramionami badania.

Interpretujący wyniki badania Huang 2020 należy wziąć pod uwagę liczne ograniczenia metodologiczne istotnie zwiększające niepewność uzyskanych wyników. Jako główne ograniczenia badania można wskazać:

- nieskuteczność randomizacji – różnice pomiędzy ramionami badania w charakterystyce wyjściowej pacjentów, świadczące o wyższym obciążeniu pacjentów z ramienia LPV/RTV (istotne statystycznie różnice w zakresie czasu od wystąpienia objawów do rozpoczęcia leczenia, wyższy odsetek pacjentów w stanie ciężkim, wyższa mediana wieku), jak również brak szczegółowego opisu procesu randomizacji;
- niewielką liczebność próby;
- porównanie CQ względem terapii o nieudowodnionej skuteczności w COVID-19;
- brak informacji o zaślepieniu badania.

### **Chen L. 2020**

Badanie Chen L. 2020 stanowi randomizowane, otwarte badanie jednośrodkowe ukierunkowane na ocenę efektów terapeutycznych związanych ze stosowaniem chlorochiny oraz hydroksychlorochiny w leczeniu COVID-19.

Do badania kwalifikowano pacjentów w wieku 18-75 lat z łagodnym lub umiarkowanym<sup>3</sup> COVID-19, zdiagnozowanym na podstawie testu RT-PCR lub zmian w obrazie TK, z saturacją ( $SaO_2$ )  $< 93\%$ .

W pierwotnym projekcie badania rekrutację zaplanowano na 100 osób, jednak z uwagi na szybkie wygaśnięcie epidemii w Wuhan włączono jedynie 67 pacjentów z łagodnym / umiarkowanym COVID-19. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grup terapeutycznych w stosunku 2: 2: 1 – do ramienia chlorochiny 25 pacjentów, do ramienia hydroksychlorochiny 28 pacjentów i do ramienia kontrolnego 14 pacjentów, jednak z powodu ograniczenia analizy do osób z umiarkowanym nasileniem COVID-19 z analizy wykluczono 7 pacjentów z ramienia CQ, 6 pacjentów z grupy HCQ i 2 pacjentów z ramienia kontrolnego (łagodne objawy choroby). Dodatkowo, z powodu błędnej wstępnej diagnozy COVID-19 wyłączono 4 pacjentów z grupy HCQ. Ostatecznie wyniki analizowano dla 18 pacjentów w ramieniu CQ, 18 pacjentów w ramieniu HCQ i 12 pacjentów w ramieniu kontrolnym.

Ramiona badania były zrównoważone pod względem wieku, płci, wskaźnika masy ciała (BMI) i chorób współistniejących. W ramieniu CQ średnia wieku pacjentów wynosiła  $45,22 \pm 13,66$  lat, a 38,89%

---

<sup>3</sup> Kryteria umiarkowanego COVID-19: 1. Zgodność z kryteriami diagnostycznymi COVID-19; 2. Zapalenie płuc potwierdzone TK; 3. Brak ciężkiej hipoksji lub duszności (parametry oddechowe:  $SaO_2 > 93\%$ ,  $PaO_2/FiO_2 > 300$  mmHg).

stanowili mężczyźni (n=7). W ramieniu HCQ średnia wieku pacjentów wynosiła  $45,67 \pm 14,37$  lat, a 44,44% (n=8) stanowili mężczyźni. Średnia wieku w grupie kontrolnej wynosiła  $51,33 \pm 15,36$  lat, 58,33% (n=7) pacjentów stanowili mężczyźni.

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu był czas do wyzdrowienia klinicznego (*time to clinical recovery*. TTCR). Maksymalny TTCR wynosił 28 dni. Wyzdrowienie kliniczne definiowano jako spełnienie przez pacjenta wszystkich poniższych kryteriów w ciągu przynajmniej 48 ostatnich godzin: 1. temperatura ciała mierzona pod pachą  $\leq 36,9^\circ$  C lub temperatura ciała mierzona w jamie ustnej  $\leq 37,2^\circ$  C; 2. całkowite ustąpienie wszystkich objawów innych niż kaszel; 3. kaszel oceniony jako łagodny lub nieobecny w skali opisywanej przez pacjenta: ciężki, umiarkowany, łagodny, brak.

W grupie pacjentów stosujących chlorochinę odnotowano istotnie statystycznie krótszy czas do wyzdrowienia klinicznego w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej (5,5 vs 7,5 dni,  $p=0,019$ ). Czas do wyzdrowienia klinicznego nie różnił się istotnie statystycznie u pacjentów stosujących HCQ oraz kontrolę (6 vs 7,5 dni,  $p=0,049$ ).

Czas do uzyskania negatywnego wyniku testu na obecność wirusa był istotnie statystycznie szybszy w ramieniu CQ i HCQ niż w ramieniu kontrolnym (mediana 2,5 (IQR: 2,0-3,8) vs 2 (IQR: 2,0-3,5) vs 7 (IQR: 3,0-10,0) dni, odpowiednio  $p=0,006$  oraz  $p=0,010$ ).

W badaniu zaobserwowano również trend w kierunku poprawy wyników TK u pacjentów z ramienia CQ i HCQ względem ramienia kontrolnego ( $p<0,05$ ). W publikacji nie przedstawiono jednak skali według której dokonano oceny wyników TK.

U żadnego z pacjentów nie odnotowano progresji z umiarkowanego COVID-19 do ciężkiego lub krytycznego przebiegu choroby, jak również nie odnotowano żadnego zgonu.

CQ oraz HCQ były na ogół dobrze tolerowane przez pacjentów. Raportowane w badaniu działania niepożądane były łagodne, wystąpił tylko 1 przypadek AE stopnia 2, który wiązał się z podwyższonym poziomem ALT. AE występowały częściej u pacjentów stosujących CQ i HCQ w porównaniu do pacjentów z ramienia kontrolnego – odpowiednio 44,4%, 50% i 16,7%.

Interpretując wyniki badania Chen L. 2020 należy wziąć pod uwagę ograniczenia badania, tj.:

- niewielka populacja,
- przedwczesne zakończenie badania – badanie zostało zakończone przed pełną rekrutacją zaplanowaną na 100 osób,
- wykluczenie z analizy pacjentów z łagodnym COVID-19, pomimo tego że w projekcie badania oraz rekrutacji zostali uwzględnieni,
- rodzaj doniesienia – publikacja typu pre-print,
- brak dostępu do wszystkich informacji zawartych w suplementach (m.in. kryteriów włączenia i wykluczenia, informacji o skali zastosowanej do oceny wyników TK).

### **Podsumowanie wyników badań randomizowanych dla CQ**

- Badania przeprowadzono z udziałem hospitalizowanych pacjentów z umiarkowanym lub krytycznym nasileniem COVID-19.
- Wstępne wyniki próby klinicznej Borba 2020 wskazują na ponad 2-krotny wzrost ryzyka zgonu w przypadku zastosowania chlorochiny w wysokich dawkach w porównaniu do niskich dawek w populacji pacjentów z ciężkim zespołem oddechowym spowodowanym infekcją SARS-CoV-2.
- W badaniu Chen L. 2020 zaobserwowano, że stosowanie CQ jako terapii dodanej do opieki standardowej istotnie statystycznie skróciło czas do wyzdrowienia klinicznego (5,5 vs 7,5 dnia), czas do uzyskania ujemnego wyniku testu RT-PCR (2,5 vs 7 dni), jak również wiązało się z

lepszymi wynikami w punktacji oceniającej obraz tomografii komputerowej w porównaniu do opieki standardowej.

- Badanie Huang 2020a porównujące CQ z LPV/RTV wskazało na przewagę CQ w zakresie wskaźnika wypisu ze szpitala w ciągu 14 dni (100% vs 50%).

**Mając na względzie niską jakość doniesień naukowych wynikającą z poważnych ograniczeń badań (m.in. krytycznie niska liczebność prób, nieskuteczna randomizacja, odchylenia od protokołu), jak również różnice w zastosowanych komparatorach, wnioskowanie na temat skuteczności chlorochiny u pacjentów z COVID-19 jest niemożliwe.**

### 3.1.2. HCQ

#### **Chen Z. 2020 (Zalecenia COVID-19 v. 1.0)**

Badanie Chen Z. 2020 to randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie przeprowadzone w 1 ośrodku w Wuhan z udziałem 62 hospitalizowanych pacjentów z potwierdzonym laboratoryjnie COVID-19 o umiarkowanym nasileniu.

Pacjentów zrandomizowano w stosunku 1:1 do ramienia HCQ stosowanego jako terapia dodana do opieki standardowej oraz do ramienia opieki standardowej (po 31 osób w grupie). W ramach terapii standardowej stosowano tlenoterapię, środki przeciwwirusowe, przeciwbakteryjne, immunoglobuliny, z lub bez kortykosteroidów.

Ramiona badania były zbliżone pod względem wieku i płci – średnia wieku uczestników badania wynosiła 44,7 lat, 47% uczestników stanowili mężczyźni.

W badaniu oceniano zmiany w czasie do wyzdrowienia klinicznego (*time to clinical recovery*, TTCR) oraz klinicznej charakterystyce pacjentów. TTCR definiowano jako normalizacja temperatury ciała oraz ustąpienie kaszlu utrzymujące się przez minimum 72 godziny.

Na początku badania gorączkę zaraportowano u 22 pacjentów z ramienia HCQ oraz 17 pacjentów z ramienia kontrolnego. Średni czas do normalizacji temperatury był istotnie statystycznie krótszy w ramieniu HCQ w porównaniu do ramienia kontrolnego (2,2 vs 3,2 dni,  $p=0008$ ). Kaszel zaraportowano z kolei u 22 pacjentów z ramienia HCQ oraz 15 pacjentów z ramienia kontrolnego. Średni czas do ustąpienia kaszlu był również istotnie statystycznie krótszy w ramieniu HCQ (2,0 vs 3,1 dni,  $p=0016$ ).

Łącznie u 4 z 62 pacjentów wystąpiła progresja do stanu ciężkiego – wszyscy pacjenci przydzieleni byli do ramienia kontrolnego.

W badaniu nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania AE. Jedynie u 2 pacjentów z ramienia HCQ wystąpiły AE o łagodnym nasileniu (wysypka i ból głowy). Nie zaraportowano występowania ciężkich AE.

Interpretacja wyników badania Chen Z. 2020 powinna przebiegać z uwzględnieniem ograniczeń, do których należy m.in. niewielka liczebność próby; krótki okres obserwacji (5 dni); brak informacji jaki odsetek pacjentów przyjmował jakie leczenie w ramach opieki standardowej; brak dostępu do protokołu badania; rodzaj publikacji (pre-print; status publikacji nie uległ zmianie od 10.04.2020 r.).

#### **Chen J. 2020 (Zalecenia COVID-19 v. 1.0)**

Badanie Chen J. 2020 to randomizowana, niezaślepiena próba kliniczna przeprowadzona w 1 ośrodku w Chinach. W badaniu wzięło udział 30 hospitalizowanych pacjentów z umiarkowanym nasileniem COVID-19.

Pacjentów zrandomizowano w stosunku 1:1 do ramienia HCQ stosowanego jako terapia dodana do opieki standardowej oraz do ramienia opieki standardowej (po 15 osób w grupie). W ramach terapii

standardowej stosowano leczenie objawowe, nebulizację, tlenoterapię, leki przeciwwirusowe: IFN-  $\alpha$ , LPV/RTV, antybiotyki, umifenowir.

Średnia wieku pacjentów w ramieniu HCQ i ramieniu kontrolnym wynosiła odpowiednio 50,5 i 46,7 lat, mężczyźni stanowili odpowiednio 60 i 80% uczestników badania.

W toku trwania badania u 1 pacjenta (ramię HCQ) doszło do progresji choroby do stanu ciężkiego. Dla żadnego z ocenianych punktów końcowych nie odnotowano występowania istotnych statystycznie różnic:

- negatywny wynik na obecność wirusa w wymazie z gardła w dniu 7. odnotowano u 13 pacjentów w ramieniu HCQ i 14 pacjentów w ramieniu kontrolnym;
- mediana czasu od hospitalizacji do uzyskania negatywnego wyniku testu na obecność wirusa wynosiła 4 dni w ramieniu HCQ i 2 dni w ramieniu kontrolnym ( $p>0,05$ );
- mediana czasu do normalizacji temperatury ciała w obu ramionach wynosiła 1 dzień;
- radiologiczna progresja w obrazie TK wystąpiła u 5 pacjentów w ramieniu interwencji i 7 pacjentów w ramieniu kontroli;
- zdarzenia niepożądane wystąpiły u 4 z ramienia HCQ i 3 pacjentów kontrolnego.

Jako ograniczenia badania Chen J. 2020 należy wskazać:

- bardzo małą liczebność próby (niska moc statystyczna);
- stosowanie w ramach opieki standardowej środków przeciwwirusowych mogących wpływać na wyniki leczenia (wszyscy pacjenci otrzymywali IFN- $\alpha$  w nebulizacji, 12 (80,0%) w grupie badanej i 10 (66,7%) w grupie kontrolnej otrzymało Arbidol (umifenowir); 2 (13,3%) podano LPV/RTV),
- brak publikacji pełnotekstowej w języku angielskim (publikacja w języku chińskim).

### **Horby 2020**

Badanie RECOVERY (*Randomised Evaluation of COVid-19 thERapY*) stanowi randomizowaną, otwartą (*open-label*) próbę kliniczną, przeprowadzoną w 176 ośrodkach na terenie Wielkiej Brytanii. Do badania włączono ponad 11 000 hospitalizowanych pacjentów, których przydzielono do następujących ramion badania – hydroksychlorochina, lopinawir/rytonawir, kortykosteroidy (w tym deksametazonu), azytromycyna, tocilizumab oraz osoczę ozdrowieńców.

Do ramienia badanego (HCQ + opieka standardowa) włączono 1 561 pacjentów, natomiast do grupy kontrolnej (standardowa opieka) włączono 3 155 pacjentów.

Większość uczestników badania stanowili pacjenci poniżej 70 roku życia (59%), 62% pacjentów stanowili mężczyźni. Na początku badania 17% pacjentów wymagało wentylacji mechanicznej, około 60% pacjentów wymagało jedynie tlenoterapii, natomiast 24% pacjentów nie otrzymywało żadnego wspomaganie oddychania. U ponad połowy pacjentów (57%) występowały choroby współistniejące, z czego do najczęstszych należała cukrzyca (27%), choroba serca (25-27%) i choroby płuc (21-23%). Mediana liczby dni od wystąpienia objawów wynosił 9. U około 90% pacjentów wynik testu na obecność wirusa SARS-CoV-2 był pozytywny. Mediana czasu leczenia HCQ wyniosła 6 dni (IQR: 3-10). Pierwszorzędownym punktem końcowym była 28-dniowa śmiertelność.

Wyniki badania stanowią największą dotychczas przeprowadzoną randomizowaną próbę kliniczną oceniającą bezpieczeństwo i skuteczność stosowania hydroksychlorochiny względem standardowej opieki.

U hospitalizowanych pacjentów z COVID-19 hydroksychlorochina **nie przyczyniała się do redukcji 28-dniowej śmiertelności** (odsetek zgonów: 26,8% vs 25%, *Rate ratio*=1,09 (95%CI: 0,96; 1,23),  $p=0,18$ ), natomiast wiązała się z **wydłużeniem pobytu w szpitalu (16 vs 13 dni) oraz istotnie statystycznie niższym prawdopodobieństwem wypisu w ciągu 28. dni** (60,3 vs 62,8%, *RR*=0,91 (95%CI: 0,85; 0,99). U pacjentów z grupy przyjmującej HCQ nie otrzymujących wentylacji mechanicznej na początku



badania, zaobserwowano również **istotnie statystycznie zwiększone ryzyko przejścia do inwazyjnej wentylacji mechanicznej lub zgonu** (29,8% vs 26,5%, *Risk ratio*=1,12 (95%CI: 1,01; 1,25).

Analiza w podgrupach pacjentów (ze względu na wiek, płeć, czas od wystąpienia objawów, konieczność wsparcia oddechowego w dniu randomizacji, początkowego ryzyka) nie wykazała, aby którykolwiek z analizowanych czynników istotnie statystycznie zmieniał wyniki w zakresie 28-dniowej śmiertelności.

Dane w zakresie występowania nowych poważnych arytmii serca zgromadzono dla 698 (44,7%) pacjentów przyjmujących HCQ oraz 1357 (43%) pacjentów przyjmujących jedynie opiekę standardową (pola te zostały dodane do formularza kontrolnego w dniu 12 maja 2020 r.). Dane wskazują na zbliżoną częstość występowania w obu grupach częstoskurczu nadkomorowego, komorowego lub migotania przedsionków, jak również bloku przedsionkowo-komorowego wymagającego interwencji.

Interpretacja wyników powinna przebiegać z uwzględnieniem zidentyfikowanych ograniczeń. Niepewność oszacowań wynika m.in. z modyfikacji protokołu badania w toku trwania próby klinicznej, randomizacja bez stratyfikacji.

### **Cavalcanti 2020**

Badanie Cavalcanti 2020 stanowi wieloośrodkową (55 brazylijskich szpitali), randomizowaną, otwartą próbę kliniczną, której celem jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii hydroksychlorochiną w monoterapii lub hydroksychlorochiną w skojarzeniu z azytromycyną pacjentów z COVID-19 w porównaniu do terapii standardowej.

Pacjenci w sposób losowy zostali przydzieleni w stosunku 1:1:1 do ramienia przyjmującego opiekę standardową + HCQ, opiekę standardową + HCQ i azytromycynę oraz jedynie opiekę standardową. Wyniki zbierane były codziennie, od dnia 1. do 15. w formie elektronicznych formularzy. W przypadku pacjentów wypisanych przez 15. dniem, wykonywano telefon do pacjenta lub rodziny pacjenta w dniu 15. lub późniejszym przez ankietera, który nie znał przypisanej pacjentowi grupy.

Pierwszorzędownym punktem końcowym był stan kliniczny po 15 dniach, oceniony w 7-stopniowej skali porządkowej, gdzie 1 – pacjent niehospitalizowany, bez ograniczeń w aktywności, 7 – zgon. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały stan kliniczny po 7 dniach oceniany w 6-stopniowej skali porządkowej, wskazanie do intubacji w ciągu 15 dni obserwacji, przyjmowanie dodatkowego tlenu przez kaniulę donosową o wysokim przepływie lub nieinwazyjną wentylację między randomizacją a 15 dniem, czas pobytu i/lub zgon w szpitalu, powikłania zakrzepowo – zatorowe, ostre uszkodzenie nerek oraz liczba dni bez wspomagania układu oddechowego do 15 dni.

Pierwotnie planowano, że badanie będzie obejmować 630 pacjentów, wykorzystując populację z analizy ITT, z wynikiem w 6-stopniowej skali porządkowej jako głównym punktem końcowym, jednak przed przeprowadzeniem pierwszej analizy śródterminowej (ang. *interim analysis*) zmieniono ocenę pierwotnego wyniku na wynik w 7-stopniowej skali porządkowej, a także analizowaną populację z ITT na mITT, która obejmowała jedynie pacjentów ze zdiagnozowanym COVID-19, potwierdzonym w RT-PCR.

Do badania włączono 504 pacjentów z potwierdzonym COVID-19, z czego 217 włączono do ramienia przyjmującego hydroksychlorochinę i azytromycynę, 221 do ramienia przyjmującego hydroksychlorochinę w monoterapii, a 229 do grupy kontrolnej, przyjmującej terapię standardową. Pierwszorzędowny punkt końcowy – status pacjenta w 7-stopniowej skali porządkowej w dniu 15. – oceniano u wszystkich pacjentów, którzy byli w szpitalu dokładnie w 15. dobie oraz u pacjentów ambulatoryjnych (za pomocą wywiadu telefonicznego) w okolicy 15. dnia. Wśród pacjentów z potwierdzonym COVID-19 nie było istotnych różnic między grupami w zakresie uzyskania gorszego wyniku w 7-punktowej skali porządkowej po 15 dniach przy stosowaniu HCQ + AZM vs SoC: OR=0,99 (95% CI: 0,57; 1,73); HCQ w monoterapii vs SoC: OR=1,21 (95% CI: 0,69, 2,11); HCQ + AZM vs HCQ w monoterapii: OR=0,82: (95% CI: 0,47; 1,43). W analizie ITT również nie stwierdzono istotnego wpływu leczenia HCQ z AZM lub HCQ w monoterapii w porównaniu z grupą SoC.

W przypadku drugorzędowego punktu końcowego, także nie wykazano istotnych różnic. Łącznie 43 pacjentów otrzymało wentylację mechaniczną w ciągu 15 dni (11,0% z grupy HCQ+AZM, 7,5% w grupie HCQ i 6,9% w grupie SoC). Średnia liczba dni przy życiu i bez wspomaganie oddychania była jednakowa we wszystkich ramionach badania – 11 dni  $\pm$ 4,9. Łącznie 18 pacjentów zmarło w szpitalu podczas badania (5 pacjentów z grupy HCQ+AZM, 7 z grupy HCQ i 6 z grupy SoC). Nie było istotnych różnic między grupami w odniesieniu do wtórnych wyników powikłań zakrzepowo-zatorowych lub ostrego uszkodzenia nerek w ciągu 15 dni.

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że więcej zdarzeń niepożądanych odnotowano u pacjentów, którzy otrzymywali HCQ i AZM (39,3%) lub samą HCQ (33,7%) niż u pacjentów, którzy otrzymywali samą AZM (18,0%) lub żaden z badanych leków (22,6%). Poważne zdarzenia niepożądane wystąpiły u 9 pacjentów. Wydłużenie odstępu QTc występowało częściej u pacjentów otrzymujących HCQ lub HCQ z AZM niż u pacjentów z grupy kontrolnej. Należy jednak zaznaczyć, że mniej pacjentów w grupie kontrolnej miało wykonane badania elektrokardiograficzne podczas obserwacji niż pacjenci w pozostałych dwóch grupach. Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych było częstsze u pacjentów otrzymujących HCQ w skojarzeniu z AZM niż w grupie kontrolnej.

Do ograniczeń badania Cavalcanti 2020 należy przede wszystkim brak zaślepienia. Wskazuje się także na odchylenia od protokołu w zakresie schematów podawania leków z powodu ich okresowego braku, a także zmiany w pierwszorzędowym punkcie końcowym oraz analizowanej populacji. Dodatkowo, z powodu trudności w odnalezieniu pacjentów, u których nie stosowano kombinacji HCQ+AZM, z racji ich szerokiego rozpowszechnienia, do badania kwalifikowano pacjentów jeśli nie stosowali tej kombinacji wcześniej niż 24 godziny wstecz. Kolejnym ograniczeniem badania jest fakt, że mimo, iż mediana czasu od wystąpienia objawów do randomizacji wynosiła 7 dni, włączono do badania pacjentów z czasem od początku objawów do 14 dni (interwencje, które mogą ograniczać replikację wirusa (np. hydroksychlorochina), mogą być skuteczniejsze na wcześniejszym etapie choroby).

### ***Abd-Elsalam 2020***

Badanie Abd-Elsalam 2020 stanowi wieloośrodkową (3 główne szpitale uniwersyteckie w Egipcie), randomizowaną próbę kliniczną, przeprowadzoną w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa hydroksychlorochiny, dodanej do terapii standardowej, u pacjentów z COVID-19.

Zgodnie z przyjętymi w Egipcie standardami opieki u pacjentów COVID-19 w ramach SoC stosowano paracetamol, tlen, płyny (według oceny), antybiotykoterapię empiryczną (cefalosporyny), oseltamiwir w razie potrzeby oraz inwazyjną wentylację mechaniczną z hydrokortyzonem w ciężkich przypadkach tj.  $\text{PaO}_2 < 60$  mmHg, saturacji  $\text{O}_2 < 90\%$  pomimo tlenowej lub nieinwazyjnej wentylacji, postępującej hiperkapnii, kwasicy oddechowej ( $\text{pH} < 7,3$ ) i postępującego lub opornego na leczenie wstrząsu septycznego. W publikacji nie przedstawiono odsetka pacjentów stosujących ww. terapie.

Do badania włączono 194 pacjentów z potwierdzoną diagnozą COVID-19, których w wyniku randomizacji przydzielono równomiernie do dwóch ramion: po 97 pacjentów do ramienia HCQ + SoC i ramienia kontrolnego (SoC). Ramiona dopasowano pod względem wieku, płci i ciężkości choroby. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w ramionach badania była zbliżona – nie odnotowano istotnych różnic w BMI, paleniu tytoniu, zamieszkanui, chorobach współistniejących oraz wynikach parametrów laboratoryjnych. Średnia wieku pacjentów wynosiła 40 lat, większość (60%) uczestników badania stanowili mężczyźni.

Autorzy badania w czasie 4-tygodniowego okresu obserwacji nie odnotowali istotnych statystycznie różnic dla wszystkich analizowanych punktów końcowych, w tym dla pierwszorzędowych tj. konieczności wentylacji mechanicznej (4,1% vs 5,2%), zgonu (6,2% vs 5,2%) czy wyzdrowienia (53,6% vs 34%,  $p=0,06$ ). Przeprowadzona przez AOTMiT analiza danych surowych z publikacji wskazuje z kolei na istotny statystycznie wyższy wskaźnik wyzdrowień ramieniu HCQ względem grupy kontrolnej 53,6% vs 34%,  $\text{RR}=1,57$ , 95%CI: 1,13; 2,89) przy jednoczesnym niższym wskaźniku pacjentów z łagodnym nasileniem choroby (23,7% vs 40,2%,  $\text{RR}=0,59$ , 95%CI: 0,38; 0,91),

Za główne ograniczenia badania można uznać niewielką liczebność populacji i związany z tym możliwy brak mocy statystycznej badania (brak informacji na temat wymaganej protokołem wielkości populacji); brak informacji o zaślepieniu; brak informacji na temat odsetków pacjentów stosujących poszczególne leki w ramach opieki standardowej; brak informacji o wyjściowym rozłożeniu nasilenia choroby w ramionach badania. Uwagę zwraca również regionalny charakter badania – populacja Egipska.

### **Chen L. 2020**

*Poniżej przedstawiono podsumowanie wyników dla HCQ – pełny opis badania Chen L. 2020 zamieszczono w rozdziale 3.1.1.CQ.*

Istotnie statystycznie wyniki na korzyść ramienia HCQ odnotowano w zakresie:

- czasu do uzyskania negatywnego wyniku testu na obecność wirusa (mediana 2 (IQR: 2,0-3,5) vs 7 (IQR: 3,0-10,0) dni,  $p=0,010$ );
- poprawy wyników TK u pacjentów z ramienia HCQ względem ramienia kontrolnego ( $p<0,05$ ) – w publikacji nie przedstawiono jednak skali według której dokonano oceny wyników TK.

Czas do wyzdrowienia klinicznego nie różnił się istotnie statystycznie u pacjentów stosujących HCQ oraz kontrolę (6 vs 7,5 dni,  $p=0,049$ ).

U żadnego z pacjentów nie odnotowano progresji z umiarkowanego COVID-19 do ciężkiego lub krytycznego przebiegu choroby, jak również nie odnotowano żadnego zgonu.

Raportowane w badaniu działania niepożądane były łagodne, wystąpił tylko 1 przypadek AE stopnia 2, który wiązał się z podwyższonym poziomem ALT. AE występowały częściej u pacjentów stosujących CQ i HCQ w porównaniu do pacjentów z ramienia kontrolnego – odpowiednio 44,4%, 50% i 16,7%.

### **Tang 2020**

Badanie Tang 2020 stanowi randomizowane, niezaślepienie badanie kliniczne przeprowadzone w 16 ośrodkach w Chinach. Do badania włączono 150 hospitalizowanych pacjentów z potwierdzonym laboratoryjnie COVID-19, z czego 99% stanowili pacjenci o łagodnym i umiarkowanym nasileniu choroby – pacjenci w stanie ciężkim stanowili 1% pacjentów. Średnia wieku pacjentów wynosiła 46 lat, a 55% uczestników badania stanowili mężczyźni. Średni czas od wystąpienia objawów do randomizacji wynosił 16,6 dni. W ramieniu interwencji HCQ podawana była w ciągu 24 godzin od randomizacji, w dawce początkowej 1200 mg.

W wyniku randomizacji (1:1 wraz ze stratyfikacją według ciężkości przebiegu COVID) do ramienia HCQ stosowanej w skojarzeniu z terapią standardową oraz do ramienia kontrolnego (tylko terapia standardowa) przydzielono po 75 pacjentów.

Za pierwszorzędowy punkt końcowy pierwotnie uznano negatywny wskaźnik konwersji (ang. *negative conversion of SARS-CoV-2*) oceniany w 10 dniu<sup>4</sup>, jednak ostatecznie zdecydowano, że bardziej właściwym pierwszorzędowym punktem końcowym będzie analogiczny wskaźnik oceniany w 28. dniu badania.<sup>5</sup> Zśród licznych predefiniowanych w protokole badania drugorzędowych punktów końcowych finalnie w publikacji zaprezentowano wyniki jedynie dla złagodzenia objawów choroby oraz działań niepożądanych.

Negatywną konwersję do 28. dnia badania odnotowano łącznie u 109/150 pacjentów (73%), w tym u 53 pacjentów w ramieniu HCQ i 56 w ramieniu kontrolnym. Ogółem, prawdopodobieństwo negatywnej konwersji SARS-CoV-2 w ciągu 28 dni u pacjentów stosujących HCQ jako terapię dodaną do opieki

<sup>4</sup> Definiowany jako zaraportowanie dwóch ujemnych wyników na obecność wirusa w odstępie co najmniej 24 godzin, bez uzyskania pozytywnego wyniku do końca trwania badania.

<sup>5</sup> Dodatkowym pierwszorzędowym punktem końcowym dla pacjentów w stanie ciężkim była poprawa kliniczna oceniana 28 dnia badania, jednak z uwagi na przedwczesne zakończenie badania i związanym z tym włączeniem do badania jedynie 2 pacjentów w stanie ciężkim odstąpiono od prezentacji wyników w tym zakresie.

standardowej wyniosło 85,4% (95%CI: 73,8%; 93,8%), natomiast u pacjentów stosujących samą opiekę 81,3% (95%CI: 71,2%; 89,6%) – różnica 4,1% (95%CI: 10,3%; 18,5%). Mediana czasu do uzyskania negatywnej konwersji była podobna w obu ramionach badania – u pacjentów w ramieniu HCQ wyniosła 8 dni (95%CI: 5; 10), natomiast u pacjentów w ramieniu kontrolnym 7 dni (95%CI: 5; 8) – HR=0,85 (95%CI: 0,58; 1,23).

Prawdopodobieństwo złagodzenia objawów choroby w ciągu 28 dni było zbliżone w obu ramionach badania i wyniosło 59,9% (95%CI: 45,0%; 75,3%) w ramieniu HCQ oraz 66,6% (95%CI: 39,5%; 90,9%) w ramieniu kontrolnym – różnica 6,6% (95%CI: -41,3%; 28,0%). Mediana czasu do złagodzenia objawów była również podobna w obu ramionach badania – w ramieniu HCQ wyniosła 19 dni, a w ramieniu kontrolnym 21 dni – HR=1,01 (95%CI: 0,59; 1,74).

Działania niepożądane ogółem (analiza ITT) odnotowano u 28% pacjentów w ramieniu HCQ oraz u 9% pacjentów w ramieniu kontrolnym, z kolei poważne AE odnotowano jedynie u 2 pacjentów przyjmujących HCQ.

Analizując wyniki badania Tang należy mieć na uwadze, że badanie zostało przedwcześnie zakończone, a więc nie zrekrutowano wymaganej protokołem liczby pacjentów w celu wykazania znamienych różnic pomiędzy ramionami badania (brak statystycznej mocy wnioskowania). Ponadto, jako główne ograniczenia badania należy wskazać również różnice pomiędzy ramionami badania w charakterystyce wyjściowej pacjentów (HCQ vs kontrola – mediana wieku 48 vs 44,1 lat, łagodne nasilenie COVID-19 20% vs 9%, umiarkowane nasilenie COVID-19 79% vs 89%, cukrzyca 16% vs 12%, nadciśnienie 8% vs 4%, inne choroby współistniejące 28% vs 13%; więcej pacjentów z gorączką, kaszlem, skróceniem oddechu w ramieniu HCQ) oraz modyfikacje protokołu badania w trakcie trwania próby klinicznej (zmiany w zakresie punktów końcowych).

### **Mitja 2020**

Badanie Mitja 2020 stanowi wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie kliniczne, mające na celu określenie skuteczności wczesnego leczenia hydroksychlorochiną **u pacjentów ambulatoryjnych z COVID-19 o łagodnym przebiegu, w porównaniu z brakiem leczenia**. Kandydatów do badania zidentyfikowano na podstawie elektronicznego rejestru *Epidemiological Surveillance Emergency Service of Catalonia (SUVEC) National Department of Health*, zbierającym dane dotyczące wszystkich pacjentów na terenie Katalonii, u których uzyskano pozytywny wynik testu w kierunku SARS-CoV-2. Do badania zostali włączeni **niehospitalizowani, dorośli pacjenci wykazujący łagodne objawy COVID-19** przez mniej niż pięć dni przed włączeniem do badania oraz dodatnim wynikiem testu PCR w kierunku SARS-CoV-2 w wyjściowym wymazie z nosogardła.

Uczestnicy zostali przydzieleni w sposób losowy, w stosunku 1:1. Do badania włączono 353 pacjentów, z czego 184 do ramienia przyjmującego HCQ i 169 do ramienia kontrolnego (brak leczenia poza standardową opieką). Początkowo protokół obejmował stosowanie skojarzonego leczenia HCQ i darunawiru wzmocnionego kobicystatem, ale został dostosowany do HCQ w monoterapii po zaleceniu firmy farmaceutycznej, aby nie stosować kombinacji darunawiru i kobicystatu w leczeniu COVID-19 z powodu braku aktywności *in-vitro*.

Uczestnicy byli oceniani w dniu 1. (wartość wyjściowa) oraz w dniach 3, 7, 14 i 28. W dniu 1. pacjentów odwiedzano w domu w celu oceny wyjściowej, weryfikacji kryteriów włączenia do badania oraz uzyskania świadomej zgody. Postęp choroby, bezpieczeństwo i przestrzeganie zaleceń terapeutycznych były monitorowane przez Jednostkę ds. Badań Klinicznych (CTU) *Hospital Germans Trias Pujol* w dniach 3. i 7. (wizyty domowe), 14. i 28. (wizyty telefoniczne).

Pierwszorzędownym punktem końcowym było zmniejszenie miana wirusa w wymazach z nosogardła w 3. i 7. dniu po rozpoczęciu leczenia. Drugorzędowymi punktami końcowymi były progresja kliniczna mierzona za pomocą uproszczonej wersji skali WHO (1 – pacjent niehospitalizowany z powrotem do normalnej aktywności lub bez niej; 4 – zgon) oraz czas od randomizacji do całkowitego ustąpienia objawów w 28-dniowym okresie obserwacji. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa obejmowały zdarzenia

niepożądane, które wystąpiły podczas leczenia (zgodnie z *Common Terminology Criteria for Adverse Events*), SAE, zdarzenia niepożądane o szczególnym znaczeniu (np. kardiologiczne) oraz przedwczesne przerwanie leczenia.

W przypadku pierwszorzędowego punktu końcowego, zmniejszenie miana wirusa w wymazach z nosogardła nie różniło się istotnie między grupą badaną a kontrolną w 3. lub 7. dniu.

W przypadku drugorzędowych punktów końcowych, ryzyko hospitalizacji było porównywalne w grupie kontrolnej (7,1%, 11/157) i badanej (5,9%, 8/136); RR=0,75 (95%CI: 0,32; 1,77). Żaden z pacjentów nie wymagał wentylacji mechanicznej ani nie zmarł w okresie badania. Mediana czasu od randomizacji do ustąpienia objawów COVID-19 nie różniła się istotnie w grupie kontrolnej (12 dni, IQR 6–21) i badanej (10, IQR 4–18, p=0,38).

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że 16/184 (8,7%) pacjentów w grupie kontrolnej i 121/169 (72,0%) w grupie badanej doświadczyło przynajmniej jednego zdarzenia niepożądanego w ciągu 28 dni obserwacji. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem wśród uczestników, którym podano HCQ, były zaburzenia żołądkowo-jelitowe (biegunka, nudności i bóle brzucha) oraz zaburzenia układu nerwowego (np. senność, ból głowy i metaliczny posmak). Zgłoszono 20 SAE: 12 w ramieniu kontrolnym i 8 w ramieniu badanym, przy czym żadne z nich nie miało związku ze stosowaniem HCQ.

Do ograniczeń badania Mitja 2020 należy fakt, że oceny kliniczne w 7. dniu nie były pierwotnie planowane w protokole badania, dlatego liczba pacjentów analizowanych w tym dniu była niższa w porównaniu z dniem 3. Dodatkowo, początkowo planowano połączenie HCQ z darunawirem i kobicystatem, jednak niekorzystne wyniki badań *in vitro* zmusiły badaczy do zmiany protokołu badania. Jednoczesne podawanie darunawiru u niektórych uczestników może powodować nieznaczące zwiększenie stężenia HCQ w osoczu, co prowadzi do zwiększonego efektu HCQ. Ponadto, ze względu na pilny tryb przeprowadzanego badania, nie dokonano zaślepienia, co może wpłynąć na odsetek deklarowanych zdarzeń niepożądanych. Uwagę zwraca też regionalny charakter badania oraz wysoki odsetek pracowników służby zdrowia w badaniu (>80%) co uniemożliwia ekstrapolowanie wyników na populację ogólną.

### ***Skipper 2020***

Badanie Skipper 2020 to randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo, wieloośrodkowe badanie kliniczne, ukierunkowane na ocenę skuteczności HCQ w populacji niehospitalizowanych pacjentów z łagodnym nasileniem COVID-19. Dane pacjentów zostały zebrane poprzez kwestionariusz przesyłany przez pacjentów za pomocą systemu Research Electronic Data Capture (REDCap).

Uczestnikom badania przesłano wiadomości e-mail z ankietami w dniu 1. (data rozpoczęcia leczenia), 3., 5. (data zakończenia leczenia), 10. oraz 14., aby ocenić stopień przestrzegania schematu terapeutycznego, działania niepożądane, obecność i nasilenie objawów charakterystycznych dla COVID-19, wyniki badań w kierunku zakażenia SARS-CoV-2 i status hospitalizacji. Oceniono nasilenie objawów w 10-punktowej wizualnej skali analogowej (ang. *visual analogue scale*), gdzie 0 oznacza brak objawów, a 10 występowanie ciężkich objawów.

Pierwotnie, pierwszorzędowym punktem końcowym był wynik pacjenta do 14. dnia – brak hospitalizacji, hospitalizacja, pobyt na OIOM lub zgon. Drugorzędowymi punktami końcowymi było m.in. nasilenie objawów w 5. i 14. dniu według 10-punktowej wizualnej skali analogowej, częstość wszystkich hospitalizacji i zgonów. Bez jednoczesnego odsłepienia przydziału do poszczególnych ramion leczenia lub analizy danych, główny badacz zaproponował Radzie ds. Monitorowania Danych i Bezpieczeństwa (ang. *data and safety monitoring board*, DSMB) modyfikację pierwotnego punktu końcowego na zmianę ogólnego nasilenia objawów w ciągu 14 dni, mierzonej 10-punktową wizualną skalą analogową. Konieczność zmiany pierwszorzędowego punktu końcowego wynikała z faktu, że niski wskaźnik

hospitalizacji lub zgonów w badaniu wymagałyby zwiększenia liczebności próby do 6 000 uczestników. Zmiana została zaakceptowana przez DSBM 28.04.2020 r.

W wyniku randomizacji w stosunku 1:1 do ramienia HCQ przydzielono 212 pacjentów, a do ramienia placebo 211 pacjentów. U 341 (81%) uczestników uzyskano pozytywny wynik PCR lub określono ekspozycję wysokiego ryzyka. Spośród nich, 145 pacjentów miało dodatni wynik w RT-PCR w kierunku zakażenia SARS-CoV-2, 280 osób wykazało wysokie ryzyko narażenia na kontakt z osobą zakażoną SARS-CoV-2; 84 osoby spełniały oba kryteria. W momencie włączenia do badania, 413 uczestników (98%) zgłosiło co najmniej jeden objaw charakterystyczny dla COVID-19 – najczęściej raportowano kaszel (65%), zmęczenie (52%) i ból głowy (51%). Początkowe objawy były podobne w badanych grupach, a mediana zgłoszonych objawów charakterystycznych dla COVID-19 wynosiła 4 (IQR, od 2 do 6 objawów). Ogółem 56% (236 z 423) uczestników zostało włączonych w ciągu 1 dnia od wystąpienia objawów.

Oceniono częstość występowania i nasilenie objawów w każdym punkcie czasowym badania. Do 5. dnia, 54% (109/203) uczestników otrzymujących HCQ zgłosiło objawy, w porównaniu z 56% (108/194) otrzymujących placebo, natomiast w 14. dniu odpowiednio 24% (49/201) i 30% (59/194) pacjentów ( $p=0,21$ ). Wyniki były podobne w przypadku, gdy porównanie ograniczało się jedynie do gorączki, kaszlu lub duszności w 14. dniu (16% z ramienia HCQ vs. 22% z ramienia placebo). W przypadku pierwszorzędnego punktu końcowego, tj. zmiany nasilenia objawów w ciągu 14 dni, w grupie HCQ odnotowano średnie zmniejszenie wyniku od wartości wyjściowej o 2,6 punktu w 10-punktowej skali nasilenia objawów w porównaniu z 2,33 punktu w grupie placebo (bezwzględna różnica (ang. *absolute difference*) -0,27 punktu (95%CI: -0,61; 0,07 pkt);  $p = 0,117$ ). Wynik ten odpowiada nieistotnej statystycznie różnicy w średniej poprawie nasilenia objawów o 12% między grupami hydroksychlorochiny i placebo. Podsumowując, hydroksychlorochina nie spowodowała statystycznie istotnego zmniejszenia częstości występowania lub nasilenia objawów w ciągu 14-dniowego okresu obserwacji.

Włączenia do badania osób bez potwierdzonego w RT-PCR COVID-19 nie osłabiło efektów działania HCQ, ponieważ nie było istotnej interakcji między pacjentami z COVID-19 potwierdzonym w RT-PCR (nieznaczna względna poprawa o 5,2%) a tymi, u których nie stwierdzono choroby potwierdzonej w RT-PCR (nieznaczna względna poprawa o 14,7%) ( $p$  dla interakcji = 0,51)

Zbadano ponadto zmianę oceny nasilenia objawów na podstawie przestrzegania zaleceń lekarskich w analizie *post hoc* – stwierdzono poprawę u osób otrzymujących HCQ w porównaniu z placebo, gdy przyjmowali co najmniej 75% przepisanego badanego leku (względna korzyść - 19,5%). Jednak w grupie HCQ poprawa objawów do 14 dnia nie różniła się między uczestnikami, którzy przestrzegali zaleceń lekarza w większym stopniu niż 75% (zmiana 2,57 punktu) i tymi, którzy przestrzegali zaleceń w mniej niż 75% (zmiana 2,70 punktu). Dodatkowe analizy *post hoc* wykazały, że zgłaszane przez pacjentów stosowanie cynku lub witaminy C oprócz hydroksychlorochiny nie poprawiało objawów w porównaniu ze stosowaniem samej hydroksychlorochiny.

Częstość hospitalizacji lub zgonu wynosiła 3,2% (15 z 465) wśród uczestników o znanym stanie. W przypadku HCQ wystąpiły 4 hospitalizacje i 1 zgon bez hospitalizacji (5 zdarzeń). W przypadku placebo miało miejsce 10 hospitalizacji i 1 zgon (10 zdarzeń); spośród nich, 2 hospitalizacje nie były związane z COVID-19 (przedawkowanie leku innego niż badany, omdlenie). Częstość hospitalizacji lub zgonów nie różniła się między grupami ( $p = 0,29$ ).

Działania niepożądane występowały częściej u osób otrzymujących HCQ niż placebo w ramach 5-dniowego schematu leczenia (43% (92/212) vs 22% (46/211);  $p < 0,001$ ). W przypadku HCQ najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były objawy żołądkowo-jelitowe: 31% (66/212) uczestników zgłosiło rozstrój żołądka lub nudności, a 24% (50/212) zgłosiło ból brzucha, biegunkę lub wymioty. Nie zaobserwowano związku między występowaniem działań niepożądanych a objawami. Częstość występowania działań niepożądanych zmniejszyła się znacznie po 5. dniu. Nie wystąpiły żadne poważne zdarzenia niepożądane, które przypisano badanemu leкови.

Do głównych ograniczeń badania należy brak potwierdzonego w RT-PCR zakażenia COVID-19 u wszystkich uczestników badania. Badanie rozpoczęło się 22.03.2020 r., kiedy dostępność testów PCR była poważnie ograniczona, a pacjenci ambulatoryjni nie kwalifikowali się do badań lub mieli opóźnienia w otrzymywaniu wyników testów. Do ograniczeń badania należy także zastosowanie powiązań epidemiologicznych i kwalifikacja pacjentów o udowodnionej ekspozycji wysokiego ryzyka. Ponadto, nie ma możliwości porównania wyjściowej charakterystyki pacjentów uwzględnionych w analizie w podgrupach ze względu na pozytywny wynik testu PCR. Nie podano także liczby uczestników w poszczególnych ramionach badania, którzy otrzymali jakiegokolwiek interwencje dodatkowe. Spośród 491 osób randomizowanych, 465 przeanalizowano pod kątem śmiertelności (brak około 5%), a 423 pod kątem pierwszorzędnego wyniku (brak ponad 10% wyników).

### **Podsumowanie wyników badań randomizowanych dla HCQ**

- Pacjenci z łagodnym/umiarkowanym nasileniem COVID-19

Spośród włączonych do przeglądu badań randomizowanych 2 przeprowadzono z udziałem niehospitalizowanych pacjentów z łagodnym przebiegiem COVID-19 (Mitja 2020, Skipper 2020), natomiast jedno (Tang 2020) z udziałem hospitalizowanych pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym nasileniem (1% pacjentów w stanie ciężkim). W badaniu Chen L 2020, pomimo, że kwalifikowano do niego pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi objawami COVID-19, uwzględniało w analizie jedynie wyniki pacjentów z umiarkowanymi objawami choroby.

Istotnych statystycznie różnic nie odnotowano w zakresie występowania zgonów, złagodzenia objawów choroby oraz uzyskiwania ujemnych wyników testu RT-PCR. **Istotne statystycznie różnice odnotowane zostały tylko dla występowania działań niepożądanych – w każdym badaniu na niekorzyść hydroksychlorochiny.**

Analizując wyniki ww. badań należy wziąć pod uwagę występujące w nich ograniczenia oraz to, że tylko jedno spośród nich było podwójnie zaślepione (Skipper 2020). Do zidentyfikowanych ograniczeń badań należą m.in. modyfikacje protokołu badania w trakcie trwania próby klinicznej, przedwcześnie zakończenie badania Tang 2020 i brak mocy statystycznej wnioskowania; różnice pomiędzy ramionami badania w charakterystyce wyjściowej pacjentów (Tang 2020); regionalny charakter badania Mitja 2020 oraz wysoki odsetek pracowników służby zdrowia w badaniu (>80%); kwalifikacja do badania Skipper 2020 pacjentów o udowodnionej ekspozycji wysokiego ryzyka.

- Pacjenci z umiarkowanym, ciężkim lub krytycznym nasileniem COVID-19

Spośród włączonych do przeglądu badań randomizowanych, większość przeprowadzona została z udziałem pacjentów hospitalizowanych.

Wyniki badań wskazują, że dla większości analizowanych punktów końcowych różnice pomiędzy ramionami badań nie były istotne statystycznie (m.in. występowanie zgonów, działań niepożądanych, pogorszenia / zmiana stanu klinicznego, konieczność wentylacji mechanicznej). Istotne statystycznie różnice na niekorzyść stosowania HCQ odnotowane zostały w badaniu RECOVERY, gdzie u pacjentów nie otrzymujących wentylacji mechanicznej na początku badania zaobserwowano istotne statystycznie zwiększone ryzyko przejścia do inwazyjnej wentylacji mechanicznej lub zgonu (29,8% vs 26,5%). Ponadto, w badaniu zaobserwowano również wydłużenie pobytu w szpitalu (16 vs 13 dni) w ramieniu HCQ oraz istotnie statystycznie niższe prawdopodobieństwo wypisu w ciągu 28 dni (60,3 vs 62,8%).

Chociaż dane w badaniu RECOVERY wskazują na zbliżoną częstość występowania w obu ramionach częstoskurczu nadkomorowego, komorowego lub migotania przedsionków, jak również bloku przedsionkowo-komorowego wymagającego interwencji, w badaniu Cavalcanti 2020 u pacjentów stosujących HCQ odnotowano znamienne statystycznie częstszy interwał QT >480 msec w ciągu 7 dni (15% vs 2%).

Wyniki badania Cavalcanti 2020, w którym porównywano również HCQ stosowaną w skojarzeniu z azytromycyną wskazują, że dodatkowe zastosowanie azytromycyny nie wpłynęło istotnie na zmianę wyników dla HCQ.

Najwyższym poziomem wiarygodności charakteryzuje się badanie RECOVERY, które jako jedyne posiadało podwójne zaślepienie oraz zostało przeprowadzone z udziałem licznej próby (1561 osób w ramieniu HCQ). Do głównych ograniczeń wpływających na niepewność wyników pozostałych RCTs należy: brak zaślepienia, niewielkie próby (niska moc statystyczna), zmiany w protokołach badań, brak szczegółowych informacji o leczeniu stosowanym w ramach opieki standardowej.

## 3.2. Badania obserwacyjne

### 3.2.1. CQ

W ramach przeprowadzonego przeglądu doniesień nie zidentyfikowano żadnego badania obserwacyjnego dla chlorochiny, które spełniałoby predefiniowane kryteria włączenia. Wersja 1.0 Zaleceń obejmowała natomiast prospektywne badanie obserwacyjne Huang 2020b, w którym odnotowano istotnie statystycznie krótszy czas do momentu braku wykrycia wirusa (mediana 3 vs 9 dni) w ramieniu CQ. Przeprowadzona przez AOTMiT analiza danych surowych z publikacji wskazała ponadto na występowanie istotnych statystycznie różnic na korzyść CQ względem braku CQ w zakresie odsetka pacjentów, u którego nie wykryto wirusa w 10 dniu obserwacji (91% vs 57%); w 14 dniu obserwacji – brak istotnych statystycznie różnic. Należy podkreślić, że wyniki badania Huang 2020b należy analizować z uwzględnieniem ograniczeń, zwiększających niepewność uzyskanych wyników (krótki okresu obserwacji, historyczna grupa kontrolna).

### 3.2.2. HCQ

- HCQ vs SoC

W 16 badaniach obserwacyjnych, w tym 3 prospektywnych (Geleris 2020, Membrillo 2020, Grimaldi 2020) i 13 retrospektywnych (Catteau 2020, Fried 2020, CORIST, Ayerbe 2020, Arshad 2020, Sbidian 2020, Ip 2020, Rosenberg 2020, Albani 2020, Roomi 2020, Rivera 2020, Magagnoli 2020 i Mahevas 2020) zaprezentowano wyniki porównujące HCQ z opieką standardową / brakiem stosowania HCQ.

Wyniki w zakresie redukcji ryzyka zgonu dla porównania skuteczności hydroksychlorochiny względem SoC w COVID-19 są niejednoznaczne – istotne statystycznie różnice dla porównania HCQ względem braku HCQ / SoC odnotowano:

- na korzyść HCQ w 6 badaniach (Membrillo 2020, Catteau 2020, CORIST, Ayerbe 2020, Arshad 2020, Sbidian 2020);
- na niekorzyść HCQ w 4 badaniach (Geleris 2020, Fried 2020, Magagnoli 2020, Ip 2020).

W 5 badaniach (Rosenberg 2020, Albani 2020, Roomi 2020, Grimaldi 2020, Mahevas 2020, Rivera 2020) różnice pomiędzy interwencją a ramieniem kontrolnym nie były istotne statystycznie. Wyniki badania Rivera 2020, w którym populację stanowili pacjenci z potwierdzonym zakażeniem SARS-CoV-2 oraz inwazyjnym nowotworem (2 186 pacjentów) wskazują, że hydroksychlorochina stosowana w monoterapii nie wiąże się ze zwiększeniem ryzyka 30-dniowej śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny

W badaniach obserwacyjnych istotne statystycznie różnice odnotowano również:

- na korzyść HCQ dla wskaźnika wypisu ze szpitala – Sbidian 2020 (w 6 badaniach brak istotnych statystycznie różnic);
- na korzyść HCQ dla częstości ekstubacji – Grimaldi 2020
- na niekorzyść HCQ dla długości pobytu w szpitalu (10 vs 6 dni) – Albani 2020;
- na niekorzyść HCQ dla konieczności wdrożenia wentylacji mechanicznej – Fried 2020 (w 3 badaniach brak istotnych statystycznie różnic).

Analiza w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi opcjami terapeutycznymi.

Wyniki dla największej liczby pacjentów stosujących HCQ przedstawiono w badaniach Catteau 2020, Fried 2020 (>4 tys. osób), a następnie CORIST (>2 tys. osób), Ayerbe 2020 i Arshad 2020 (>1 tys. osób). Należy jednak zaznaczyć, że pomimo dużej liczebnie populacji badania te, podobnie jak



pozostałe uwzględnione w przeglądzie badania obserwacyjne, posiadają liczne ograniczenia, wynikające m.in. z różnic w charakterystykach pacjentów, braku danych o równocześnie przyjmowanych terapiach, retrospektywnego projektu.

- HCQ + AZM vs SoC

W 8 retrospektywnych badaniach obserwacyjnych (Ip 2020, Lagier 2020, Arshad 2020, Rosenberg 2020, Sibidem 2020, Albani 2020, Singh 2020, Magagnoli 2020) przedstawione zostały wyniki porównujące HCQ stosowanej w skojarzeniu z azytromycyną do opieki standardowej / brakiem stosowania HCQ.

W zakresie częstości występowania zgonów istotne statystycznie różnice dla porównania HCQ względem braku HCQ / SoC odnotowano:

- na korzyść HCQ+AZM w 2 badaniach (Lagier 2020, Arshad 2020);
- na niekorzyść HCQ w 1 badaniu (Rosenberg 2020).

Przedstawione w 5 badaniach (Ip 2020, Rosenberg 2020, Magagnoli 2020, Sbidian 2020, Albani 2020, Singh 2020) różnice pomiędzy interwencją a ramieniem kontrolnym nie były istotne statystycznie.

W badaniach obserwacyjnych istotne statystycznie różnice odnotowano również:

- na korzyść HCQ dla wskaźnika wypisu ze szpitala – Sbidian 2020 (w badaniu Magagnoli 2020 brak istotnych statystycznie różnic);
- na niekorzyść HCQ dla długości pobytu w szpitalu (10 vs 6 dni) – Albani 2020 (w badaniu Lagier 2020 brak istotnych statystycznie różnic);
- na niekorzyść HCQ dla konieczności przeniesienia pacjenta na oddział intensywnej terapii z oddziału ogólnego – Albani 2020.

W badaniu retrospektywnym Gautret 2020, w którym w ramieniu HCQ u 6/20 pacjentów zastosowano AZM, odnotowano istotne statystycznie wyższy odsetek ujemnych wyników PCR w próbkach nosowo-gardłowych (w 3, 5 i 6 dniu terapii) w porównaniu do grupy pacjentów przyjmujących leczenie objawowe.

W badaniu retrospektywnym Rosenberg 2020 dodanie AZM do HCQ wiązało się z istotnymi statystycznie częstszym występowaniem zatrzymań akcji serca w porównaniu do SoC. Warto przy tym zaznaczyć, że w tym samym badaniu, wyniki przedstawione dla HCQ bez AZM nie wskazywały na występowanie istotnych statystycznie różnic. W zakresie częstości nieprawidłowych wyników ECG (arytmia lub wydłużenie QT) różnice nie były istotne statystycznie.

- HCQ vs AZM, HCQ + AZM vs AZM

Przedstawione w badaniu Rosenberg 2020 porównanie HCQ względem AZM wskazuje na istotne statystycznie różnice na niekorzyść HCQ w zakresie częstości występowania zatrzymania akcji serca. Różnice dla częstości zgonów oraz nieprawidłowych wyników ECG (arytmia lub wydłużenie QT) nie były istotne statystycznie.

Dla przedstawionego w badaniu Arshad 2020 porównania HCQ+AZM vs AZM nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie występowania zgonów.

### **3.3. Podsumowanie wyników badań pierwotnych**

W Tabeli 5 zestawiono wyniki badań pierwotnych w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych. Dodatkowo przeprowadzono porównanie wyników badań pierwotnych w zakresie ryzyka zgonu wraz z oceną istotności wyniku oraz poziomu wiarygodności dowodów naukowych. W załączniku 1 zamieszczono krytyczne oceny badań pierwotnych stanowiących podstawę wniosku o efektywności klinicznej CQ i HCQ w COVID-19.

Tabela 5. Badania eksperymentalne i obserwacyjne z grupą kontrolną – CQ, HCQ. (Kursywą oznaczono badania uwzględnione w wersji 1.0 Zaleceń)

L.p	Autor badania, rok	Poziom	Ramię badane, N	Ramię kontrolne, N	Zgon	Wypis ze szpitala	Czas hospitalizacji	Ujemny wynik PCR	Działania niepożądane	QTc	Poprawa w TK / kliniczna	Czas do wyzdrowienia	Wentylacja mechaniczna	Progresja choroby
<b>CQ</b>														
1.	<i>Borba 2020</i>	<b>C</b>	CQhd 31	CQld + PLC 31	OR=3,6, 95%CI: 1,2; 10,6)					QTcF>50ms				
2.	<i>Huang 2020a</i>	<b>C</b>	CQ 10	LPV/RTV 12		RR=2 (95%CI: 1,3; 4,0), NNT=2					TK			
3.	<i>Chen L. 2020</i>	<b>C</b>	CQ 18	SoC 12	Brak zgonów			Czas do uzyskania: mediana 2,5 vs 7 dni			TK (p<0,05)	5,5 vs 7,5, p=0,019		Do stanu ciężkiego
4.	<i>Huang 2020b</i>	<b>D</b>	CQ 197	brak CQ 176				Czas do uzyskania: mediana 3 vs 9 dni						
<b>HCQ vs SoC</b>														
1.	<i>Horby 2020</i>	<b>B</b>	1561	3155		RR=0,92 (95%CI: 0,85; 0,99), NNT=30	16 vs 13 dni		Poważna arytmia, częstoskurcz komorowy, migotanie przedsionków					Wentylacja mech./zgon: RR=1,12 (95%CI: 1,01; 1,25); NNT=31
2.	<i>Cavalcanti 2020</i>	<b>C</b>	221	229						QTc >480 msec w ciągu 7 dni: *RR=8,47 (95%CI: 1,14; 63,03)	Zmiana stanu			
3.	<i>Abd-Elsalam 2020</i>	<b>C</b>	97	97				Czas do uzyskania			Czas do poprawy			
4.	<i>Chen Z. 2020</i>	<b>C</b>	31	31							TK: RR=1,47 (95%CI: 1,0; 2,1), NNT=4			Do stanu ciężkiego
5.	<i>Chen J. 2020</i>	<b>C</b>	15	15				w 7. dniu						w TK
6.	<i>Chen L. 2020</i>	<b>C</b>	18	12	Brak zgonów			Czas do uzyskania 2 vs 7 dni(p=0,010)			TK (p<0,05)			Do stanu ciężkiego
7.	<i>Tang 2020</i>	<b>C</b>	75	75				Wskaźnik konwersji w 28. dniu	RR=3 (95% CI: 1,4; 15,2), NNH=6		Złagodzenie objawów			
8.	<i>Mitja 2020</i>	<b>C</b>	184	169	Brak zgonów			Zmniejszenie miana wirusa	*RR=8,23 (95% CI: 5,11; 13,28); NNT=2			Czas do ustąpienia objawów		
9.	<i>Skipper 2020</i>	<b>C</b>	212	211					*RR=1,91 (95%CI: 1,48; 2,68); NNT=5					

L.p	Autor badania, rok	Poziom	Ramię badane, N	Ramię kontrolne, N	Zgon	Wypis ze szpitala	Czas hospitalizacji	Ujemny wynik PCR	Działania niepożądane	QTc	Poprawa w TK / kliniczna	Czas do wyzdrowienia	Wentylacja mechaniczna	Progresja choroby
10.	Geleris 2020	D	811	565	Intubacja lub zgon: HR=2,37 (95%CI: 1,8; 3,0), Zgon: *OR=1,57 (1,16; 2,12)	*OR=0,42 (0,32; 0,54)								
11.	Membrillo	D	123	43	*OR=0,29 (95%CI: 0,14; 0,61)									
12.	Catteau 2020	E	4 542	3533	aHR= 0,684 (95%CI: 0,62; 0,76)									
13.	Fried 2020	E	4232	7489	*OR=1,35 (95%CI: 1,24; 1,48)								OR=2,39 (95%CI: 2,16; 2,64)	
14.	CORIST	E	2634	817	HR=0,70 (95%CI: 0,58; 0,85)									
15.	Ayerbe 2020	E	1857	162	*OR=0,34 (95%CI: 0,24; 0,48)									
16.	Arshad 2020	E	1202	409	OR=0,43 (95%CI: 0,33; 0,57)									
17.	Sbidian 2020	E	623	3792	*OR=0,86 (95%CI: 0,70; 1,06)	*OR=2,03 (95%CI: 1,71; 2,02)								
18.	Ip 2020	E	441	342	HR=1,02 (95%CI: 0,83; 1,27) *OR=1,34 (95%CI: 0,95; 1,89)									
19.	Magagnoli 2020	E	97	158	HR=1,83 (95%CI: 1,16; 2,89)/ *OR=2,30 (95%CI: 1,41; 3,75)									
20.	Rosenberg 2020	E	271	221					Zatrzymania akcji serca	Nieprawidłowy wynik ECG (arytmia lub wydłużenie QT)				
21.	Albani 2020	E	211	605			10 vs 6 dni						Przyjęcie na OIOM	

L.p	Autor badania, rok	Poziom	Ramię badane, N	Ramię kontrolne, N	Zgon	Wypis ze szpitala	Czas hospitalizacji	Ujemny wynik PCR	Działania niepożądane	QTc	Poprawa w TK / kliniczna	Czas do wyzdrowienia	Wentylacja mechaniczna	Progresja choroby
22.	Grimaldi 2020	E	197	80							Ekstubacja *OR=0,47 (95%CI: 0,26; 0,84)			
23.	Roomi 2020	E	144	32										
24.	Mahévas 2020	E	84	97										
25.	Rivera 2020	F	179	240	HCQ w monoterapii									
<b>HCQ+AZM vs SoC</b>														
1.	Cavalcanti 2020	C	217	229						QTc >480 msec w ciągu 7 dni: *RR=8,50 (95%CI: 1,16; 62,31)	Zmiana stanu			
2.	Ip 2020	E	1473	342	HR=0,98 (95%CI: 0,75; 1,28) <sup>^</sup> *OR=0,85 (95%CI: 0,63; 1,14)									
3.	Lagier 2020	E	3119	162	*OR=0,20 (0,07; 0,62)									
4.	Arshad 2020	E	783	409	OR=0,70 (95%CI: 0,53; 0,93)									
5.	Magagnoli 2020	E	113	158	HR=1,31 (0,8; 2,15) *OR=2,87 (1,81; 4,58)	OR=0,99 (0,70; 1,41)								
6.	Rosenberg 2020	E	735	221	OR= 2,35 (95%CI: 1,53; 3,62)				Zatrzymania akcji serca OR= 2,13 (95%CI: 1,12; 4,05)	Nieprawidłowy wynik ECG (arytmia lub wydłużenie QT)				
7.	Sbidian 2020	E	277	3792	*OR=1,1 (0,08; 1,51)	*OR=1,55 (95%CI: 1,18; 2,02)								
8.	Albani 2020	E	166	605			10 vs 6 dni						OIOM: OR=1,82, 95%CI: 1,27; 2,61)	
9.	Singh 2020	E	701	701	RR=1,19 (0,89; 1,60)/ *OR=1								RR=0,97 (0,64; 1,49)/ OR=0,97 (0,62; 1,53)*	

L.p	Autor badania, rok	Poziom	Ramię badane, N	Ramię kontrolne, N	Zgon	Wypis ze szpitala	Czas hospitalizacji	Ujemny wynik PCR	Działania niepożądane	QTc	Poprawa w TK / kliniczna	Czas do wyzdrowienia	Wentylacja mechaniczna	Progresja choroby
					,22 (0,88; 1,70)									
<b>HCQ+/-AZM vs SoC</b>														
1.	<i>Gautret 2020a</i>	E	20	16				RR= 5,6 (95%CI: 1,48; 21,13), NNT=2**						
<b>HCQ vs AZM</b>														
1.	Rosenberg 2020	E	271	211					Zatrzymania akcji serca OR= 2,97 (95%CI: 1,56; 5,64)	Nieprawidłowy wynik ECG (arytmia lub wydłużenie QT)				
<b>HCQ+AZM vs AZM</b>														
1.	Arshad 2020	E	783	147										

\*obliczenia własne Agencji na podstawie danych z publikacji

### 3.4. Analiza skuteczności w zakresie ryzyka zgonu

W Tabeli 6 podsumowano wyniki dla śmiertelności z informacją o porównywanych opcjach terapeutycznych oraz poziomie wiarygodności dowodów naukowych.

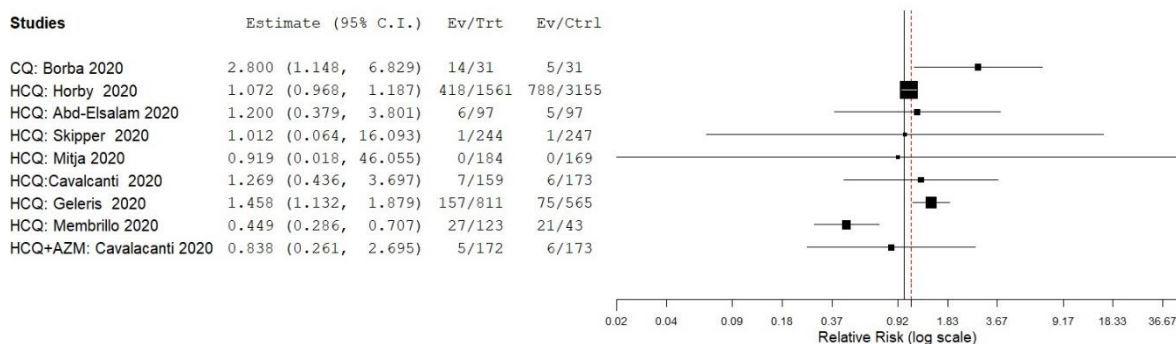
Tabela 6. Podsumowanie danych dotyczących śmiertelności – chlorochina, hydroksychlorochina

Badanie	Ramię badane, n/N (%)	Ramię kontrolne, n/N (%)	Wynik	Poziom dowodu
<b>CQ (wysoka vs niska dawka)</b>				
<b>Borba 2020<sup>1</sup></b>	16/41 (39) <sup>#</sup> 14/31 (45,2) <sup>##</sup>	6/40 (15) <sup>#</sup> 5/31 (16,13) <sup>##</sup>	OR=3,6 (1,2; 10,6) ^RR=2,6 (1,13; 5,97) <sup>#</sup> NNH=3 ^RR=2,8 (1,15; 6,83) <sup>##</sup> NNH=4	<b>C</b>
<b>HCQ vs SoC</b>				
<b>Horby 2020 (RECOVERY)</b>	418/1561 (26,8)	788/3155 (25,0)	Rate Ratio =1,09 (0,96; 1,23) ^RR=1,07 (0,97; 1,19)	<b>B</b>
<b>Cavalcanti 2020</b>	7/159 (4,4)	6/173 (3,5)	HR=1,47 (0,48; 4,53) ^RR=1,27 (0,44; 3,70)	<b>C</b>
<b>Abd-Elsalam 2020</b>	6/97 (6,1)	5/97 (5,1)	^RR=1,20 (0,37; 3,80)	<b>C</b>
<b>Skipper 2020</b>	1/244	1/247	^RR=1,01 (0,06; 16,09)	<b>C</b>
<b>Mitja 2020</b>	0/184	0/169	-	<b>C</b>
<b>Geleris 2020</b>	157/811 (32,3)	75/565 (14,9)	^RR=1,49 (1,13; 1,88) ^OR=1,57 (1,16; 2,12)	<b>D</b>
<b>Membrillo 2020</b>	27/123 (22)	21/43 (48,8)	^RR=0,45 (0,29; 0,70) ^OR=0,29 (0,14; 0,61)	<b>D</b>
<b>Catteau 2020</b>	804/4542 (17,7)	957/3533 (27,1)	aHR= 0,68 (0,62; 0,76) ^OR=0,58 (0,52; 0,64)	<b>E</b>
<b>Fried 2020</b>	1048/4232 (24,8)	1466/7489 (19,6)	OR=1,35 (1,24; 1,48)	<b>E</b>
<b>CORIST</b>	386/2634 (14,7)	190/817 (23,3)	HR=0,70 (0,58; 0,85) ^OR=0,57 (0,47; 0,70)	<b>E</b>
<b>Ayerbe 2020</b>	237/1857 (12,8)	49/162 (30,25)	^OR=0,34 (0,24; 0,48)	<b>E</b>
<b>Arshad 2020</b>	162/1202 (13,5)	108/409 (26,4)	^OR=0,43 (0,33; 0,57)	<b>E</b>
<b>Sbidian 2020</b>	126/623 (20,2)	865/3729 (22,8)	OR=0,84 (0,68; 1,04)	<b>E</b>
<b>Ip 2020</b>	110/441 (25)	68/342 (20)	HR=1,02 (0,83; 1,27) ^OR=1,34 (0,95; 1,89)	<b>E</b>
<b>Magagnoli 2020</b>	38/198 (19,2)	37/395 (9,4)	HR=1,83 (1,16; 2,89) <sup>^^</sup> ^OR=2,30 (1,41; 3,75)	<b>E</b>
<b>Albani 2020</b>	60/211 (28,4)	172/605 (28,4)	OR=0,98 (0,69; 1,38) ^OR=1,00 (0,7; 1,42)	<b>E</b>
<b>Grimaldi 2020</b>	78/197 (40) <sup>s</sup>	22/80 (27) <sup>s</sup>	^OR=1,73 (0,98; 1,05)	<b>E</b>
<b>Roomi 2020</b>	13/144 (9)	6/32 (69)	aOR=1,2 (0,46; 3,2) ^OR=0,43 (0,15; 1,24)	<b>E</b>
<b>Mahévas 2020</b>	9/84 (10,7)	8/97 (8,25)	HR=1,2 (0,4; 3,3) ^OR=1,33 (0,49; 3,6)	<b>E</b>
<b>Rivera 2020</b>	bd	bd	aOR=1,03 (0,62; 1,73)	<b>F</b>
<b>HCQ+AZM vs SoC</b>				
<b>Cavalcanti 2020</b>	5/172 (2,9)	6/173 (3,5)	HR=0,64 (0,18; 2,21) ^RR=0,84 (0,26; 2,70)	<b>C</b>
<b>Ip 2020</b>	265/1473 (18)	68/342 (20)	HR=0,98 (0,75; 1,2 8) ^OR=0,88 (0,65; 1,19)	<b>E</b>
<b>Sbidian 2020</b>	56/227 (24,7)	865/3729 (22,8)	OR=1,1 (0,08; 1,51)	<b>E</b>

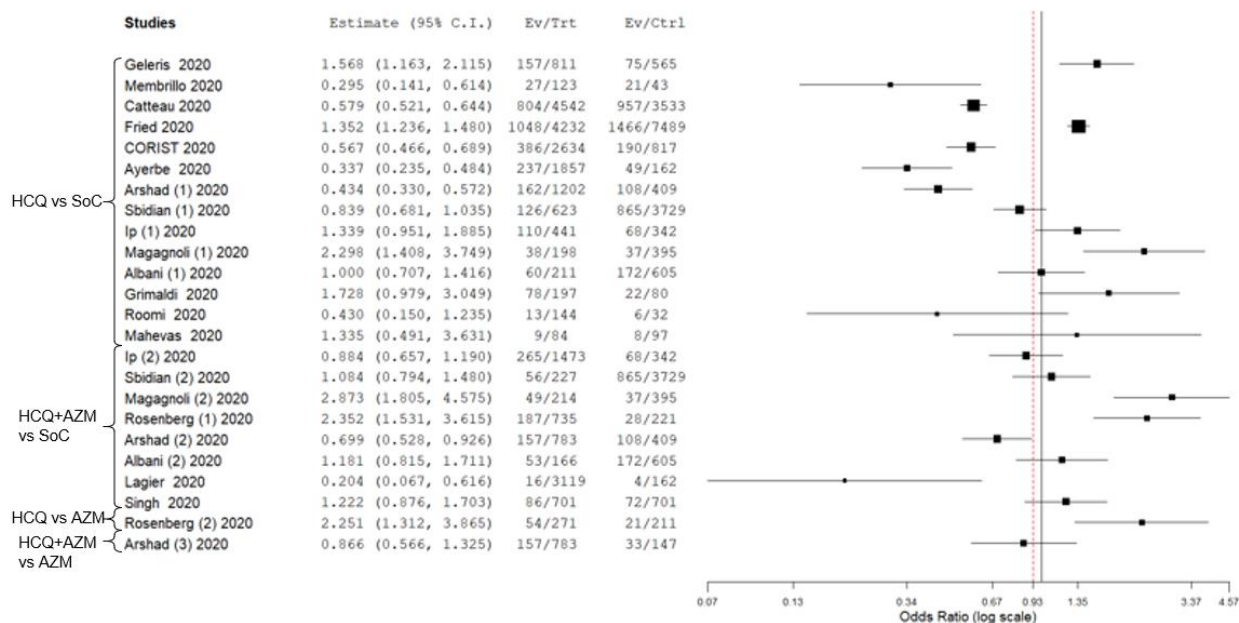
Badanie	Ramię badane, n/N (%)	Ramię kontrolne, n/N (%)	Wynik	Poziom dowodu
Magagnoli 2020	49/214 (22,9)	37/395 (9,4)	HR=1,31 (0,8; 2,15) <sup>^^</sup>	E
			<sup>^</sup> OR=2,87 (1,81; 4,58)	
Rosenberg 2020	187/735 (25,7)	28/221 (12,7)	<sup>^</sup> OR= 2,35 (1,53; 3,62)	E
Arshad 2020	157/783 (20,1)	108/409 (26,4)	<sup>^</sup> OR=0,70 (0,53; 0,93)	E
Albani 2020	53/166 (31,9)	172/605 (28,4)	OR=0,48 (0,35; 0,65)	E
			<sup>^</sup> OR=1,81 (0,81; 1,7)	
Lagier 2020	16/3119 (0,5)	4/162 (2,5)	<sup>^</sup> OR=0,20 (0,07; 0,62)	E
Singh 2020	86/701 (12,27)	72/701 (10,27)	RR=1,19 (0,89; 1,60) / <sup>^</sup> OR=1,22 (0,88; 1,70)	E
<b>HCQ vs AZM</b>				
Rosenberg 2020	54/271 (19,9)	21/211 (10,0)	HR=1,92 (0,99-3,74)	E
			<sup>^</sup> OR=2,25 (1,31; 3,87)	
<b>HCQ+AZM vs AZM</b>				
Arshad 2020	157/783 (20,1)	33/147 (22,4)	<sup>^</sup> OR=0,87 (0,56; 1,33)	E

#populacja ogólna; ##populacja z potwierdzonym COVID-19; ^obliczenia własne Agencji na podstawie danych w publikacji; ^^ wynik po dostosowaniu propensity score zgodnie z cechami klinicznymi;

Rysunek 1. Wyniki badań prospektywnych wyrażone ryzykiem względnym zgonu (RR)



Rysunek 2. Wyniki badań obserwacyjnych wyrażone ilorazem szans dla zgonu (OR)



### **3.5. Badania wtórne**

Do przeglądu włączono 3 badania wtórne, których opis metodyki oraz wnioski zestawiono w



#### Tabela 8.

Badanie Pathak 2020 stanowi analizę wyników badań z randomizacją, badanie Fiolet 2020 uwzględnia zarówno wyniki badań z randomizacją jak i badania niższej jakości (badania obserwacyjne). Metaanaliza Chivese uwzględnia natomiast wyniki przeglądów systematycznych i metaanaliz, zawiera także uaktualnioną metaanalizę dla skuteczności CQ/HCQ z lub bez AZM.

Należy zaznaczyć, że nie wszystkie badania pierwotne włączone do odnalezionych przeglądów systematycznych spełniają kryteria włączenia do przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez AOTMiT. Zestawienie badań pierwotnych włączonych do przeglądu AOTMiT oraz zidentyfikowanych badań wtórnych przedstawia Tabela 7.

Zdaniem autorów badania Pathak 2020, dostępne obecnie dowody naukowe wskazują na brak korzyści terapeutycznych z zastosowania hydroksychlorochiny u pacjentów łagodną do umiarkowanej postacią COVID-19. Autorzy zwracają jednak uwagę, że trwające badania nad HCQ w rozpatrywanym wskazaniu mogą potencjalnie dostarczyć nowych dowodów w zakresie jej skuteczności.

Autorzy przeglądu systematycznego z metaanalizą Fiolet 2020 wnioskuje natomiast, że stosowanie hydroksychlorochiny w monoterapii u hospitalizowanych pacjentów z COVID-19 nie było związane ze zmniejszeniem śmiertelności, natomiast stosowanie hydroksychlorochiny w skojarzeniu z azytromycyną istotnie ją zwiększało.

Autorzy badania Chivese 2020 wnioskuje, że istnieją jednoznaczne dowody wskazujące na brak skuteczności klinicznej chlorochiny oraz hydroksychlorochiny stosowanej w monoterapii lub w skojarzeniu z azytromycyną w leczeniu COVID-19 oraz w leczeniu zaostrzenia choroby.

Tabela 7. Zestawienie badań włączonych do przeglądu AOTMiT oraz badań wtórnych włączonych do analizy

Badanie	AOTMiT	Fiolet 2020	Pathak 2020	Chivese 2020
<b>Badania pierwotne</b>				
Chen J 2020	+	-	+	-
Chen Z 2020	+	-	+	-
Huang 2020	+	-	+	-
Tang 2020	+	-	+	-
Cavalcanti 2020	+	+	+	-
Oriol 2020	-	-	+	-
Horby 2020	+	+	+	-
Skipper 2020	+	+	-	-
Ayerbe 2020	+	+	-	-
Geleris 2020	+	+	-	-
Rivera 2020	+	+	-	-
Ip 2020	+	+	-	-
Magagnoli 2020	+	+	-	-
Mahevas 2020	+	+	-	-
Membrillo 2020	+	+	-	-
Mikami 2020	-	+	-	-
Paccoud 2020	-	+	-	-
Rosenberg 2020	+	+	-	-
Sanchez-Alvarez 2020	-	+	-	-
Sbidian 2020	+	+	-	-
Singh 2020	+	+	-	-
Yu 2020	-	+	-	-
<b>Badania wtórne</b>				
Sarma 2020	-	-	-	+
Singh 2020	-	-	-	+
Chowdhury 2020	-	-	-	+
Suranagi 2020	-	-	-	+
Yang 2020	-	-	-	+
Rodrigo 2020	-	-	-	+
Chacko 2020	-	-	-	+
Hernandez 2020	-	-	-	+
Shamshirian 2020	-	-	-	+
Das 2020	-	-	-	+
Takla 2020	-	-	-	+
Jankelson 2020	-	-	-	+
Wang 2020	-	-	-	+

Tabela 8. Charakterystyka włączonych badań wtórnych

Badanie	Metodyka	Liczba/metodyka włączonych badań pierwotnych	Wyniki	Wnioski
<b>Fiolet 2020 [5]</b>	Przegląd systematyczny z metaanalizą  Cel: Ocena efektywności klinicznej CQ / HCQ ( $\pm$ AZM) w odniesieniu do śmiertelności u pacjentów z COVID-19 w porównaniu do opieki standardowej.  <u>Kryteria włączenia:</u> opublikowane lub nieopublikowane badania porównujące śmiertelność między dorosłymi pacjentami z potwierdzonym laboratoryjnie OCIVD-19, leczonymi CQ lub HCQ ( $\pm$ AZM) i opieką standardową.  Przeszukiwane bazy: PubMed, Web of Science, Embase Cochrane Library, Google Scholar, MedRxiv (do 25.07.2020)	Do przeglądu włączono 29 badań pierwotnych: - 3 RCT; - 1 non-RCT; - 25 badań obserwacyjnych. 25 badań dotyczyło HCQ, 12 HCQ+AZM; żadne badania dla CQ nie spełniło kryteriów włączenia.  Po wykluczeniu badań z krytycznym ryzykiem błędu systematycznego, metaanaliza objęła 11 932 uczestników z grupy HCQ, 8081 dla HCQ z grupą AZM i 12930 dla grupy kontrolnej.	Stosowanie HCQ nie było istotnie związane ze śmiertelnością – <i>pooled</i> RR=0,83 (95% CI: 0,65; 1,06, n = 17 badań) dla wszystkich badań i RR=1,09 (95% CI: 0,97; 1,24, n=3 badania) dla badań z randomizacją. Stosowanie HCQ z AZM było związane ze zwiększoną śmiertelnością (RR=1,27; 95% CI: 1,04; 1,54, n=7 badań)	Stosowanie HCQ w monoterapii u hospitalizowanych pacjentów z COVID-19 nie było związane ze zmniejszeniem śmiertelności, natomiast stosowanie HCQ w skojarzeniu z AZM istotnie zwiększało śmiertelność.
<b>Pathak 2020 [6]</b>	Przegląd systematyczny z metaanalizą  Cel: ocena skuteczności HCQ lub jej pochodnych w leczeniu pacjentów z COVID-19 <u>Kryteria włączenia:</u> badania porównujące preparaty HCQ lub pochodnych HCQ z grupą kontrolną u pacjentów z COVID-19 <u>Kryteria wykluczenia:</u> badania na modelu zwierzęcym, <i>in vitro</i> , brak grupy kontrolnej, niejasne raportowanie lub brak wyników.  Przeszukiwane bazy: PubMed, Scopus, MedRxiv, Cochrane Central Register of Clinical Trials (do 28.07.2020)	Do przeglądu włączono 7 RCT, 4989 pacjentów – 1721 przyjmowało HCQ lub substancje pokrewne, 3091 otrzymywało opiekę standardową lub leki przeciwwirusowe. 172 osoby wyłączone z analizy z powodu przyjmowania HCQ+AZM	Szacowana skumulowana skuteczność (ang. <i>pooled estimate of successful treatment</i> ), definiowana jako poprawa kliniczna lub negatywny wynik RT-PCR, w grupie HCQ i kontrolnej wyniosła odpowiednio 77,45% i 77,87%, co wskazuje na podobne wyniki kliniczne u pacjentów leczonych HCQ i terapią standardową.  Skumulowany RR dla korzystnego wyniku dla HCQ wyniósł 1,00 (95%CI: 0,96; 1,03, p=0,11). Skumulowana różnica ryzyka ( <i>risk difference</i> ) osiągnięcia korzystnego wyniku dla HCQ wyniosła 0,00 (95% CI: -0,03; 0,03, p=0,1). Skumulowany OR dla korzystnego wyniku w ramieniu HCQ wyniósł 1,11 (95% CI: 0,72; 1,69, p=0,2).	Dostępne obecnie dowody naukowe nie wskazują na korzyści płynące ze stosowania HCQ u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną postacią COVID-19
<b>Chivese 2020 [7]</b> doniesienie kategorii PRE-PRINT	Publikacja złożona z 2 części: 1. Przegląd opublikowanych przeglądów systematycznych i metaanaliz 2. Uaktualniona metaanaliza skuteczności CQ/HCQ z lub bez AZM  Cel: zebranie wniosków z przeglądów systematycznych oraz metaanaliz, a także aktualizacja dowodów przy użyciu metaanalizy w zakresie oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania CQ oraz HCQ $\pm$ AZM w	Do meta-przeglądu włączono 13 przeglądów z 40 badaniami pierwotnymi (łącznie 113000 osób), z czego 27 badań było o charakterze obserwacyjnym.  Głównymi wynikami zarówno meta-przeglądu, jak i zaktualizowanej metaanalizy były śmiertelność, przeniesienie na oddział	2 metaanalizy wykazały wysokie ryzyko śmiertelności z podobnym OR=2,5 dla HCQ z AZM. Wyniki 4 metaanaliz dla HCQ są sprzeczne – 2 wykazały zwiększone ryzyko śmiertelności (OR między 2,2 a 3,0), wyniki 2 pozostałych nie wskazują na istotny związek między HCQ a śmiertelnością.  W większości przeglądów stwierdzono, że stosowanie HCQ+AZM nie ma wpływu na szybkość wyleczenia, zaostrzenia choroby,	Istnieją jednoznaczne dowody, wskazujące na brak skuteczności klinicznej chlorochiny oraz hydroksychlorochiny stosowanej w monoterapii lub w skojarzeniu z azytromycyną w leczeniu COVID-19 oraz w leczeniu zaostrzenia choroby.

Badanie	Metodyka	Liczba/metodyka włączonych badań pierwotnych	Wyniki	Wnioski
	<p>leczeniu pacjentów zakażonych SARS-CoV-2. Do przeglądu włączano metaanalizy, przeglądy systematyczne oraz badania eksperymentalne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa CQ i HCQ ± antybiotyki w leczeniu COVID-19</p> <p>Przeszukiwane bazy: Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), the China Academic Journals Full Text Database, EMBASE and MEDLINE, the Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE), Scopus, Web of Science, CINAHL, medRXIV, bioRxiv.</p>	<p>intensywnej terapii (OIOM), intubacja lub potrzeba wentylacji mechanicznej, pogorszenie choroby, klirens wirusa i występowanie zdarzeń niepożądanych.</p> <p>Po wykluczeniu badań niespełniających kryteriów kwalifikacji, zaktualizowana metaanaliza zawierała 8 badań eksperymentalnych (7 RCT i 1 quasi-eksperymentalne), z 5279 uczestnikami</p>	<p>przeniesienia na OIOM, konieczność intubacji lub wentylacji mechanicznej.</p> <p>Zaktualizowana metaanaliza wykazała, że stosowanie CQ/HCQ z lub bez AZM było istotnie związane z wyższym ryzykiem zdarzeń niepożądanych (RR=5,7, 95% CI: 2,4; 13,7, I2=55%, n=5 badań). HCQ nie była skuteczna w redukcji śmiertelności (RR=1,0, 95% CI: 1,0; 1,2, I2=0%, n=6 badań), przenoszeniu na OIOM, intubacji lub konieczności wentylacji mechanicznej (RR=1,1, 95% CI: 0,9; 1,4, I2=0%, n=3 badania), wyleczeniu (RR=1,0, 95% CI: 0,9; 1,2, I2=55%, n=5 badań) ani zaostrzeniu choroby (RR=1,2, 95% CI: 0,3; 5,0, I2=29%, n=3 badania).</p>	

#### 4. WNIOSKI

Spośród 11 uwzględnionych w przeglądzie randomizowanych prób klinicznych jedynie 3 zawierały wyniki dla skuteczności i bezpieczeństwa chlorochiny (Borba 2020, Chen L. 2020, Huang 2020a). **Mając na względzie niską jakość doniesień naukowych wynikającą z poważnych ograniczeń badań (m.in. krytycznie niska liczebność prób, nieskuteczna randomizacja, odchylenia od protokołu), jak również różnice w zastosowanych komparatorach, analiza nie pozwala na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków w zakresie wpływu stosowania chlorochiny na uzyskiwane efekty terapeutyczne względem leczenia standardowego bez CQ.** Warto jednak zaznaczyć, że zdaniem autorów badania Borba 2020 wątpliwy profil bezpieczeństwa wysokich dawek chlorochiny sprawia, że nie powinny być one stosowane u pacjentów z krytycznym przebiegiem COVID-19.

Skuteczność i bezpieczeństwo HCQ analizowano w 9 uwzględnionych w przeglądzie badaniach. **Prezentowane w RCTs wyniki nie dają podstaw do wnioskowania na temat korzyści wynikających ze stosowania HCQ u pacjentów z COVID-19, zarówno u pacjentów z łagodną manifestacją choroby, jak i u pacjentów hospitalizowanych. Wyniki RCTs mogą natomiast wskazywać na wątpliwy profil bezpieczeństwa HCQ, szczególnie u pacjentów z łagodnym przebiegiem COVID-19.**

Analiza wyników odnalezionych badań obserwacyjnych, prezentujących wyniki dla HCQ nie pozwala na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków w zakresie wpływu stosowania HCQ na uzyskiwane efekty terapeutyczne względem leczenia standardowego bez HCQ. Wynik badania prospektywnego Geleris 2020 wskazują na ponad 2-krotny wzrost ryzyka zgonu (811 pacjentów w grupie HCQ, 565 pacjentów w grupie SoC), podczas gdy wyniki badania prospektywnego Membrillo 2020 (123 pacjentów w grupie HCQ, 43 pacjentów w grupie SoC) wskazują na istotnie statystycznie niższą śmiertelność wśród pacjentów przyjmujących HCQ. Wyniki badań retrospektywnych również nie są spójne, przedstawiając wyniki zarówno dla na korzyść jak i niekorzyść HCQ.

Odnalezione badania wtórne o najwyższym poziomie wiarygodności wskazują na brak korzyści bądź szkodliwość hydroksychlorochiny i chlorochiny w leczeniu pacjentów z COVID-19. Wyniki metaanaliz sugerują brak skuteczności terapii hydroksychlorochiną u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną postacią COVID-19. Stosowanie hydroksychlorochiny w monoterapii u hospitalizowanych pacjentów z COVID-19 nie jest związane ze zmniejszeniem śmiertelności, natomiast hydroksychlorochina w skojarzeniu z azytromycyną może istotnie zwiększać śmiertelność.

# ANEKS

Tabela 9. Opis metodyki i wyników badania Borba 2020<sup>8</sup> – chlorochina

Borba 2020 (CloroCOVID19)					
Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection					
Metodyka	Populacja	Interwencja	Kontrola	Ograniczenia	
RCT z podwójnie ślepą próbą, faza IIb, jednośrodkowe;  Okres badania: Od 23.03.2020 r.	N= 81 Hospitalizowani dorośli (>18 r.ż.) pacjenci z częstością oddechów>24 rpm I/LUB z częstością akcji serca > 125 bpm (bez gorączki) I/LUB obwodowe SpO2 <90% I/LUB uwzględniono wstrząs (zdefiniowany jako średnie ciśnienie tętnicze niższe niż 65 mmHg, z potrzebą stosowania leków wazopresyjnych lub skąpomoczu lub niższego poziomu świadomości). 24,7% kobiet; po 10 kobiet w grupie; Choroby współistniejące: nadciśnienie (45,5%), nadużywanie alkoholu (27%), cukrzyca (25,5%) Część pacjentów (19) włączono na podstawie podejrzeń kliniczno-epidemiolog SARS-CoV-2	Nhd=41 CQhd Dzień 0-10: 2x4 (150mg) =600mg CQ dawka całkowita CQ=12g;  Ceftriaxon (1 g 2x dziennie 7 dni) z AZM (500 mg 1x dziennie 5 dni), Oseltamivir w przypadku podejrzenia grypy	Nld=40 CQld + placebo CQ: Dzień 0: 1x450 mg Dzień 1-4: 450 mg Dzień 5-9: PLC dawka całkowita CQ=2,7g	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Mała liczebność próby: zgodnie z projektem badania wielkość próby powinna wynosić 440 pacjentów;</li> <li>– Różnica wieku pacjentów w grupach – w grupie leczonej wyższą dawką CQ włączono starszych pacjentów;</li> <li>– Różny okres od zachorowania do leczenia;</li> <li>– W ramieniu CQhd było więcej pacjentów z chorobą serca;</li> <li>– Wyniki są wstępne, nie odnoszą się do pierwszorzędnego punktu końcowego jakim jest śmiertelność w 28 dniu badania;</li> <li>– Nie wszyscy pacjenci ukończyli badanie do 13. dnia;</li> <li>– Brak kryteriów wyłączenia opartych m.in. na czasie trwania odcinka QTc;</li> <li>– Badanie jednośrodkowe.</li> </ul>	
Wyniki					
Punkt końcowy	Czas obserwacji (dni)	Interwencja	Kontrola	Parametr względny RR (95% CI)	Parametr bezwzględny NNT (95% CI)
Zgon w ciągu 13 dni	13	16/41 (39%) <sup>#</sup> 14/31 (45,2%) <sup>###</sup>	6/40 (15%) <sup>#</sup> 5/31 (16,13%) <sup>###</sup>	<b>OR=3,6 (1,2; 10,6)**</b> <b>2,6 (1,13; 5,97)**</b> <b>2,8 (1,15; 6,83)**</b>	<b>5 (2,3; 18,4)**</b> <b>4 (2; 14)**</b>
Zmniejszenie poziomu hemoglobiny <sup>^</sup> , %		7/24 (19,2%) <sup>#</sup> 4/18 (22,2%) <sup>##</sup>	4/18 (22,2%) <sup>#</sup> 3/11 (27,3%) <sup>##</sup>	1,31 (0,45; 3,81) <sup>#</sup> 0,81 (0,22; 2,98) <sup>###</sup>	-
Wzrost poziomu kreatyniny <sup>^^</sup> , %		9/23 (39,1%) <sup>#</sup> 8/18 (44,4%) <sup>##</sup>	7/15 (46,7%) <sup>#</sup> 5/9 (55,6%) <sup>##</sup>	0,84 (0,40; 1,76) <sup>#</sup> 0,8 (0,37; 1,74) <sup>###</sup>	-
Wzrost poziomu fosfokinazy		7/14 (50,0%) <sup>#</sup> 6/9 (66,7%) <sup>##</sup>	6/19 (31,6%) <sup>#</sup> 3/15 (20,0%) <sup>##</sup>	1,58 (0,68; 3,68) <sup>#</sup> <b>3,33 (1,1; 10,14)**</b>	<b>3 (2;11)</b>
Wzrost poziomu CKMB		7/13 (53,8%) <sup>#</sup> 4/9 (44,4%) <sup>##</sup>	3/13 (23,1%) <sup>#,##</sup>	2,33 (0,77; 7,10) <sup>#</sup> 1,93 (0,56; 6,6) <sup>###</sup>	-
QTcF>500 ms <sup>^^^</sup> , %		7/37 (18,9%) <sup>#</sup> 7/29 (42,1%) <sup>##</sup>	4/36 (11,1%) <sup>#</sup> 1/27 (3,6%) <sup>##</sup>	1,7(0,54; 5,32) <sup>#</sup> 6,52 (0,86; 49,56) <sup>###</sup>	-
Częstoskurcz komorowy, %		2/37 (2,7%) <sup>#</sup> 2/31 (6,5%) <sup>#</sup>	0/36 (0%) <sup>#</sup> 0/31 (0%) <sup>##</sup>	1,95 (0,18; 20,53) <sup>#</sup> 5 (0,25; 100,08) <sup>###</sup>	-
<b>Wnioski autorów sugerują, że wyższa dawka CQ nie powinna być stosowana u pacjentów w stanie krytycznych z COVID-19 ze względu na bezpieczeństwo stosowania, w szczególności w połączeniu z azytromycyną i oseltamiwirem. Wskazują również, że wnioski te nie mogą być ekstrapolowane na pacjentów nie będących w stanie ciężkim.</b>					

CKMB – kinaza kreatynowa izoenzym MB; \* obliczenia własne Agencji; \*\*oszacowania pochodzą bezpośrednio z badania; ^ przedstawiono wyniki zmniejszonego poziomu hemoglobiny o więcej niż 3 g/dL lub o 30% od wartości wyjściowej; ^^wzrost o 30% lub więcej; ^^poważnymi AE związanymi ze stosowanym leczeniem był wydłużenie odcinka QT skorygowane o częstość akcji serca zgodnie ze wzorem Fredricia (QTcF); #populacja ogólna; ##populacja z potwierdzonym COVID-19; \$ wśród pacjentów u których wystąpił zgon w grupie CQld było 5 pacjentów (na 6 zgonów – 83,3%) z potwierdzonym COVID-19, natomiast w grupie CQhd było 14 pacjentów (na 16 zgonów – 87,5%).

Tabela 10. Opis metodyki i wyników badania Huang 2020a<sup>9</sup> – chlorochina

Huang 2020a					
Treating COVID-19 with Chloroquine					
Metodyka	Populacja	Interwencja	Kontrola	Ograniczenia	
RCT, jednośrodkowe  27.01.2020- 15.02.2020	N=22 Pacjenci z COVID-19 zdiagnozowanym wg WHO*.	Ni=10	Nk=12	– Mała liczebność; – Różnice w charakterystyce wyjściowej pacjentów w zakresie wieku, czasu od zachorowania, ciężkości choroby; – Brak opisu randomizacji; – Brak informacji o zaślepieniu badania; – Wyniki z <i>uncorrected manuscript</i>	
	Pacjenci z potwierdzoną przez rRT-PCR infekcją SARS-CoV-2 w wieku ≥ 18 r.ż.	CQ (1-10 dni: 500 mg p.o. 2 x 1)	LPV/RTV (1-10 dni: 400/100 mg p.o. 2 x 1)		
	Wiek, mediana (IQR)	41,5 (33,8-50,0)	53 (41,8-63,5)		
	Kobiety: 40,9%	70%	50%		
	Ciężkie przypadki	30%	41,67%		
Czas od wystąpienia objawów do rozpoczęcia leczenia, dni - mediana (IQR)**	2,50 (2,00–3,75)	6,50 (4,75–8,50)			
Wyniki					
Punkt końcowy	Czas obserwacji (dni)	Interwencja	Kontrola	Parametr względny RR (95% CI)	Parametr bezwzględny NNT (95% CI)
Negatywny wynik rRT-PCR na COVID-19 RNA (%)	7	70	58,33	1,2 (0,60; 2,40)	-
	10	90	75	1,2 (0,84; 2,00)	-
	14	100	91,67	1,09 (1; 1,33)	-
Poprawa w obrazie tomografii komputerowej (%)	10	20	8,33	2,4 (0,14; 12,32)	-
	14	100	75	1,33 (1,00; 2,00)	-
Wypisani ze szpitala (%)	14	100	50	<b>2 (1,33; 4,00)</b>	<b>2 (1,3; 4,6)<sup>^</sup></b>
Poprawa kliniczna w 10 dniu	-	80	58,33	1,37 (0,80; 2,80)	-
Zdarzenia niepożądane ogółem w okresie leczenia (%)	10	90	83,33	1,08 (0,78; 1,5)*	-
Analiza wskazuje na brak IS różnic w zakresie następujących zdarzeń niepożądanych: wymioty, ból brzucha nudności, biegunka, zawroty głowy, ból głowy, psychoza, wysypka lub swędzenie, kaszel, duszność (spłycenie oddechu).					
<b>Wnioski: W badaniu porównywano wyniki dwóch terapii, z których obie nie posiadały wcześniejszych dowodów na skuteczność w zakażeniu COVID-19, a więc nie zastosowano właściwej kontroli, którą w tym przypadku byłoby leczenie objawowe. Badanie nie wykazało przewagi chlorochiny nad lopinawir/ritonawirem ani odwrotnie. Nie wiadomo jednak, czy którakolwiek z tych terapii jest skuteczna, ani która terapia dla której była kontrolą. Do oceny użyto punktów końcowych o charakterze surogatów, nie mających w schorzeniu obarczonym istotnym zagrożeniem śmiertelnością istotnego klinicznego znaczenia. Z uwagi na bardzo małą liczebność badanych oraz problemy metodologiczne wynik jest bardzo niepewny.</b>					

\* WHO, *Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected (Interim guidance, 28 January 2020)*; \*\* p<0,001; <sup>^</sup> obliczenia własne Agencji

Tabela 11. Opis metodyki i wyników badania Chen Z. 2020<sup>10</sup> – hydroksychlorochina

Chen Z. 2020					
Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial					
Metodyka	Populacja	Interwencja	Kontrola	Ograniczenia	
Badanie RCT, niezaślepienie jednośrodkowe; 04.02.2020-28.02.2020	N = 62 pacjentów Pacjenci z potwierdzonym laboratoryjnie, umiarkowanym COVID-19  Średnia wieku: 44,7 (15,3), mężczyźni: 46,8% (n=29)  Hospitalizowani dorośli (≥18 r. ż.) z pozytywnym wynikiem rRT-PCR, z zapaleniem płuc w CT klatki piersiowej, z SaO <sub>2</sub> /SPO <sub>2</sub> >93% lub PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> >300 mmHg, wyrażający zgodę się na losowy przydział terapii i nieuczestniczący w innym badaniu	n=31  HCQ 200 mg 2 x 1 (5dni) + SoC	n=31 SoC (tlenoterapia, środki przeciwwirusowe, przeciwbakteryjne, immunoglobuliny, z lub bez kortykosteroidów)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Niska liczebność próby, badanie jednośrodkowe;</li> <li>– Krótki okres obserwacji;</li> <li>– Niespójne kryteria włączenia/wykluczenia między raportem a protokołem badania w zakresie porównywanych ramion i liczebności wyłącznych do nich grup, analizowanych punktach końcowych, wieku pacjentów kwalifikujących się do badania;</li> <li>– Ryzyko błędu selekcji pacjentów;</li> <li>– Brak informacji jaki odsetek pacjentów przyjmował jakie leczenie w ramach opieki standardowej;</li> <li>– Publikacja typu pre-print</li> </ul>	
Wyniki					
Punkt końcowy	Czas terapii (dni)	Interwencja	Kontrola	Parametr względny RR (95% CI) <sup>^</sup> / p	Parametr bezwzględny NNT/MD (95% CI) <sup>^</sup>
Średni czas do normalizacji temperatury ciała (SD)*	5	2,2 (0,4) dni	3,2 (1,3) dni	<b>p=0,0008</b>	MD=-1 (-1,48;-0,52)
Średni czas do ustąpienia kaszlu (SD)**		2,0 (0,2) dni	3,1 (1,5) dni	<b>p=0,0016</b>	MD=-1,1 (-1,63; -0,57)
Progresja do ciężkiej postaci choroby		0/31 (0%)	4/31 (12,9%)	0,11 (0,01; 1,98)	-
Poprawa w zapaleniu płuc w badaniu CT	6	<b>25/31 (80,6%)</b>	<b>17/31 (54,8%)</b>	<b>1,47 (1,02; 2,11)</b>	<b>NNT=4 (2,1; 29,1)</b>
Umiarkowana poprawa w badaniu CT		6/31 (19,4%)	12/31 (38,7 %)	0,5 (CI: 0,21; 1,16)	-
Znacząca poprawa zapalenia płuc w badaniu CT		<b>19/31 (61,3%)</b>	<b>5/31 (16,1%)</b>	<b>3,8 (1,62; 8,89)</b>	<b>NNT=3 (1,5; 4,2)</b>
Zdarzenia niepożądane ogółem	5	2/31 (6,4 %)	0/31 (0%)	5 (0,25; 100,08)	-
<b>Wnioski: Próba kliniczna oceny HCQ względem placebo wykazała skrócenie czasu do normalizacji temperatury i ustąpienia kaszlu oraz większą poprawę obrazu radiologicznego w grupie leczonej HCQ. Badanie o małej liczebności z krótkim okresem obserwacji i brakiem istotnych klinicznie punktów końcowych.</b>					

\* temperatura ciała ≤ 36,6 ° C na powierzchni, ≤ 37,2 ° C pod pachą i ustami lub ≤ 37,8 ° C w odbytnicy i błonie bębenkowej; \*\*Kaszel: niewielki kaszel lub brak kaszlu mieścił się w zakresie bezobjawowym;

<sup>^</sup> obliczenia własne Agencji



**Tabela 12. Opis metodyki i wyników badania Chen J. 2020<sup>11</sup> – hydroksychlorochina**

Chen J 2020					
A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with moderate COVID-19					
Metodyka	Populacja	Interwencja	Kontrola	Ograniczenia	
RCT, niezaślepienie, jednośrodkowe	N = 30	n=15	n=15	– Niska liczebność; – Stosowanie w ramach terapii standardowej środków przeciwwirusowych (wszyscy pacjenci otrzymywali IFN- $\alpha$ w nebulizacji, 12 (80,0%) w grupie badanej i 10 (66,7%) w grupie kontrolnej otrzymało Arbidol (umifenovir); 2 (13,3%) podano LPV/RTV; – Publikacja w języku chińskim, dostępny tylko abstrakt w języku angielskim	
Analiza danych w 0, 3, 5, 7 dniu od włączenia do badania.	Hospitalizowani dorośli ( $\geq 18$ r. $\dot{z}$ .) ze zdiagnozowanym zapaleniem płuc spowodowanym 2019-nCoV	HCQ 400 mg 1x1 (5dni) + SoC	SoC (leczenie objawowe, nebulizacja, tlenoterapia, leki przeciwwirusowe: IFN- $\alpha$ , LPV/RTV, antybiotyki, ar		
06.02.2020-25.02.2020	Średnia wieku	50,5 $\pm$ 3,8 lat	46,7 $\pm$ 3,6 lat		
	Mężczyźni	60%	80%		
Wyniki					
Punkt końcowy	Czas terapii (dni)	Interwencja	Kontrola	Parametr względny RR (95% CI) <sup>^</sup> / p	Parametr bezwzględny (95% CI)
Brak obecności wirusa w wymazie z gardła, płwocinie, wydzielinie z dolnych dróg oddechowych (%)	7	13/15 (86,7)	14/15 (93,3)	0,93 (0,73; 1,18) p>0,05	-
Mediana czasu do ujemnego wyniku na obecność wirusa, dni	14	4 (1-9)	2 (1-4)	p>0,05	-
Mediana czasu do normalizacji temperatury, dni		1 (0-2)	1 (0-3)	-	-
Radiologiczna progresja w CT, %		33,3	46,7	0,71 (0,29; 1,75)	-
Odsetek pacjentów z krytycznym przebiegiem choroby, %		1/15 (6,66)	0	3 (0,13; 68,26)	-
Działania niepożądane wg CTCAE v5.0		26,7	20	1,33 (0,36; 4,97), p>0,05	-
<b>Wnioski: W badaniu nie wykazano różnic istotnych statystycznie zatem jest brak możliwości wyciągnięcia jednoznacznych wniosków na jego podstawie. Nie podano wyników dla śmiertelności.</b>					

<sup>^</sup> obliczenia własne Agencji

**Tabela 13. Opis metodyki i wyników badania Gautret 2020a<sup>12</sup> – hydroksychlorochina**

Gautret 2020a					
Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial					
Metodyka	Populacja	Interwencja	Kontrola	Ograniczenia	
Badanie obserwacyjne kohortowe  Grupa badana i kontrolna pochodzą z różnych ośrodków  Okres badania: od początku marca do 16.03.2020	N=36 Średni czas od objawów: 4,0 dni Hospitalizowani pacjenci z udokumentowanym w PCR SARS-CoV-2 w próbkach z jamy nosowo-gardłowej, w wieku > 12 lat. Wykluczono pacjentów z alergią na CQ lub HCQ i retinopatią, niedoborem G6PD, wydłużeniem odstępu QT	Ni=20 HCQ (200 mg 3x 1 przez 10 dni) + leczenie objawowe i antybiotyki (u 6/20 chorych AZM)	Nk=16 leczenie objawowe, (brak danych szczegółowych)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Utrata 6 pacjentów z grupy badanej;</li> <li>– Protokół badania nie zakładał grupy kontrolnej; kontrolę stanowili pacjenci z innego ośrodka oraz ci, którzy nie wyrazili zgody na udział w badaniu;</li> <li>– Mała liczebność próby;</li> <li>– Różnice w charakterystyce wyjściowej pacjentów (m.in. wiek);</li> <li>– Brak danych o leczeniu stosowanym w grupie kontrolnej;</li> <li>– Sposób raportowania wyników, brak danych na temat parametrów względnych i bezwzględnych;</li> <li>– Zmodyfikowano czas oceny względem protokołu i nie przedstawiono wyników dla dnia 7., 14. Po włączeniu do badania oraz dnia wypisu ze szpitala;</li> <li>– Artykuł typu Journal Pre-Proof</li> </ul>	
	Średnia wieku: 45,1 lat (SD: 22,0)	51,2	37,3		
	Mężczyźni: 41,7%	45%	37,5%		
	Asymptomatyczni: 16,7%	10%	25%		
	URTI (katar, zapalenie gardła lub gorączka i bóle mięśni)	60%	62,5%		
	LRTI (objawy zapalenia płuc lub oskrzeli)	30%	12,5%		
Mediana czasu od wystąpienia objawów do przyjęcia do szpitala: 7 dni (IQR: 5 do 10 dni)	8 dni (IQR: 6-10)	7 dni (IQR: 4-10)			
Wyniki					
Punkt końcowy	Czas terapii (dni)	Interwencja	Kontrola	Parametr względny OR (95% CI)*	Parametr bezwzględny
Ujemny wynik PCR w próbkach nosowo-gardłowych (analiza <i>per protocol</i> ) n/N (%)	3	10/20 (50)	1/16 (6,3)	<b>15 (1,65; 136,1)</b>	-
	4	12/20 (60)	4/16 (25)	<b>4,5 (1,06; 19,04)</b>	-
	5	13/20 (65)	3/16 (18,8)	<b>8,05 (1,70; 38,13)</b>	-
	6	14/20 (70)	2/16 (12,5)	<b>16,33 (2,8; 95,26)</b>	-
Ujemny wynik PCR w próbkach nosowo-gardłowych (analiza post hoc w podgrupach) n/N (%)	3	4/16 (35,7) HCQ+AZM: 5/6 (83,3)	1/16 (6,3)	5,00 (0,49; 50,8)	-
				<b>75,0 (3,92; 1434)</b>	-
	4	7/14 (50) HCQ+AZM: 5/6 (83,3)	4/16 (25)	3,00 (0,64; 14,02)	-
				<b>15,0 (1,33; 169)</b>	-
	5	7/14 (50) HCQ+AZM: 6/6 (100)	3/16 (18,8)	4,33 (0,85; 22,2)	-
				<b>50 (2,24; 1121)</b>	-
	6	8/14 (57,7) HCQ+AZM: 6/6 (100)	2/16 (12,5)	9,33 (1,51; 57,65)	-
				<b>75 (3,15; 1802)</b>	-
<p><b>Wnioski:</b> Badanie niskiej wiarygodności – mała próba, bardzo niepewna możliwość porównywania wyników grupy eksperymentalnej i kontroli, pochodzącej w części z innych ośrodków. Różnice w charakterystyce wyjściowej pacjentów w ramionach badania: wyższa średnia wieku w grupie badanej, większy odsetek pacjentów bezobjawowych w grupie badanej. Dodatkowo wynik zaburzają duża utrata z obserwacji (6 z 26 pacjentów) oraz zastosowanie azytromycyny tylko w jednym ramieniu (u 6 z 20 pacjentów). Analiza w podgrupach wskazuje, że zastosowanie AZM wpływa na uzyskane wyniki.</p>					

\*obliczenia własne Agencji; URTI (ang. *upper respiratory tract infection*) – zakażenia górnych dróg oddechowych; LRTI (ang. *lower respiratory tract infections*) – zakażenia dolnych dróg oddechowych

Tabela 14. Opis metodyki i wyników badania Mahévas 2020<sup>13</sup> – hydroksychlorochina

Mahévas 2020					
Clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients with covid-19 pneumonia who require oxygen: observational comparative study using routine care data					
Metodyka	Populacja	Interwencja	Kontrola	Ograniczenia	
Badanie obserwacyjne retrospektywne z dopasowaną grupą kontrolną; wielośrodkowe (dane z 4 francuskich szpitali)  12.03.2020 – 31.03.2020	N=181 Hospitalizowani pacjenci w wieku 18-80 lat z SARS-CoV-2 potwierdzonym PCR, wymagającym podawania tlenu ≥ 2 L/min., ale nie intensywnej terapii. Żaden pacjent nie był leczony przeciwwirusowo ani przeciwbakteryjnie, w tym sterydami lub NLPZ przed przeniesieniem na oddział intensywnej terapii. Wykluczono m. in. Pacjentów stosujących inne eksperymentalne leczenie COVID-19 (tocilizumab, lopinawir/ritonawir, remdesiwir) w okresie 48h od przyjęcia do szpitala, z ARDS w czasie przyjęcia czy wymagających natychmiastowego przeniesienia na OIT.	N=84 HCQ 600 mg 1 x 1 + SoC + 18% otrzymało AZM 52% otrzymało amoksycylinę z kwasem klawulanowym	n=97 SoC bez zastosowania HCQ, ale 8/97 otrzymało HCQ w późniejszym czasie  29% otrzymało AZM 28% otrzymało amoksycylinę z kwasem klawulanowym	– Brak informacji o długości leczenia HCQ; – Rodzaj badania – badanie obserwacyjne z dopasowaną grupą kontrolną; – Wyższy odsetek mężczyzn w grupie HCQ oraz odsetek pacjentów z zajęciem >50% płuc na podstawie skanu; – Część pacjentów w grupie kontrolnej otrzymało HCQ (8%), >48h od hospitalizacji; – Różne odsetki populacji stosujące AZM i amoksycylinę	
	Mediana wieku: 60 lat (IQR: 52 do 68)	59 (IQR: 48-67)	62 (IQR: 53-68)		
	Mężczyźni: 71,1%	78,3%	64,9%		
	Pacjenci z zajęciem > 50% płuc, skan CT: 16,9%	21,9%	12,1%		
	Mediana czasu od wystąpienia objawów do przyjęcia do szpitala: 7 dni (IQR: 5 do 10 dni)	8 dni (IQR: 6-10)	7 dni (IQR: 4-10);		
Wyniki					
Punkt końcowy	Czas terapii (dni)	Interwencja	Kontrola	Parametr względny HR (95% CI)	Parametr bezwzględny
Przeżycie całkowite (%)	21 dni	89	91	1,2 (0,4; 3,3) ^OR=1,33 (0,49; 3,6)	-
Przeżycie bez transferu na OIOM (%)		76	75	0,9 (0,4; 2,1)	-
Przeżycie bez wystąpienia ARDS (%)		69	74	1,3 (0,7; 2,6)	-
Możliwość zakończenia podawania tlenu (%)		82	76	1,1 (0,9; 1,3)	-
Wypis ze szpitala do domu lub na rehabilitację		80	80	1 (0,9; 1,2)	-
Zmiany EKG wymagające zaprzestania terapii HCQ (%)		10	-	-	-
<b>Wnioski: W badaniu nie wykazano różnic istotnych statystycznie zatem nie wskazują one na wyższość stosowania HCQ w porównaniu do grupy kontrolnej. Należy mieć na uwadze szereg ograniczeń, w tym brak informacji o lekach stosowanych w grupie kontrolnej.</b>					

^obliczenia własne Agencji

Tabela 15. Opis metodyki i wyników badania Magagnoli 2020<sup>14</sup> – hydroksychlorochina, azytromycyna

Magagnoli 2020										
Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with Covid-19										
Metodyka	Populacja		Interwencja		Kontrola	Ograniczenia				
			1	2						
<p>Badanie obserwacyjne retro-spektywne</p> <p>Analiza danych z bazy VA Hospitals za okres 9.03.2020-29.04.2020</p>	<p>N=807 Hospitalizowani (w ciągu 24h od diagnozy) pacjenci z potwierdzonym COVID-19 przez badanie PCR. <u>Kryteria włączenia:</u> dostępność następujących danych: 1) wskaźnik masy ciała, 2) parametry życiowe zbadane podczas wizyty (temperatura, częstość akcji serca i ciśnienie krwi) 3) wypis ze szpitala, zgon w szpitalu lub hospitalizacja na dzień zakończenia badania.</p>		Ni1=198 HCQ +SoC Mediana dziennej dawki HCQ: 400 (IQR 400–480) mg Mediana czasu trwania leczenia HCQ: 5 (IQR 3–5) dni	Ni2=214 HCQ+AZM +SoC Mediana dziennej dawki HCQ: 422,2 (IQR 400–480) mg; mediana czasu trwania leczenia HCQ: 5 (IQR 4–6) dni	Nk=395 SoC  Stosowanie AZM: 31,7%	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Retrospektywna analiza dokumentacji medycznej;</li> <li>– Brak informacji o dawkach leków, czasie farmakoterapii czy obserwacji;</li> <li>– Wysoki wiek pacjentów (mediana wieku 70 lat);</li> <li>– Bardzo wysoki odsetek mężczyzn w badaniu (powyżej 95% w każdym z ramion)</li> <li>– Różnice w niektórych parametrach w charakterystyce wyjściowej pacjentów;</li> <li>– Ryzyko obecności nieuwzględnionych w analizie <i>propensity score</i> zmiennych zakłócających, które wpływają na wyniki;</li> </ul>				
			Mediana wieku (IQR) – lata	71 (62–77)	68 (59–74)				70 (59–77)	
			Kobiety, n (%)	6 (3)	10 (4,7)				19 (4,8)	
			Mediana BMI (IQR) – kg/m <sup>2</sup>	30,2 (25,1–33,7)	30,4 (25,9–35,2)				28,8 (25,3–33,3)	
			Terapia azytromycyną, n (%)	0	214 (100)				91 (23,0)	
			Choroby współistniejące	Nadciśnienie	36 (18,2)				37 (17,3)	51 (12,9)
				Cukrzyca bez powikłań	96 (48,5)				84 (39,3)	162 (41,0)
				Cukrzyca z powikłaniami	57 (28,8)				45 (21,0)	90 (22,8)
				Astma	6 (3,0)				13 (6,1)	21 (5,3)
				Zawał serca	10 (5,1)				10 (4,7)	24 (6,1)
				Zastoinowa niewydolność serca	50 (25,3)				37 (17,3)	76 (19,2)
				Choroba naczyń obwodowych	35 (17,7)				35 (16,4)	69 (17,5)
				Choroby naczyniowo-mózgowe	35 (17,7)				25 (11,7)	51 (12,9)
			POChP	46 (23,2)	45 (21,0)				84 (21,3)	
			Wyniki							
Punkt końcowy	Czas obserwacji (dni)	Interwencja		Kontrola	Parametr względny (95% CI)		Parametr bezwzględny NNT/NNH (95% CI)			
		1	2		Ni1vsNk	Ni2vsNk	Ni1vsNk	Ni2vsNk		
Zgon, n/N (%)	bd	38/198 (19,2)	49/214 (22,9)	37/395 (9,4)	HR=1,83 (1,16; 2,89)* / p=0,009	HR=1,31 (0,8; 2,15)* / p=0,28	-	-		
					OR=2,30 (1,41; 3,75)#	OR=2,87 (1,81; 4,58)#				

Magagnoli 2020									
Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with Covid-19									
Wypis ze szpitala, n/N (%)			124/198 (62,6)	138/214 (64,5)	255/395 (64,6)	OR=0,92 (0,65; 1,31)#	OR=0,99 (0,70; 1,41)#	-	-
Dalsza hospitalizacja, n/N (%)			36/198 (18,2)	27/214 (12,6)	103/395 (26,1)	<b>OR=0,63 (0,41; 0,96)#</b>	<b>OR=0,41 (0,26; 0,65)#</b>	-	-
Leczenie HCQ rozpoczęte przed wdrożeniem wentylacji mechanicznej									
Wentylacja mechaniczna, n/N (%)		bd	34/198 (19,0)	36/214 (20,5)	90/395 (19,9)	HR=1,19 (0,78; 1,82)* / p=0,42	HR=1,09 (0,72; 1,66)* / p=0,69	-	-
Zgon, n/N (%)	Przed zastosowaniem MV		11/179 (6,2)	9/176 (5,1)	26/452 (5,8)	OR=1,07 (0,51; 2,22)#	OR=1,98 (1,07; 3,68)#	-	-
	Po zastosowaniu MV		14/179 (7,8)	19/176 (10,8)	45/452 (10,0)	OR=0,77 (0,41; 1,47)#	OR=1,10 (0,62; 1,93)#	-	-
	Ogółem		25/179 (14,0)	28/176 (15,9)	71/425 (15,7)	HR=2,11 (0,96; 4,62)* / p=0,06	HR=1,25 (0,59; 2,68)* / p=0,56	-	-
Wypis ze szpitala, n/N (%)	Przed zastosowaniem MV		110/179 (61,5)	118/176 (67,1)	246/452 (54,4)	<b>OR=0,41 (0,26; 0,65)#</b>	OR=1,33 (0,94; 1,90)#	-	-
	Po zastosowaniu MV		10/179 (5,6)	9/176 (5,1)	24/452 (26,7)	OR=1,06 (0,49; 2,25)#	OR=0,94 (0,43; 2,07)#	-	-
Dalsza hospitalizacja, n/N (%)	Bez zastosowania MV		24/179 (13,4)	13/176 (7,4)	90/452 (19,9)	OR=0,62 (0,38; 1,01)#	<b>OR=0,32 (0,17; 0,59)#</b>	-	-
	Z zastosowaniem MV		10/179 (5,6)	8/176 (4,6)	21/452 (4,7)	OR=0,21 (0,56; 2,25)#	OR=0,98 (0,43; 2,25)#	-	-
Leczenie HCQ rozpoczęte przed wdrożeniem inwazyjnej wentylacji mechanicznej									
Inwazyjna wentylacja mechaniczna, n/N (%)		bd	29/174 (16,7)	33/173 (19,1)	67/460 (14,6)	HR=1,27 (0,81; 2,0)* / p=0,3	HR=1,12 (0,71; 1,76)* / p=0,62	-	-
Zgony	Przed zastosowaniem IMV		11/174 (6,3)	9/173 (5,2)	33/460 (7,2)	OR=0,87 (0,43; 1,70)#	OR=0,71 (0,33; 1,51)#	-	-
	Po zastosowaniu IMV		15/174 (8,6)	20/173 (11,6)	36/460 (7,8)	OR=0,80 (0,42; 1,50)#	OR=1,54 (0,87; 3,74)#	-	-
	Ogółem		26/174 (14,9)	29/173 (16,8)	69/460 (15)	HR=0,75 (0,20; 2,79) / p=0,67	HR=0,46 (0,11; 1,79) / p=0,28	-	-
Wypis ze szpitala, n/N (%)	Przed zastosowaniem IMV		110/174 (63,2)	118/173 (68,2)	265/460 (57,6)	OR=1,27 (0,88; 1,81)#	OR=1,58 (0,99; 2,29)#	-	-
	Po zastosowaniu IMV		5/174 (2,9)	5/173 (2,9)	14/460 (3,0)	OR=0,94 (0,33; 2,66)#	OR=0,95 (0,34; 2,67)#	-	-
Dalsza hospitalizacja, n/N (%)	Bez zastosowania MV		24/174 (13,8)	13/173 (7,5)	95/460 (20,7)	OR=0,62 (0,38; 1,00)#	<b>OR=0,31 (0,17; 0,57)#</b>	-	-
	Z zastosowaniem MV		10/174 (5,6)	8/173 (4,6)	21/460 (4,7)	OR=1,27 (0,59; 2,76)#	OR=1,01 (0,44; 2,33)#	-	-
Leczenie HCQ rozpoczęte po wdrożeniu wentylacji mechanicznej									

Magagnoli 2020								
Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with Covid-19								
Zgon	bd	17/29 (58,6)	17/28 (60,7)	11/33 (33,3)	OR=2,88 (1,01; 7,97)#	OR=3,09 (1,08; 8,81)#	-	-
Wypis ze szpitala, n/N (%)		8/29 (27,6)	7/28 (25)	9/33 (27,3)	OR=1,02 (0,33; 3,11)#	OR=0,89 (0,28; 2,80)#	-	-
Dalsza hospitalizacja, n/N (%)		4/29 (13,8)	4/28 (14,3)	13/33 (39,4)	OR=0,25 (0,07; 0,87)#	OR=0,26 (0,07; 0,91)#	-	-
<b>Wnioski: Wśród pacjentów hospitalizowanych z powodu COVID-19, badanie nie wykazało żadnego znaczącego zmniejszenia śmiertelności ani potrzeby wentylacji mechanicznej w związku z leczeniem hydroksychlorochiny z azytromycyną lub bez niej.</b>								

\* po dostosowaniu *propensity score* zgodnie z cechami klinicznymi; #obliczenia własne Agencji  
 IMV – inwazyjna wentylacja mechaniczna; MV – wentylacja mechaniczna

**Tabela 16. Opis metodyki i wyników badania Gautret 2020b<sup>15</sup> – hydroksychlorochina**

Gautret 2020b					
Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: A pilot observational study					
Metodyka	Populacja	Interwencja	Kontrola	Ograniczenia	
Badanie obserwacyjne opisowe, jednośrodkowe  03.03.2020- 21.03.2020	N=80 Mediana wieku: 52 lata (18-88) Mężczyźni: 53,8% Występowanie ≥1 czynnika ryzyka (nadciśnienie, cukrzyca lub przewlekła choroba układu oddechowego): 57,5%  Hospitalizowani pacjenci z potwierdzonym COVID-19 przez badanie PCR.  Do analizy włączono wszystkich pacjentów, którzy byli leczeni HCQ i AZM przez co najmniej trzy dni i którzy byli obserwowani przez co najmniej sześć dni (w badaniu uwzględniono 6 pacjentów stosujących HCQ z AZM z badania Gautret 2020a).	HCQ+AZM  HCQ: 200 mg 3x1 AZM: Dzień 1: 500 mg Dzień 2-5: 250 mg  U pacjentów z zapaleniem płuc i wynikiem NEWS <sup>^</sup> ≥5 dodawano ceftriakson: 8% 79/80 pacjentów było leczonych codziennie przez cały okres badania (max. 10 dni)	-	– Badanie jednoramienne; – Brak dokładnych informacji o okresie obserwacji	
Wyniki					
Punkt końcowy	Min. Czas obserwacji (dni)	Interwencja	Kontrola	Parametr względny (95% CI)	Parametr bezwzględny
Zgon (%)	6	1,2	-	-	-
Wypis ze szpitala (%)		81,2	-	-	-
Transfer na OIOM (%)		3,8	-	-	-
Wdrożenie tlenoterapii (%)		15	-	-	-
Średni czas od rozpoczęcia leczenia do wypisania ze szpitala (dni)		4,1±2,2	-	-	-
Ujemny wynik qPCR w próbkach z jamy nosowo-gardłowej (%)	8	93	-	-	-
<b>Autorzy badania wskazują na konieczność kontynuowania badań dotyczących leczenia COVID-19 przez HCQ. Należy wskazać, że ze względu na charakter badania, wyciągnięcie jednoznacznych wniosków na jego podstawie jest utrudnione.</b>					

<sup>^</sup> The national early warning score

Tabela 17. Opis metodyki i wyników badania Horby 2020<sup>16</sup> – hydroksychlochina

Horby 2020 (RECOVERY)						
Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with COVID-19: Preliminary results from a multi-centre, randomized, controlled trial.						
Metodyka	Populacja		Interwencja	Kontrola	Ograniczenia	
Randomizowane, otwarte badanie z grupą kontrolną, typu „platform trial”, oceniające skuteczność potencjalnych terapii u pacjentów hospitalizowanych z powodu COVID-19, obejmujące 176 ośrodków w Wielkiej Brytanii Randomizacja 1:2  Czas trwania badania - 25.03-5.06.2020	N=4 176 Pacjenci hospitalizowani z klinicznym podejrzeniem/potwierdzeniem COVID-19 <u>Kryteria włączenia:</u> podejrzenie lub potwierdzenie zakażenia SARS-COV-2, wiek ≥18 lat (od 9.05 granica wieku została zniesiona); <u>Kryteria wykluczenia z ramienia z HCQ:</u> znane wydłużenie odstępu QTc w EKG.		N <sub>1</sub> =1561 HCQ – 800 mg dawki nasycającej (4x200 mg p.o.) w 0 i 6h, następnie 400 mg) co 12h przez 9 dni lub do wypisu + opieka standardowa	N <sub>2</sub> =3155 opieka standardowa	– Pacjentom podawano równocześnie inne terapie – deksametazon (0,5% w grupie HCQ vs. 9% w grupie SoC), LPV/RTV (<0,5% w obydwu grupach), azytromycynę lub inne makrolidy (17% vs. 19%), tocilizumab lub sarilumab (2% vs 3%) i remdesivir (0% vs. <0,5%), co może istotnie wpływać na wyniki badania; – 0,4% pacjentów z ramienia kontrolnego również przyjmowało HCQ.	
	Wiek, średnia (SD) (%)		65,2 (15,2)	65,4 (15,4)		
	Mężczyźni (%)		62	63		
	Choroby współistniejące (%)	Cukrzyca	27	27		
		Choroby serca	27	25		
		Przewlekłe choroby płuc	21	23		
	Poważne uszkodzenie nerek		7	8		
Wynik testu SARS-CoV-2 (pozytywny / negatywny / niezany) (%)		89 / 10 / 1	90 / 9 / 1			
Wyniki						
Punkt końcowy		Okres obserwacji (dni)	Interwencja	Kontrola	Parametr względny (95% CI) / p	Parametr bezwzględny
Śmiertelność z dowolnej przyczyny, n/N (%)		28	418/1561 (26,8)	788/3155 (25,0)	RR*=1,09 (0,96; 1,23) / p=0,18	-
Śmiertelność – analiza post hoc ***, n/N (%)			-	-	RR* 1,09 (0,96; 1,24)	-
Czas do wypisu ze szpitala (mediana)			16 dni	13 dni	-	-
Wypis ze szpitala, n/N (%)			941/1561 (60,3)	1982/3115 (62,8)	<b>RR*= 0,92 (0,85; 0,99)</b>	NNT=30 (16; 247)
Inwazyjna wentylacja mechaniczna lub zgon, n/N (%) <sup>1</sup>			388/1300 (29,8)	696/2623 (26,5)	<b>RR**= 1,12 (1,01; 1,25)</b>	NNT=31 (16; 294)
Zgon			308/1300 (23,7)	572/2623 (21,8)	RR**=1,09 (0,96; 1,23)	-
Inwazyjna wentylacja mechaniczna			118/1300 (9,1)	215/2623 (8,2)	RR**=1,11 (0,89; 1,37)	-
Zaburzenia rytmu serca <sup>2</sup> , n/N (%)	Częstoskurcz nadkomorowy		48/1561 (6,9)	80/3155 (5,9)	-	-
	Częstoskurcz komorowy lub migotanie komór		6/1561 (0,9)	9/3155 (0,7)	-	-
	Blok przedsionkowo-komorowy wymagający interwencji		1/1561 (0,1)	1/3155 (0,1)	-	-
<b>U pacjentów hospitalizowanych z powodu COVID-19 hydroksychlorochina nie wiązała się z redukcją 28-dniowej śmiertelności (26,8% vs. 25%, rate ratio=1,09 (95%CI: 0,96; 1,23), p=0,18), natomiast wiązała się z wydłużeniem pobytu w szpitalu i zwiększonym ryzykiem przejścia do inwazyjnej wentylacji mechanicznej lub zgonu.</b>						

\* rate ratio, \*\* risk ratio, \*\*\* dla 90% pacjentów z pozytywnym wynikiem pod kątem SARS-COV-2; <sup>1</sup> wśród pacjentów nieleczonych inwazyjną wentylacją mechaniczną w momencie randomizacji,

<sup>2</sup>Informacje o wystąpieniu nowych poważnych arytmii serca zebrano od 698 pacjentów w grupie HCQ i 1357 w grupie SoC.



Tabela 18. Opis metodyki i wyników badania Cavalcanti 2020<sup>17</sup> – hydroksychlorochina, hydroksychlorochina + azytromycyna

Cavalcanti 2020					
Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19					
Metodyka	Populacja	Interwencja 1 HCQ	Interwencja 2 HCQ+AZM	Kontrola SoC	Ograniczenia
Randomizowane otwarte badanie kliniczne, wielośrodkowe  Okres badania: 29.03.2020 – 17.05.2020	N=504 (analiza mITT uwzględniająca tylko pacjentów z potwierdzonym COVID-19)  Pacjenci hospitalizowani z podejrzeniem lub potwierdzonym COVID-19. <u>Kryteria włączenia:</u> wiek >18 lat, hospitalizacja z podejrzeniem lub potwierdzeniem Covid-19 w czasie 14 dni lub mniej od wystąpienia objawów. <u>Kryteria wykluczenia:</u> stosowanie dodatkowego tlenu (min. 4 litry na minutę przy podawaniu przez kaniulę donosową lub w ilości co najmniej 40% przy podawaniu przez maskę Venturiego); stosowanie dodatkowego tlenu podawanego przez kaniulę nosową o dużym przepływie lub wentylację inwazyjną lub nieinwazyjną; wcześniejsze stosowanie CQ, HCQ, AZM lub jakiegokolwiek innego makrolidu przez ponad 24 h przed włączeniem do badania (i od wystąpienia objawów); historia ciężkiego częstoskurczu komorowego lub wyników elektrokardiograficznych ze skorygowanym odstępem QT wynoszącym co najmniej 480 ms; historia marskości wątroby; przewlekła niewydolność nerek (szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego <30 ml / min / 1,73 m <sup>2</sup> ); znana retinopatia lub zwyrodnienie plamki żółtej; historia zapalenia trzustki; znana alergia na chlorochinę lub hydroksychlorochinę, azytromycynę; ciąża lub karmienie piersią.	N=159  HCQ (400 mg 2x dziennie przez 7 dni)	N=172  HCQ + AZM (400 mg 2x dziennie, azytromycyna 500 mg 1x dziennie przez 7 dni)	N=173  SoC (antybiotyki, kortykosteroidy, inne immunomodulatory (np. tocilizumab), inne leki przeciwwirusowe (np. oseltamiwir w przypadku podejrzenia koinfekcji grypy)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Brak zaślepienia</li> <li>– Zmiany protokołu w trakcie trwania badania</li> <li>– Z powodu trudności w odnalezieniu pacjentów, u których nie stosowano kombinacji HCQ+AZM, do badania kwalifikowano pacjentów, jeśli nie stosowali tej kombinacji wcześniej niż 24 godziny wstecz.</li> <li>– Mimo, iż mediana czasu od wystąpienia objawów do randomizacji wynosiła 7 dni, włączono do badania pacjentów z czasem od początku objawów do 14 dni (interwencje, które mogą ograniczać replikację wirusa (np. hydroksychlorochina), mogą być skuteczniejsze na wcześniejszym etapie choroby).</li> </ul>
	Wiek (lata), średnia (sd)	50,1 (13,5)	49,5 (13,4)	50,5 (14,7)	
	Mężczyźni, n (%)	105 (66)	105 (61)	93 (53,8)	
	Nadciśnienie, n (%)	64 (40,3)	66 (38,4)	71 (41,0)	
	Cukrzyca, n (%)	33 (20,8)	37 (21,5)	36 (20,8)	
	Otyłość, n (%)	32 (20,1)	23 (13,4)	32 (18,5)	
	Hospitalizacja ze stosowaniem dodatkowego tlenu, n (%)	71 (44,7)	82 (47,7)	74 (42,8)	
	Czas od wystąpienia objawów do randomizacji, mediana dni [IQR]	7 [5 – 8]	8 [5 – 10]	7 [5 – 9]	

Cavalcanti 2020								
Wyniki								
Punkt końcowy		Czas obserwacji (dni)	Interwencja 1 HCQ	Interwencja 2 HCQ+AZM	Kontrola SoC	Parametr względny (95% CI)		Parametr bezwzględny
						1. vs SoC	2. vs SoC	
7-poziomowy skala porządkowa po 15 dniach*, n (%)	Liczba punktów, mediana (IQR)	15	1 (1–2)	1 (1–2)	1 (1–2)	OR=1,21 (0,69; 2,11)	OR=0,99 (0,57; 1,73)	-
	1: Brak hospitalizacji bez ograniczeń aktywności		102 (64,2)	118 (68,6)	117 (67,6)	-	-	-
	2: Brak hospitalizacji z ograniczeniami aktywności		27 (17,0)	22 (12,8)	29 (16,8)	-	-	-
	3: Hospitalizacja, bez dodatkowego tlenu		12 (7,5)	15 (8,7)	8 (4,6)	-	-	-
	4: Hospitalizacja, otrzymywanie dodatkowego tlenu		6 (3,8)	5 (2,9)	5 (2,9)	-	-	-
	5: Hospitalizacja, otrzymywanie nieinwazyjnej wentylacji lub kaniuli donosowej o dużym przepływie		2 (1,3)	0	2 (1,2)	-	-	-
	6: Hospitalizacja, otrzymywanie inwazyjnej wentylacji		5 (3,1)	9 (5,2)	7 (4,0)	-	-	-
7: Zgon	5 (3,1)	3 (1,7)	5 (2,9)	-	--	-		
Otrzymywanie nieinwazyjnej wentylacji lub kaniuli donosowej o dużym przepływie w ciągu 15 dni, n (%)			17 (10,7)	16 (9,3)	16 (9,2)	OR=1,19 (0,65; 2,21)	OR=1,10 (0,60; 2,03)	-
Otrzymywanie inwazyjnej wentylacji w ciągu 15 dni, n (%)			12 (7,5)	19 (11,0)	12 (6,9)	OR=1,15 (0,49; 2,70)	OR=1,77 (0,81; 3,87)	-
Zgon w szpitalu, n (%)			7/159 (4,4)	5/172 (2,9)	6/173 (3,5)	HR=1,47 (0,48; 4,53)	HR=0,64 (0,18; 2,21)	-
Poważne zdarzenia niepożądane, n/N (%)			2/199 (1,0)	5/239 (2,1)	2/177 (1,1)	-	-	-
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane, n/N (%)			67/199 (33,7)	94/239 (39,3)	40/177 (22,6)	-	-	-
Interwał QTc >480 msec w ciągu 7 dni, n/N (%)			13/89 (14,6)	17/116 (14,7)	1/58 (1,7)	<b>^RR=8,47 (1,14; 63,03)</b>	<b>^RR=8,50 (1,16; 62,31)</b>	-
<b>Wśród pacjentów hospitalizowanych z łagodnym do umiarkowanego przebiegiem Covid-19 zastosowanie hydroksychlorochiny w monoterapii lub z azytromycyną w porównaniu do standardowej opieki, nie wiąże się z poprawą stanu klinicznego po 15 dniach obserwacji. Zastosowanie HCQ w monoterapii lub z azytromycyną może natomiast zwiększać ryzyko występowanie zdarzeń niepożądanych oraz wydłużać odstęp QTc.</b>								

\* Wynik porządkowy, oceniany po 15 dniach wg siedmiostopniowej skali. Ilorazy szans mniejsze niż 1 wskazują na korzyści z leczenia; ^obliczenia własne Agencji

Tabela 19. Opis metodyki i wyników badania Abd-Elsalam 2020<sup>18</sup> – hydroksychlorochina

Abd - Elsalam 2020						
Hydroxychloroquine in the Treatment of COVID-19: A Multicenter Randomized Controlled Study						
Metodyka	Populacja		Interwencja	Kontrola	Ograniczenia	
Wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne  Randomizacja 1:1  Okres włączenia do badania: 03-06.2020	N = 194  Pacjenci z COVID-19.* Kryteria włączenia: zakażenie SARS-CoV-2 Kryteria wykluczenia: pacjenci z alergią lub przeciwwskazaniami do stosowania HCQ, kobiety w ciąży lub karmiące, pacjenci z zaburzeniami kardiologicznymi (przewlekła niewydolność serca lub wydłużony odstęp QT w EKG).		n=97  HCQ p.o.: Dzień 1- 400 mg 2x1 Dzień 2-15 – 200 mg 2x1 + opieka standardowa** przez 15 dni	n=97  Opieka standardowa** przez 15 dni	– Niewielka populacja; – Brak informacji na temat wymaganej protokołem wielkości populacji; – Populacja egipska; – Brak informacji o zaślepieniu badania; – Brak informacji na temat odsetków pacjentów stosujących poszczególne leki w ramach opieki standardowej; – Brak informacji o wyjściowym rozłożeniu nasilenia choroby w ramionach badania; – Brak danych w zakresie bezpieczeństwa	
	Wiek (lata), średnia (SD)		40,35 ± 18.65	41,09 ± 20.07		
	Mężczyźni (%)		57,7	59,8		
	Choroby współistniejące (%)		15,5	12,4		
	BMI (%)	Prawidłowe	4,1	9,3		
		Nadwaga	33,0	29,9		
		Otyłość	41,2	36,1		
	Palenie (%)		36,1	25,8		
Wyniki						
Punkt końcowy		Czas obserwacji (dni)	Interwencja	Kontrola	Parametr względny RR/ p	Parametr bezwzględny
Nasilenie choroby w 28, dniu, n/N (%)	Wyzdrowienie	28	52/97 (53,6)	33/97 (34,0)	1,57 (1,13; 2,89)^	NNT=6 (3; 16)
	Łagodne		23/97 (23,7)	39/97 (40,2)	0,59 (0,38; 0,91)^	NNT=6 (4; 28)
	Umiarkowane		8/97 (8,2)	11/97 (11,3)	0,73 (0,31; 1,73)^	-
	Ciężkie		8/97 (8,2)	9/97 (9,2)	0,90 (0,36; 2,21)^	-
	Zgon		6/97 (6,1)	5/97 (5,1)	1,2 (0,38; 3,8)^	-
	Konieczność przeniesienia na OIT		11/97 (11,3)	13/97 (13,4)	0,83 (0,40; 1,80)^ / p=0,83	-
Konieczność wentylacji mechanicznej, n/N (%)			4/97 (4,1)	5/97 (5,2)	0,8 (0,22; 2,89)^ / p=0,75	-
Czas do uzyskania ujemnego wyniku PCR (dni), średnia (SD)			17,01 (2,98)	17,64 (2,45)	p=0,11	-
Czas do poprawy klinicznej (dni), średnia (SD)			9,43 (1,87)	9,52 (2,94)	p=0,8	-
Czas do wypisu ze szpitala (dni), średnia (SD)			11,04 (2,71)	11,27 (2,19)	p=0,52	-
W ramach przeprowadzonej regresji logistycznej, ogólna śmiertelność nie była istotnie związana z terapią hydroksychlorochiną.						
<b>Dodanie HCQ do opieki standardowej nie wiąże się z dodatkowymi korzyściami zdrowotnymi – brak redukcji konieczności wdrożenia wentylacji oraz redukcji zgonów.</b>						

\* Pacjenci zostali klinicznie stratyfikowani (podzieleni) na łagodną, umiarkowaną i ciężką postać choroby zgodnie z wytycznymi WHO z 13.03.2020. Łagodny stan zdefiniowano jako niepowikłaną infekcję wirusową górnych dróg oddechowych, umiarkowany jako zapalenie płuc, ale bez podawania dodatkowego tlenu; ciężki stan dotyczył osób z gorączką lub podejrzeniem infekcji górnych dróg oddechowych oraz jednym z następujących warunków: częstość oddechów > 30/min, ciężka niewydolność oddechowa lub SpO<sub>2</sub> ≤ 93%; \*\* paracetamol, tlen, płyny (wg oceny), antybiotykoterapię empiryczną (cefalosporyny), oseltamiwir w razie potrzeby (75 mg/ 12 h przez 5 dni) oraz inwazyjną wentylację mechaniczną z hydrokortyzonem w ciężkich przypadkach tj. PaO<sub>2</sub> < 60 mmHg, saturacji O<sub>2</sub> < 90% pomimo tlenowej lub nieinwazyjnej wentylacji, postępującej hiperkapnii, kwasicy oddechowej (pH < 7,3) i postępującego lub opornego na leczenie wstrząsu septycznego.

Tabela 20. Opis metodyki i wyników badania Chen L. 2020 – hydroksychlorochina, chlorochina

Chen L. 2020							
Efficacy and safety of chloroquine or hydroxychloroquine in moderate type of COVID-19: a prospective open-label randomized controlled study							
Metodyka	Populacja	Interwencja 1 CQ	Interwencja 2 HCQ	Kontrola	Ograniczenia		
Randomizowane badanie jedno- ośrodkowe, otwarte	N=67; do analizy włączono 48 pacjentów z umiarkowanym nasileniem COVID-19. Pacjenci z łagodnym/ umiarkowanym stanem <u>Kryteria włączenia:</u> 18-75 lat, diagnoza łagodnego lub umiarkowanego COVID-19*, pozytywny wynik RT-PCR lub zmiany w obrazie TK, saturacja <93%.	N=18 CQ 1000 mg raz na dobę p.o. przez pierwszy dzień, a następnie 500 mg raz na dobę przez 9 dni	N=18 HCQ w dawce 200 mg BID przez 10 dni	N=12 SoC zgodne z <i>Chinese Diagnosis and Treatment Protocol for Novel Coronavirus Pneumonia</i> (5 edycja)	– Ograniczona liczba pacjentów, – Badanie zostało zakończone przed pełną rekrutacją zaplanowaną na 100 osób (n = 40 dla chlorochiny i hydroksychlorochiny, n =20 dla grupy kontrolnej); – Brak dostępu do pełnych kryteriów włączenia i wykluczenia z badania; – Z analizy wykluczono osoby z łagodnym nasileniem COVID-19; – Publikacja typu pre-print		
Randomizacja 2:2:1 Okres badania: 18.02.2020 – 30.03.2020	Kryteria umiarkowanego COVID-19: 1. Zgodność z kryteriami diagnostycznymi COVID-19; 2. Zapalenie płuc potwierdzone TK; 3. Brak ciężkiej hipoksji lub duszności (parametry oddechowe: SaO2>93%, PaO2/FiO2>300 mmHg).						
	Wiek (lata) – średnia, SD	45,22 ± 13,66	45,67 ± 14,37	51,33 ± 15,36			
	Kobiety, n (%)	11 (61,1)	10 (55,6)	5 (41,7)			
	BMI, SD	23,19 ± 2,25	24,35 ±3,53	23,34 ±2,60			
	Nadciśnienie, n (%)	4 (22,2)	3 (16,7)	1 (8,3)			
	Cukrzyca, n (%)	3 (16,7)	3 (16,7)	3 (25,0)			
	Inne, n (%)	2 (11,1)	3 (16,7)	3 (25,0)			
Wyniki							
Punkt końcowy	Czas obserwacji (dni)	CQ	HCQ	Kontrola	Parametr względny (95% CI) / p		Parametr bezwzględny
					CQ vs kontrola	HCQ vs kontrola	
Czas do wyzdrowienia klinicznego**, mediana dni (IQR)	28	5,5 (3,25-7,5)	6,0 (3,0-8,0)	7,50 (5,0-16,25)	p=0,019	p=0,049	-
Czas od randomizacji do zakończenia terapii tlenowej, dni (IQR)		8,50 (0-9,25)	7,00 (0-9,0)	8,00 (3,25-14,0)	-	-	-
Wynik CT w 7. dniu po randomizacji		2,0 (0-2,0)	0,0 (0-2,0)	2,5 (1,5-5,25)	p<0,05	p<0,05	-
Czas do osiągnięcia negatywnego wyniku testu RT-PCR, mediana, dni (IQR)		2,5 (2,0-3,8)	2,0 (2,0-3,5)	7,0 (3,0-10,0)	p=0,006	p=0,010	-
AE ogółem n/N (%)		8/18 (44,44)	9/18 (50)	2/12 (16,67)	RR=2,27 (0,68; 10,46)	RR=3,0 (0,78; 11,54)	-
<b>Zdaniem autorów badania CQ i HCQ może stanowić skuteczne formy terapii u pacjentów z umiarkowanym nasileniem COVID-19.</b>							

\* zgodnie z *Chinese Diagnosis and Treatment Protocol for Novel Coronavirus Pneumonia* (5th -7th Editions); \*\* jeśli w ciągu przynajmniej 48 h spełniał wszystkie poniższe kryteria: 1. temperatura ciała mierzona pod pachą ≤36,9 ° C lub temperatura ciała mierzona w jamie ustnej ≤37,2° C; 2. całkowite ustąpienie wszystkich objawów innych niż kaszel; 3. kaszel oceniony jako łagodny lub nieobecny w skali opisywanej przez pacjenta: ciężki, umiarkowany, łagodny, brak; ^ obliczenia własne Agencji

Tabela 21. Opis metodyki i wyników badania Tang 2020<sup>19</sup> – hydroksychlorochina

Tang 2020 (ChiCTR2000029868)					
Hydroxychloroquine in patients mainly with mild to moderate COVID-19: an open-label, randomized, controlled trial					
Metodyka	Populacja	Interwencja	Kontrola	Ograniczenia	
Randomizowane (1:1) niezaślepienie z grupą kontrolną ze stratyfikacją według ciężkości choroby (nasilenie łagodne/umiarkowane lub ciężkie) 11.02.2020 - 29.02.2020 Liczba ośrodków i miejsce przeprowadzenia badania: 16 ośrodków, Chiny	N = 150 Średnia wieku = 46 lat Mężczyźni = 55% Średnia liczba dni od wystąpienia objawów do randomizacji: 16,6 (SD 10,5, zakres: 3-41). Pacjenci przyjmujący dodatkowe leki przed randomizacją = 88% Pacjenci z ciężką postacią choroby = 1% Populacja badana (kryteria włączenia do badania): Dorośli pacjenci (≥18 lat) z SARS-CoV-2 potwierdzonym RT-PCR oraz badaniem CT w celu określenia ciężkości choroby	N=75 HCQ + terapia standardowa (SOC) 6 pacjentów wycofano z badania HCQ Dzień 0-3: 1200mg x 1 Do 2 tygodnia: 800mg x 1 – łagodny/umiarkowany stan Do 3 tygodnia: 800 mg x 1 – ciężki stan Dawki były modyfikowane w przypadku wystąpienia d/niepożądanych	N=75 terapia standardowa (SOC) zgodna z krajowymi wytycznymi klinicznymi dla COVID-19. Minimalne wymagania dla SOC: zapewnienie płynów, terapia tlenowa, regularne badania laboratoryjne, testy SARS-CoV-2, monitorowanie hemodynamiczne, intensywna opieka	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Różnice pomiędzy ramionami badania w charakterystyce wyjściowej pacjentów;</li> <li>– Możliwe różnice w standardach postępowania między ośrodkami badawczymi;</li> <li>– Mała liczebność próby (wielkość próby szacowana była na 360 chorych – po 180 osób na grupę);</li> <li>– Badanie zostało przerwane;</li> <li>– Zmiany w protokole podczas trwania badania.</li> </ul>	
	Mediana wieku, lata (SD)	48,0 (14,1)	44,1 (15,0)		
	Łagodne nasilenie choroby	20%	9%		
	Umiarkowane nasilenie choroby	79%	89%		
	Cukrzyca	16%	12%		
	Nadciśnienie	8%	4%		
	Inne choroby współistniejące	28%	13%		
Wyniki					
Punkt końcowy	Czas terapii (dni)	Interwencja	Kontrola	Parametr względny RR/HR (95% CI)	Parametr bezwzględny (95% CI)
Negatywna konwersja SARS-CoV-2, prawdopodobieństwo w % (95%CI)	28	85,4 (73,8; 93,8)	81,3 (71,2; 89,6)	-	różnica 4,1% (10,3%; 18,5%)
Mediana czasu do ujemnego wyniku na obecność wirusa (dni)		8	7	HR=0,85 (0,58; 1,23)	-
Złagodzenie objawów choroby, prawdopodobieństwo w % (95%CI)		59,9 (45,0; 75,3)	66,6 (39,5; 90,9)	-	różnica 6,6% (-41,3%; 28,0%).
Mediana czasu do złagodzenia objawów (dni)		19	21	HR=1,01 (0,59; 1,74)	-
AE ogółem (per protocol) (%)		30	8,8	RR=3,43 (1,55; 7,58)^	NNH=5 (3,0; 11,3)^
AE ogółem (ITT) (%)		28	9,3	RR=3 (1,36; 15,2)^	NNH=6 (3,2; 15,2)^
<b>Wnioski: W badaniu nie wykazano różnic istotnych statystycznie zatem jest brak możliwości wyciągnięcia jednoznacznych wniosków na jego podstawie. Nie podano wyników dla śmiertelności.</b>					

^ obliczenia własne Agencji

Tabela 22. Opis metodyki i wyników badania Mitja 2020<sup>20</sup> – hydroksychlorochina

Mitja 2020					
Hydroxychloroquine for Early Treatment of Adults with Mild Covid-19: A Randomized-Controlled Trial					
Metodyka	Populacja	Interwencja	Kontrola	Ograniczenia	
Randomizowane otwarte badanie kliniczne	N= 353 Populacja z łagodnym przebiegiem COVID-19, potwierdzonym przez PCR. <u>Kryteria włączenia:</u> wiek >18 lat, łagodne objawy COVID-19 (tj. gorączka, ostry kaszel, duszność, nagła utrata węchu lub smaku lub choroba grypopodobna) przez <5 dni przed włączeniem do badania; brak hospitalizacji, dodatni wynik testu PCR wymazie z nosogardła. <u>Kryteria wykluczenia:</u> COVID-19 o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego (np. wymagana hospitalizacja), każdy stan, który mógłby uniemożliwić bezpieczne przestrzeganie procedur badania, znana alergia lub nadwrażliwość na badane leki, ciężkie choroby wątroby lub nerek, zaburzenia rytmu serca w wywiadzie, znane wydłużenie odstępu QT lub inne choroby, które mogą być zaostrzone przez badane leki, aktywne leczenie, które jest przeciwwskazane przy badanym leczeniu lub znane zakażenie HIV; ciąża (stwierdzenie ustnie lub pozytywny wynik testu ciążowego) lub karmienie piersią.	N=184  HCQ (800 mg w dniu 1., następnie 400 mg 1x dziennie przez 6 dni)	N=169  Brak leczenia przeciwwirusowego	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Brak zaślepienia badania mogło być czynnikiem wpływającym na raportowanie AE;</li> <li>– Niejasny sposób prezentacji w zakresie liczebności w ramionach badania w zależności od analizowanych punktów końcowych; – rozbieżności między danymi w tekście i tabeli wynikowej;</li> <li>– Więcej niż 80% uczestników badania stanowili pracownicy służby zdrowia</li> </ul>	
Okres badania: 17.03.2020 - 26.05.2020	Wiek (lata), średnia (sd)	41,6(12,4)	41,7 (12,6)		
	Kobiety, n (%)	98 (72,1)	103 (65,6)		
	Jakakolwiek choroba współistniejąca, n (%)	71 (52,2)	85 (54,1)		
	Czas od wystąpienia objawów do włączenia do badania (dni), mediana (IQR)	3,0 (2,0;4,0)	3,0 (2,0;4,0)		
Wyniki					
Punkt końcowy	Czas obserwacji(dni)	Interwencja	Kontrola	Parametr względny RR (95% CI) / p	Parametr bezwzględny (95% CI)
Brak hospitalizacji z ustąpieniem objawów w domu, n/N (%)	28	128/136 (94,1)	143/157 (92,3)	0,75 (0,32; 1,77)	-
Hospitalizacja niewymagająca wentylacji mechanicznej, n/N (%)		8/136 (5,9)	11/157 (7,1)	0,84 (0,35; 2,03)	-
Hospitalizacja wymagająca wentylacji mechanicznej, n/N (%)		0	0	-	-
Zgon, n		0	0	-	-
Czas (dni) od randomizacji do ustąpienia objawów COVID-19, mediana (IQR)		10.0 (4–18)	12 (6–21)	p=0,38	-
Zmniejszenie wiremii w wymazach z jamy nosowo-gardłowej od wizyty początkowej (Log10 kopii/mL), średnia (SE)**	3	-1.41 (0.15)	-1.41 (0.14)	-	0,01 (-0,28, 0,29)
	7	-3.37 (0.18)	-3.44 (0.19)	-	0,07 (-0.44, 0,29)
Jakiegokolwiek AE	28	121/169 (72)	16/184 (8,7)	<b>8,23 (5,11; 13,28)^</b>	NNT=2
Poważne AE#		8/169 (4,8)	12/184 (6,5)	0,73 (0,30; 1,73)^	-
<b>U pacjentów z łagodnym przebiegiem Covid-19 nie zaobserwowano korzyści ze stosowania HCQ poza zwykłą opieką; schemat leczenia nie zmniejszył ryzyka hospitalizacji. Znacznie większy odsetek pacjentów z AE w ramieniu HCQ sugeruje słabą tolerancję leczenia; nie zaobserwowano jednak żadnych poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z HCQ.</b>					

\*- analiza ITT; \*\*- Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem wśród uczestników, którym podano HCQ, były zaburzenia żołądkowo-jelitowe (np. biegunka, nudności i bóle brzucha) oraz zaburzenia układu nerwowego (np. senność, ból głowy i metaliczny posmak); # - Żadne z poważnych zdarzeń niepożądanych nie zostało uznane za związane z HCQ przez konsultantów ds. nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii

Tabela 23. Opis metodyki i wyników badania Skipper 2020<sup>21</sup> – hydroksychlorochina

Skipper 2020					
Hydroxychloroquine in Nonhospitalized Adults With Early COVID-19: A Randomized Trial					
Metodyka	Populacja	Interwencja	Kontrola	Ograniczenia	
Randomizowane, wielośrodkowe, podwójnie zaślepione badanie Randomizacja 1:1 Okres badania: 22.03.2020 – 20.05.2020	N=491 (423 poddano analizie <sup>#</sup> ) - pracownicy służby zdrowia – 241 (57%); kontakty domowe – 106 (25%); inne ekspozycje – 76 (18%)  341 (81%) - pozytywny wynik RT-PCR lub ekspozycję wysokiego ryzyka, z czego 145 pacjentów miało dodatni wynik w RT-PCR w kierunku zakażenia SARS-CoV-2, 280 osób wykazało wysokie ryzyko narażenia na kontakt z osobą zakażoną SARS-CoV-2; 84 osoby spełniały oba kryteria. Pozostałych 82 uczestników (19%) zostało włączonych z podejrzeniem COVID-19.  <u>Kryteria włączenia:</u> niehospitalizowane osoby dorosłe z objawami trwającymi ≤4 dni i zakażeniem SARS-CoV-2 potwierdzonym w RT-PCR lub objawami wskazującymi na COVID-19 po ekspozycji wysokiego ryzyka poprzez kontakt z osobą zakażoną SARS-CoV-2 w ciągu ostatnich 14 dni*. <u>Kryteria wykluczenia:</u> wiek <18 r.ż., otrzymywanie określonych terapii lub spełnienie innych kryteriów wykluczenia związanych ze względami bezpieczeństwa.	N=244, z czego 212 poddano analizie  HCQ – 800 mg jednorazowo, następnie 600 mg po 6-8h i 600 mg 1x1 przez 4 kolejne dni (ogółem 5 dni terapii)	N=247, z czego 211 poddano analizie  Placebo	– Brak możliwości porównania wyjściowej charakterystyki pacjentów uwzględnionych w analizie w podgrupach w odniesieniu do pozytywnego wyniku testu PCR; – Zmiany protokołu w trakcie trwania badania – Nie zaraportowano liczby uczestników w poszczególnych ramionach badania, którzy otrzymali jakiegokolwiek interwencje dodatkowe; – Spośród 491 osób randomizowanych, 465 przeanalizowano pod kątem śmiertelności (brak około 5%), a 423 pod kątem pierwszorzędnego punktu końcowego (brak ponad 10% wyników).	
	Wiek (lata), średnia (IQR)	41 (33-49)	39 (31-50)		
	Kobiety, n (%)	123 (58)	115 (54,5)		
	Nadciśnienie, n (%)	23 (10,8)	23 (10,9)		
	Cukrzyca, n (%)	8 (3,8)	7 (3,3)		
	Astma, n (%)	28 (13,2)	20 (9,5)		
	Brak choroby współistniejącej, n (%)	140 (66)	147 (69,7)		
	Czas trwania objawów poprzedzających	<1 dnia	40,6%	39,3%	
		1-2 dni	31,6%	37%	
		3-4 dni	27,8%	23,7%	
	Średni wynik nasilenia objawów (SD)**	4,1 (2,2)	4,2 (2,3)		
Wyniki					
Punkt końcowy	Czas obserwacji (dni)	Interwencja	Kontrola	Parametr względny RR (95% CI) / p	Parametr bezwzględny
Zmiana wskaźnika nasilenia objawów (ang. <i>change in symptom severity score</i> ) w porównaniu do wyniku wyjściowego (SE)	14	-2,60 (0,12)	-2,33 (0,12)	p=0,117	Różnica: 0,27 (0,61; 0,07)
Jakiegokolwiek działania niepożądane – n (%)		92/212 (43,4)	46/211 (21,8)	RR=1,91 (1,48; 2,68) <sup>^</sup> / <0,001 <sup>^</sup>	NNT=5 (4; 8)
Hospitalizacje – n		4/212	10/211	RR=0,40 (0,13; 1,25) <sup>^</sup>	-
Zgony – n		1/212	1/211	RR=1,01 (0,06; 16,09) <sup>^</sup>	-
<b>Stosowanie hydroksychlorochiny nie wiązało się ze znaczącym zmniejszeniem nasilenia objawów i pacjentów ambulatoryjnych z wczesnym COVID-19 o łagodnym przebiegu.</b>					

\* Narażenie wysokiego ryzyka (ang. *high risk exposure*) definiuje się jako bezpośredni kontakt w gospodarstwie domowym lub bliskie narażenie zawodowe na kontakt z osobą zakażoną COVID-19 (np. pracownika służby zdrowia); \*\* Ocenione za pomocą wizualnej skali analogowej od 0 do 10 z przyrostem co 0,1 pkt; <sup>^</sup> obliczenia własne Agencji; <sup>^</sup>wartość z publikacji; <sup>#</sup>423 pacjentów wypełniło co najmniej jedną uzupełniającą ankietę z danymi dotyczącymi objawów (w celu dostarczenia danych dla pierwszorzędnego punktu końcowego).

Tabela 24. Opis metodyki i wyników badania Geleris 2020<sup>22</sup> – hydroksychlorochina, azytromycyna

Geleris 2020						
Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19						
Metodyka	Populacja		Interwencja	Kontrola	Ograniczenia	
Badanie obserwacyjne, prospektywne, kohortowe,  Dokonano analizy wymazów z jamy nosowo-gardłowej lub ustno-gardłowej uzyskanych w dowolnym punkcie podczas hospitalizacji  07.03.2020 - 08.04.2020 Follow-up do 25.04.2020	N=1376 Kobiety: 41,3% Średni wiek: 62,7±15,1		Ni=811 (po wyodrębnieniu subpopulacji* liczba osób pozostała jednakowa)	Nk=565 Nks= 274 pacjentów w wyodrębnionej subpopulacji SoC	– Analiza nie uwzględnia pacjentów którzy zostali zaintubowani, zmarli, zostali przeniesieni do innej jednostki w ciągu 24h od przyjęcia (70 pacjentów); – Dawkowanie w badaniu zostało określone jako sugerowane. Sugestie zostały zniesione 12.04 dla AZM i 29.04 dla HCQ, a decyzję pozostawiono zespołom terapeutycznym; – Grupa kontrolna oraz badawcza, różnią się między sobą w sposób uniemożliwiający wiarygodne porównanie. Uwzględnienie subpopulacji lub stratyfikacja powoduje otrzymanie wyników nieistotnych statystycznie	
	Pacjenci dodatkowo przyjmowali: statyny, inhibitory ACE lub ARB, glikokortykosteroidy, leki przeciwzakrzepowe lub warfarynę, AZM, tocilizumab, remdesivir		HCQ + AZM Dzień 1: 600 mg 2x1 + 500mg 1x1 Dzień 2-5: 400 mg 1x1 + 250 mg 1x1			
	Kobiety (%)		41,6	45,7 (41,2)*		
	Przewlekłe choroby płuc (%)		18,0	18,6 (17,9)*		
	Cukrzyca (%)		37,1	33,6 (34,3)*		
	Nadciśnienie (%)		49,1	6,7 (53,3)*		
	Nowotwór (%)		13,4	11,9 (12,8)*		
	Przeszczepienie, HIV lub stosowanie leków immunosupresyjnych (%)		4,9	4,9 (4,0)*		
Przewlekłe choroby nerek (%)		16,4	18,6 (22,3)*			
Punkt końcowy		Mediana czasu obserwacji (dni)	Interwencja	Kontrola	Parametr względny HR/OR (95% CI)	Parametr bezwzględny
Intubacja lub zgon, n/N (%)	Analiza danych surowych ( <i>crude analysis</i> )		262/811 (32,3)	84/565 (14,9)	HR=2,37 (1,84; 3,020) / OR = 2,73 (2,08; 3,60)^	-
	<i>Propensity-score analysis</i> – z dopasowaniem		-	-	HR=0,98 (0,73; 1,31)	-
	Analiza wieloczynnikowa**		-	-	HR=1,04 (0,82; 1,32)	-
Zgon, n/N	Ogółem		157/811	75/565	OR=1,57 (1,16; 2,12)^	-
			49/811	17/565	OR=2,07 (1,81; 3,64)^	-
Intubacja, n/N			154/811	26/565	OR=4,86 (3,16; 7,48)^	-
Wypis ze szpitala, n/N			552/811 (68,1)	473/565 (83,7)	OR=0,42 (0,32; 0,54)^	-
Dalsza hospitalizacja, n/N			102/811 (12,5)	17/565 (3)	OR=4,64 (2,74; 7,84)^	-
<b>Uwzględniając analizę wieloczynnikową, w badaniu nie odnotowano różnic istotnych statystycznie między grupą przyjmującą HCQ+AZM a grupą kontrolną. Zgodnie z wnioskami autorów, badanie nie powinno być brane pod uwagę w kontekście oceny skuteczności lub bezpieczeństwa zastosowania HCQ.</b>						

\*Subpopulacja dostosowana w sposób, który umożliwi porównanie obu grup \*\*Stratyfikacja według płci, przewlekłych chorób płuc, BMI z dodatkowym uwzględnieniem wieku, rasy i grupy etnicznej, ubezpieczenia, uzależnienia od palenia nikotyny, przeszłych chorób, obecnie przyjmowanych leków, vital statistics i testów laboratoryjnych w momencie przyjęcia pacjenta – analiza z wykorzystaniem *inverse probability weighting*; ^ obliczenia własne Agencji



Tabela 25. Opis metodyki i wyników badania Membrillo 2020<sup>23</sup> – hydroksychlorochina

Membrillo 2020						
Early Hydroxychloroquine Is Associated with an Increase of Survival in COVID-19 Patients: An Observational Study						
Metodyka	Populacja		Interwencja	Kontrola	Ograniczenia	
Obserwacyjne, kohortowe, prospektywne, jednoośrodkowe	N = 166; Postać choroby: łagodna- 83 osób; umiarkowana: 48 osób; ciężka: 35 osób Kryteria wyłączenia: brak potwierdzonej diagnozy COVID-19, wiek <18 i >85 lat		N=123 Dawka nasycająca HCQ 800 mg + 400 mg, a następnie dawka podtrzymująca 400 mg na dobę. Inne leki: LPV/RTV, GKS i/lub TOC	N=43 Brak HCQ Uwzględniono inne otrzymane leki: LPV/RTV, interferon beta, steroidy i / lub tocilizumab.	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Mała próba, nierównomierne rozłożenie pacjentów w grupach;</li> <li>– Brak informacji o okresie badania;</li> <li>– Publikacja typu pre-print</li> </ul>	
Czas trwania badania: bd	Wiek	Ogółem	61,5 (16,2)	68,7 (18,8)		
		Łagodna postać	57,6 (15,7)	58,4 (17,8)		
		Umiarkowana postać	63,8 (16,5)	70 (13,2)		
		Ciężka postać	70,4 (13,4)	78,3 (7,2)		
Dane z elektronicznej dokumentacji medycznej	Mężczyźni, n (%)		76 (61,8)	27 (62,8)		
	Nadciśnienie, n (%)		49 (69)	22 (31)		
	Cukrzyca, n (%)		19 (65,5)	10 (34,5)		
	Dyslipidemia, n (%)		39 (68,4)	18 (31,6)		
	Kardiopatia, n (%)		23 (62,2)	14 (37,8)		
	Rak, n (%)		15 (65,2)	8 (34,8)		
	Demencja, n (%)		6 (46,2)	7 (53,8)		
	Choroba płuc, n (%)		15 (62,5)	9 (37,5)		
Wyniki						
Punkt końcowy	Czas obserwacji		Interwencja	Kontrola	Parametr względny OR (95% CI) / p	Parametr bezwzględny (95% CI)
Śmiertelność	bd		27/123 (22%)	21/43 (48,8%)	<b>0,29 (0,14; 0,61)^</b>	-
Wypis do domu			70/123 (56,9%)	19/43 (44,2%)	1,67 (0,83; 3,36)^	-
Wypis do hotelu szpitalnego*			26/123 (21,1%)	3/43 (7%)	<b>3,57 (1,02; 12,48)^</b>	-
Skumulowany czas przeżycia (dni)			Ciężka postać	5,9 (95% CI: 3,3-8,5)	3,9 (95% CI: 1,7-6,1)	p=0,205
	Umiarkowana postać	10,9 (95% CI: 9,3-12,5)	7,7 (95% CI: 4,4-11)	p=0,205	-	
	Łagodna postać	14,4 (95% CI: 13,7-15,2)	8,2 (95% CI: 6,5-9,9)	p=0,032	-	
<p><b>Wniosek:</b> W grupie 166 pacjentów w wieku od 18 do 85 lat, hospitalizowanych z powodu COVID-19, leczenie HCQ z początkową dawką nasycającą 800 mg zwiększyło średni wskaźnik przeżycia o 1,4 do 1,8 razy. Przeprowadzono również wielowariantową analizę przeżycia. Leczenie HCQ było niezależnym wskaźnikiem niższej śmiertelności (p = 0,003, 95% CI 0,012 - 0,402). Innymi niezależnymi predyktorami przeżycia były dwie choroby współistniejące (kardiopatia, p = 0,010, 95% CI 0,053-0,672 i otyłość, p = 0,013, 95% CI 0,002 do 0,489) oraz dwa limfopenia (p = 0,026, 95% CI dla limfocytów wyższych niż 1.000 / ml: 1212–19,686).</p>						

\* tymczasowe placówki medyczne "niskiej" opieki w hotelach w Madrycie przystosowane dla pacjentów w fazie rekonwalescencji, bez zapotrzebowania na tlen, którzy mogliby zostać wypisani ze szpitala, ale nie mieli możliwości prawidłowego ukończenia okresu kwarantanny w domu; ^obliczenia własne Agencji

Tabela 26. Opis metodyki i wyników badania Catteau 2020

Catteau 2020						
Low-dose hydroxychloroquine therapy and mortality in hospitalized patients with COVID-19: a nationwide observational study of 8075 participants						
Metodyka	Populacja	Interwencja	Kontrola	Ograniczenia		
Badanie obserwacyjne retrospektywne, wielośrodkowe  Okres trwania badania: 14.03-24.05.2020  Kraj: Belgia	N=8 075  <u>Kryteria włączenia:</u> pacjenci z potwierdzonym COVID-19 (RT-PCR i/lub szybki test antygenowy), hospitalizowani <u>Kryteria wykluczenia:</u> rozpoznanie wyłącznie w oparciu o wynik TK, wiek <16 lat, ciąża lub połów, wypis w ciągu 24 h od przyjęcia do szpitala, stosowanie innego leczenia COVID-19 (makrolidy, tocilizumab, lopinawir/rytonawir, remdesiwir, atazanawir lub anakinra)	Ni=4 542  HCQ w niskiej dawce (2400 mg – łączna dawka w ciągu 5 dni: Dzień 1. 400 mg 2X1, Dzień 2.-5. 200 mg 2x1) + SoC	Nk=3 533  Brak HCQ (SoC)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Różnice w charakterystyce wyjściowej pacjentów pomiędzy grupami (m.in. w odniesieniu do płci, chorób współistniejących, ARDS, inwazyjnego wspomaganie oddychania, zapalenia płuc, leczenia w OIOM);</li> <li>– Dane zbierane przy użyciu formularzy podczas najbardziej krytycznej fazy epidemii w Belgii;</li> <li>– Badana kohorta utworzona w innym celu – monitorowania epidemii oraz identyfikacji czynników ryzyka ciężkiego przebiegu COVID-19; ocena efektywności HCQ nie była głównym celem;</li> <li>– Brak kontroli rzeczywistego dawkowania HCQ;</li> <li>– Braki w dokumentacji medycznej pacjentów</li> </ul>		
	Wiek (lata), mediana (IQR)	66 (54–78)	77 (63–85)			
	Mężczyźni, n/N (%)	2646/4494 (58,9)*	1671/3492 (47,8)*			
	Choroby współistniejące, n/N (%)	Sercowo-naczyniowe	1392/4542 (30,7)*			1444/3533 (40,9)*
		Nadciśnienie	1757/4542 (38,7)*			1513/3533 (42,8)*
		Cukrzyca	998/4542 (22,0)			796/3533 (22,5)
		Przewlekła choroba nerek	508/4542 (11,2)*			585/3533 (16,6)*
		Przewlekła choroba płuc	698/4542 (15,4)			517/3533 (14,6)
		Choroby neurologiczne	330/4542 (7,3)*			450/3533 (12,7)*
		Zaburzenia poznawcze	331/4260 (7,8)*			582/3266 (17,8)*
		Nowotwory – guzy łagodne	314/4542 (6,9)*			345/3533 (9,8)*
	Otyłość	297/2643 (11,2)*	186/2284 (8,1)*			
	PaO <sub>2</sub> (mmHg), mediana (IQR) [N]	66 (57–75)* [3442]	68 (58–80)* [1967]			
	PaO <sub>2</sub> < 60 mmHg, n/N (%)	1046/3442 (30,4)	557/1967 (28,3)			
	Zapalenie płuc, n/N (%)	4055/4423 (91,7)*	2329/3313 (70,3)*			
ARDS, n/N (%)	720/4306 (16,7)*	299/3320 (9,0)*				
Inwazyjne wspomaganie oddychania, n/N (%)	503/4407 (11,4)	114/3457 (3,3)*				
Przyjęcie do OIOM w ciągu 24 od przyjęcia do szpitala, n/N (%)	313/4539 (6,9)*	96/3529 (2,7)*				
Wyniki						
Punkt końcowy	Czas obserwacji (dni)	Interwencja	Kontrola	Parametr względny (95% CI) / p	Parametr bezwzględny	
Zgon, n (%)	bd	804 (17,7)	957 (27,1)	<b>aHR= 0,68 (0,62; 0,76)</b>	-	
Szacowana śmiertelność (model), %	40	19,1	26,5	bd	-	
Zgon, n/N (%) – analiza w podgrupach	diagnoza i leczenie ≤5 dni od wystąpienia objawów	bd / 3 975	bd	<b>aHR = 0,70 (0,62; 0,80)</b>	-	
	diagnoza i leczenie >5 dni od wystąpienia objawów	bd / 3 487	bd	<b>aHR = 0,65 (0,53; 0,80)</b>	-	
<b>W porównaniu z grupą otrzymującą opiekę standardową niskodawkowa terapia HCQ była związana z istotną redukcją śmiertelności, niezależnie od czasu jaki upłynął od wystąpienia objawów COVID-19.</b>						

aHR (ang. *adjusted hazard ratio*); \*różnice istotne statystycznie; OIOM – oddział intensywnej opieki medycznej; bd – brak danych

Tabela 27. Opis metodyki i wyników badania Fried 2020<sup>24</sup> -hydroksychlorochina

Fried 2020						
Patient Characteristics and Outcomes of 11,721 Patients with COVID19 Hospitalized Across the United States						
Metodyka	Populacja		Interwencja	Kontrola	Ograniczenia	
Wieloośrodkowe badanie retrospektywne  Czas trwania badania: 15.02-20.04.2020	N=11 721 Hospitalizowani pacjenci z COVID-19		N=4232 HCQ	N=7489 Brak HCQ	– Brak podanych dawek oraz schematów dawkowania dla poszczególnych ramion badania; – Brak informacji, czy i jakie terapie przyjmowali pacjenci równocześnie z HCQ; – Różnice w charakterystyce wyjściowej pacjentów – u chorych leczonych HCQ rzadziej występowały choroby współistniejące, w tym: cukrzyca, nadciśnienie, choroby układu krążenia; – Istnieje możliwość błędnej klasyfikacji i niedostatecznego raportowania chorób współistniejących, metod leczenia, stosowanych procedur i terapii; – Nie jest znany stopień ciężkości choroby pacjentów w momencie przyjęcia do szpitala;	
	Wiek, n (%)	18-40	397 (9,4)	869 (11,6)		
		41-60	1429 (33,8)	2007 (26,8)		
		>60	2406 (56,9)	4613 (61,6)		
	Mężczyźni, n (%)		2428 (57,4)	3836 (51,2)		
	Choroby współistniejące, n (%)	Cukrzyca	903 (21,3)	2351 (31,4)		
		Otyłość	616 (14,6)	1275 (17,0)		
		Nadciśnienie	1541 (36,4)	3934 (52,5)		
		Choroby układu sercowo-naczyniowego	581 (13,7)	1601 (21,4)		
		Choroby naczyniowo-mózgowe	177 (4,2)	630 (8,4)		
Choroby płuc		465 (11,0)	1272 (17,0)			
Przewlekłe choroby nerek		329 (7,8)	1098 (14,7)			
Wyniki						
Punkt końcowy		Czas obserwacji (dni)	GKS	Brak GKS	^Parametr względny OR (95%CI)	Parametr bezwzględny
Wypis ze szpitala		bd	3057/4232 (72,2)	5533/7489 (73,9)	0,92 (0,85; 1,00)	-
Zgon			1048/4232 (24,8)	1466/7489 (19,6)	<b>1,35 (1,24; 1,48)</b>	-
Dalszy pobyt w szpitalu			127/4232 (3,0)	490/7489 (6,5)	<b>0,44 (0,36; 0,54)</b>	-
Konieczność wentylacji mechanicznej			1054/4232 (24,9)	913/7489 (12,2)	<b>2,39 (2,16; 2,64)</b>	-
Zapalenie płuc	W ciągu 24h od przyjęcia do szpitala	1	1872/4232 (44,2)	4264/7489 (56,9)	<b>0,6 (0,55; 0,64)</b>	-
	Kiedykolwiek	bd	3928/4232 (92,8)	5919 /7489(79,0)	<b>3,43 (3,01; 3,9)</b>	-
<b>Wyniki badania wskazują na istotnie wyższy wskaźnik śmiertelności wśród pacjentów leczonych hydroksychlorochiną, tj. 24,8%, w porównaniu z 19,6% wśród pacjentów nieotrzymujących hydroksychlorochiny. Pacjenci leczeni hydroksychlorochiny częściej stosowali wentylację mechaniczną w porównaniu z osobami, które nie otrzymywały hydroksychlorochiny (24,9% w porównaniu z 12,2%), częściej diagnozowano u nich także zapalenie płuc (92,8% vs 79%)</b>						

<sup>^</sup>obliczenia własne Agencji na podstawie danych z publikacji

Tabela 28. Opis metodyki i wyników badania CORIST

CORIST							
Use of hydroxychloroquine in hospitalised COVID-19 patients is associated with reduced mortality: Findings from the observational multicentre Italian CORIST study							
Metodyka	Populacja	Interwencja	Kontrola	Ograniczenia			
Badanie obserwacyjne retrospektywne, wielośrodkowe (33 szpitale)  Okres badania: 19.02-29.05.2020  Kraj: Włochy	N=3 451 Pacjenci z potwierdzonym (w RT-PCR) SARS-CoV-2, hospitalizowani	Ni=2 634 HCQ 200 mg 2x 1, 5-10 dni	Nk=817 Brak HCQ (SoC)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Różnice w charakterystyce wyjściowej pacjentów</li> <li>- Badanie przeprowadzone na populacji włoskiej; wyniki mogą nie mieć przełożenia na inne populacje;</li> <li>- Możliwe braki w raportowaniu wszystkich stosowanych terapii podczas hospitalizacji;</li> <li>- Brak informacji na temat stosowanej dawki HCQ;</li> <li>- Brak oceny bezpieczeństwa terapii; brak możliwości oceny związku pomiędzy raportowanymi zgonami a potencjalnymi powikłaniami sercowo-naczyniowymi związanymi z leczeniem HCQ;</li> <li>- Ryzyko wpływu innych czynników zakłócających na wyniki badania</li> </ul>			
	Wiek w latach, mediana (IQR)	66 (55-77)	73 (58-83)				
	Mężczyźni, n (%)	1,694 (64,3)*	456 (55,8)*				
	Kobiety, n (%)	940 (36,7)*	361 (44,2)*				
	Cukrzyca, n (%)	515 (19,6)	162 (19,9)				
	Nadciśnienie, n (%)	1 312 (49,8)	416 (50,9)				
	Choroba niedokrwienna serca, n (%)	398 (15,1)*	179 (21,9)*				
	Nowotwory, n (%)	262 (9,9)	101 (12,4)				
	POChP, n (%)	369 (14,0)	127 (15,5)				
	Leczenie, n (%)	Lopinawir / darunawir	1 431 (64,3)*			196 (24,0)*	
Tocilizumab / sarilumab		474 (18,0)*	62 (7,6)*				
Remdesiwir		83 (3,1)*	9 (1,1)*				
Kortykosteroidy		979 (37,2)*	221 (27,0)*				
Wyniki							
Punkt końcowy		Czas obserwacji (dni)	Interwencja	Kontrola	Parametr względny (95% CI) / p	Parametr bezwzględny	
Zgon, n (%)		max. 35 dni	386 (14,7)	190 (23,3)	<b>HR=0,56 (0,47; 0,67)<sup>^</sup> HR=0,70 (0,58; 0,85)<sup>^^</sup> HR=0,70 (0,59; 0,84)<sup>^^^</sup> OR=0,67 (0,54; 0,82)<sup>^^^</sup></b>	-	
Zgon – analiza w podgrupach, n/N	Wiek <70 lat		93/1 542	22/357	HR=0,76 (0,50; 1,16)	-	
	Wiek ≥70 lat		293/1 092	168/460	<b>HR=0,68 (0,56; 0,83)</b>	-	
	Łagodne zapalenie płuc		40/1 358	28/424	HR=0,70 (0,41; 1,18)	-	
	Ciężkie zapalenie płuc		172/764	80/253	<b>HR=0,76 (0,58; 0,99)</b>	-	
	ARDS		174/512	82/140	<b>HR=0,68 (0,52; 0,90)</b>	-	
	Inne leczenie COVID-19		TAK	322/2 064	89/378	<b>HR=0,77 (0,61; 0,99)</b>	-
			NIE	64/570	101/439	<b>HR=0,63 (0,45; 0,88)</b>	-
	CRP <10 mg/L		125/1 138	56/412	HR=1,23 (0,86; 1,77)	-	
CRP ≥ 10 mg/L	241/1 362		123/361	<b>HR=0,59 (0,47; 0,73)</b>	-		
<b>Leczenie hydroksychlorochiną było związane z 30% redukcją ogólnej śmiertelności wewnątrzszpitalnej. Przeprowadzona analiza w podgrupach wykazała istotną redukcję śmiertelności w niemal wszystkich analizowanych subpopulacjach – szczególną korzyść w zakresie redukcji ryzyka zgonu zaobserwowano wśród pacjentów z wyjściowo podwyższonym CRP.</b>							

\*różnice istotne statystycznie; <sup>^</sup>Analiza surowa (crude analysis); <sup>^^</sup>Analiza wieloczynnikowa; <sup>^^^</sup>Propensity score analysis

Tabela 29. Opis metodyki i wyników badania Huang 2020b<sup>25</sup> – chlorochina

Huang 2020b					
Preliminary evidence from a multicenter prospective observational study of the safety and efficacy of chloroquine for the treatment of COVID-19					
Metodyka	Populacja	Interwencja	Kontrola	Ograniczenia	
Propsektywne obserwacyjne badanie wieloośrodkowe (11 ośrodków) z historyczną grupą porównawczą  01.02.2020-08.03.2020	N=373 Kobiety: 62% Mediana wieku: 43 (IQR 33:55)  Dorośli pacjenci ze zdiagnozowanym COVID-19	CQ Ni=197 500 mg p.o. 1x1 lub 2x1	Brak CQ Nk=176	– Historyczna grupa kontrolna; – Retrospektywny charakter badania; – Krótki okres obserwacji.	
	Pacjenci w umiarkowanym* stanie %	93	89		
	Kobiety %	51	55		
	Mediana wieku	43 (IQR 33:55)	47,5 (IQR 35,8:56)		
	Nadciśnienie %	17	17		
	Cukrzyca %	5	8		
Wyniki					
Punkt końcowy	Okres obserwacji (dni)	Interwencja	Kontrola	Parametr względny Różnica/OR (95% CI) / p	Parametr bezwzględny
Czas do momentu braku wykrycia wirusa (mediana dni (IQR))**	14	3,0 (3,0; 5,0)	9,0 (6,0; 12,0)	Różnica=-6 (-6,0; -4,0) / p< 0,0001	-
% pacjentów u których nie wykryto wirusa	10	91/197	57/176	OR=1,79 (1,18; 2,73)^	-
	14	96/197	80/176	OR=1,14 (0,76; 1,71)^	-
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane (%)	14	26,9	32,4	OR=0,77 (0,49; 1,20)^	-
<b>Wyniki badania wskazują na krótszą medianę czasu do osiągnięcia momentu w którym u pacjentów nie wykrywano wirusa, w populacji stosującej CQ. Jednocześnie, odnotowano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy stosującej CQ w porównaniu do grupy kontrolnej, w ramach osiągnięcia momentu braku wykrycia wirusa u pacjentów. Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w ramach występowania jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego. Autorzy publikacji wskazują na konieczność kontynuowania badań nad bezpieczeństwem i skutecznością stosowania CQ w COVID-19.</b>					

\*gorączka, objawy ze strony układu oddechowego, zmiany w obrazie świadczące o zapaleniu płuc; ^ obliczenia własne Agencji; \*\*brak pewności w jaki sposób definiowany

**Tabela 30. Opis metodyki i wyników badania Ip 2020<sup>26</sup> – hydroksychlorochina, azytromycyna, tocilizumab**

Ip 2020								
Hydroxychloroquine and Tocilizumab Therapy in COVID-19 Patients – An Observational Study								
Metodyka	Populacja	Interwencja			Kontrola (K)	Ograniczenia		
		A	B	C				
Retrospektywne obserwacyjne badanie kohortowe, 1.03.2020 - 22.04.2020 kontynuacja do 5.05.2020	<p>N=2512 Kobiety: 62% Mediana wieku: 64 (IQR 52:76)</p> <p>Pacjenci ze zdiagnozowanym COVID-19 na podstawie PCR, hospitalizowani od 01.03.20-05.05.20.</p> <p>Do analizy nie włączano kobiet ciężarnych, uczestniczących w badaniach randomizowanych, którzy zmarli w 1 dniu hospitalizacji lub zostali wypisani ze szpitala w ciągu 24h.</p> <p>Średnia BMI: 27,6±5,5 Otyłość: 41%, nadciśnienie: 55%, cukrzyca: 32%, choroby tętnic wieńcowych: 16%, POChP/astma: 15%, nowotwór: 12% 3 i więcej stanów przewlekłych: 31%</p>	<p>HCQ Na= 441</p>	<p>HCQ + AZM Nb= 1473</p>	<p>AZM Nc= 256</p>	<p>Brak HCQ/CQ Nk1= 342</p>	<p>– Brak informacji o szczegółowym dawkowaniu interwencji; – Retrospektywna analiza danych;</p>		
		<p>Dawkowanie HCQ 80% pacjentów: 1 dzień: 800 mg 2-5 dzień: 400 mg</p> <p>Mediana przyjmowania HCQ: 5 (IQR 4:5)</p>						
Wyniki								
Punkt końcowy	Średni czas hospitalizacji	Interwencja			Kontrola	Parametr względny HR (95% CI)		Parametr bezwzględny
		HCQ	HCQ+AZM	AZM		HCQ	HCQ+AZM	
Śmiertelność (%)	30 dni	25	18	20	20	1,02 (0,83; 1,27) <sup>^</sup>	0,98 (0,75;1,28) <sup>^</sup>	-
<p><b>Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie dla porównania stosowania HCQ+/-AZM z brakiem stosowania HCQ. Wyniki dla HCQ osobno i HCQ+AZM są bardzo zbliżone. Autorzy badania wskazują na brak możliwości wnioskowania o skuteczności stosowania HCQ na podstawie przytoczonych danych, jednak wyniki dla TOC uznają za wykazujące korzystny trend.</b></p>								

<sup>^</sup> Wynik skorygowany z publikacji

Tabela 31. Opis metodyki i wyników badania Sbidian 2020<sup>27</sup> – hydroksychlorochina, azytromycyna

Sbidian 2020								
Hydroxychloroquine with or without azithromycin and in-hospital mortality or discharge in patients hospitalized for COVID-19 infection: a cohort study of 4,642 in-patients in France								
Metodyka	Populacja	Interwencja A	Interwencja B	Kontrola	Ograniczenia			
<p>Obserwacyjne, wieloośrodkowe, retrospektywne z kohortą</p> <p>1.02.2020-6.04.2020</p> <p>Analiza danych z elektronicznej dokumentacji medycznej i danych administracyjnych z francuskiej hurtowni danych Assistance Publique - Hopitaux de Paris (AP-HP)</p>	<p>N=4 642 Średnia wieku: 66,1 ± 18; Mężczyźni: 2 738 (59%)</p> <p>Pacjenci zostali podzieleni na 3 grupy: (A) otrzymujący wyłącznie HCQ, (13,4%) (B) otrzymujący HCQ razem z AZM (5,9%) (C) nie otrzymujący HCQ ani AZM (81,7%)</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> Dorośli pacjenci z co najmniej jednym udokumentowanym PCR RNA SARS-CoV-2 z próbki nosogardzieli między 1 lutego 2020 r. a 6 kwietnia 2020 r. analizy; pacjenci, którzy nie otrzymywali terapii COVID-19 ocenianych w trwających badaniach, w tym leków przeciwwirusowych i leków immunosupresyjnych.</p>	<p>N<sub>A</sub>=623 HCQ</p> <p>(dawka nasycająca 600 mg 1. dnia, a następnie 400 mg dziennie przez 9 dodatkowych dni)</p>	<p>N<sub>B</sub>=227 HCQ + AZM</p> <p>AZM w dawce 500 mg w dniu 1, a następnie 250 mg dziennie przez kolejne 4 dni</p>	<p>N<sub>K</sub>=3 792 Brak HCQ/AZM</p>	<p>– Brak bezpośrednich, klinicznych informacji o czasie trwania leczenia i dawkach oraz parametrach oddechowych zakażenia COVID-19, w tym zapotrzebowaniu na tlen, nieinwazyjnej lub mechanicznej wentylacji, które mogą potencjalnie stanowić czynniki zakłócające;</p> <p>– Interpretacja przyczynowa ustaleń oparta na retrospektywnej ocenie dokumentacji medycznej w związku z czym należy być ostrożnym, biorąc pod uwagę obserwacyjny charakter projektu badania.</p> <p>– Różnice w charakterystyce wyjściowej - pacjenci otrzymujący HCQ lub HCQ + AZM byli młodszy, w większości mężczyźni, wykazywali nieco więcej chorób współistniejących (otyłość, cukrzyca, wszelkie przewlekłe choroby płuc, choroby wątroby)</p>			
Wyniki								
Punkt końcowy	Czas obserwacji	Interwencja A	Interwencja B	Kontrola	parametr względny OR <sup>A</sup> / wartość p		Parametr bez-względny	
					A vs Kontrola**	B vs Kontrola**		
Ogólny wskaźnik śmiertelności, n (%)	bd	126 (20,2%)	56 (24,7%)	865 (22,8%)	0,86 (0,70; 1,06) / p=0,289	1,1 (0,08; 1,51) / p=0,572	-	
28-dniowa śmiertelność, n (%)		111 (17,8%)	54 (23,8%)	830 (21,9%)	<b>0,77 (0,62; 0,96) / p&lt;0,001</b>	1,11 (0,81; 1,53) / p=0,795	-	
Czas do zgonu (dni), mediana (IQR)		8,66 [4,72;15,4]	7,30 [4,46;11,7]	7,54 [3,94;13,0]	p=0,112	p=0,797	-	
Ogólny wskaźnik wypisu, n (%)		363 (58,3%)	117 (51,5%)	1545 (40,7%)	<b>2,03 (1,71; 2,02) / p&lt;0,001</b>	<b>1,55 (1,18; 2,02) / p=0,003</b>	-	
28-dniowy wskaźnik wypisu, n (%)		351 (56,3%)	114 (50,2%)	1507 (39,7%)	<b>1,96 (1,65; 2,32) / p&lt;0,001</b>	<b>1,53 (1,17; 2,00) / 0,011</b>	-	
Czas do wypisu, dni, mediana (IQR)		8,90 [6,02;13,4]	8,75 [5,99;13,2]	5,99 [3,15;11,1]	<b>p&lt;0,001</b>	<b>p&lt;0,001</b>	-	
Długość pobytu wśród żywych, dni, mediana (IQR)		10,2 [6,73;17,5]	9,83 [6,91;17,6]	10,9 [4,74;31,9]	p=0,984	p=0,984	-	
Długość przeżycia, dni, średnia (SD)		15,0 (12,7)	14,7 (12,0)	17,6 (15,7)	<b>p=0,002</b>	p=0,056	-	
Przeniesienie na OIOM		Brak przeniesienia	417 (66,9 %)	130 (57,3%)	2,999 (79,1%)	<b>0,54 (0,44; 0,64) / p&lt;0,001</b>	<b>0,35 (0,27; 0,47) / p&lt;0,001</b>	-
		Wczesne < 1 dnia	94 (15,1%)	62 (27,3%)	621 (16,4%)	0,91 (0,72; 1,15)	<b>1,91 (1,41; 2,6)</b>	-
		Późne > 1 dnia	112 (18%)	35 (15,4%)	172 (4,5%)	<b>4,61 (3,57; 5,96)</b>	<b>8,37 (2,54; 5,67)</b>	-
		Równoległe z rozpoczęciem leczenia	50 (44,6%)	26 (54,2%)	-	-	-	-
Po rozpoczęciu leczenia		62 (55,4%)	22 (45,8%)	-	-	-	-	
Czas do przeniesienia na OIOM, dni, mediana (IQR)		1,18 [0,15;3,49]	0,37 [0,07;2,26]	0,16 [0,00;0,80]	<b>p&lt;0,001</b>	<b>p=0,001</b>	-	

**Wnioski: Korzystając z dużej, niewyselekcjonowanej populacji pacjentów hospitalizowanych z powodu zakażenia COVID-19 w 39 szpitalach Francji, nie znaleziono żadnych dowodów na zmniejszenie lub nadmierne ryzyko 28-dniowej śmiertelności przy zastosowaniu samego HCQ. Ustalenia sugerują możliwe wyższe ryzyko śmierci u pacjentów otrzymujących HCQ w połączeniu z AZM.**

<sup>A</sup> obliczenia własne Agencji; \*Na podstawie ogólnych porównań między grupami, przy użyciu testów Chi<sup>2</sup> lub Kruskal-Wallis odpowiednio dla zmiennych jakościowych i ciągłych

Tabela 32. Opis metodyki i wyników badania Lagier 2020<sup>28</sup>- hydroksychlorochina + azytromycyna

Lagier 2020					
Outcomes of 3,737 COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine/azithromycin and other regimens in Marseille, France: A retrospective analysis					
Metodyka	Populacja	Interwencja	Kontrola	Ograniczenia	
Badanie obserwacyjne retrospektywne  03.03.2020-27.04.2020	N= 3737 badanych pacjentów  Wiek: 45,3 lat Mężczyźni: (45,6%) Choroby współistniejące: Choroba nowotworowa 129 (3,5%), cukrzyca 312 (8,4%), przewlekłe choroby serca 219 (5,9%), nadciśnienie 561 (15%), przewlekłe choroby układu oddechowego 338 (9%), otyłość 418 (11,2%)	Ni=3 119 HCQ + AZM >3 dni HCQ 200 mg p.o. 3 razy dziennie przez 10 dni AZM 500 mg p.o.w 1. dniu, a następnie 250 mg dziennie przez odpowiednio następne 4 dni) przez co najmniej 3 dni	Nk=618 Podgrupy: - HCQ+AZM <3 dni, n = 218 (5,8%) - HCQ monoterapia, n = 101 (2,7%) - AZM monoterapia, n = 137 (3,7%) - brak leczenia HCQ i AZM, n = 162 (4,3%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pacjenci nie stanowili jednorodnych grup pod względem demografii, stanów przewlekłych i statusu klinicznego przy przyjęciu;</li> <li>- Leczenie nie było przydzielane losowo, ale zgodnie ze stanem klinicznym pacjentów i przeciwwskazaniami do przyjmowania leków lub preferencjami pacjentów w odniesieniu do opcji terapeutycznych;</li> <li>- Populacja obejmowała w większości pacjentów z łagodnym stanem i mniejszą liczbę pacjentów z ciężką postacią;</li> <li>- Przyjęto wszystkich pacjentów, w tym tych, którzy rozpoczęli leczenie z opóźnieniem lub wcześniej go przerwali;</li> <li>- Dane kliniczne, wirusologiczne i radiologiczne nie zostały udokumentowane u 100% pacjentów</li> </ul>	
Wyniki					
Punkt końcowy	Czas terapii (dni)	Interwencja	Kontrola	Parametr względny (95% CI) / p*	Parametr bezwzględny
Czas trwania hospitalizacji, dni (SD)		7,3 (7,0)	Ogółem: 9,2 (8,1)	Ogółem: <b>p&lt;0,001</b>	-
			HCQ+AZM <3 dni: 11,8 (9,8)	HCQ+AZM <3 dni: <b>p&lt;0,001</b>	-
			HCQ: 5,7 (4,0)	HCQ: p=0,596	-
			AZM: 8,8 (7,1)	AZM: <b>p=0,01</b>	-
			Brak HCQ – brak AZM: 7,5 (6,9)	Brak HCQ – brak AZM: p=0,989	-
Hospitalizacja ≥10 dni, n (%)		109/3119 (3,5)	Ogółem: 88/618 (14,2)	Ogółem: <b>OR=0,22 (0,16; 0,29)^ / p&lt;0,001</b>	-
			HCQ+AZM <3 dni: 41/218 (18,8)	HCQ+AZM <3 dni: <b>OR=0,16 (0,11; 0,23)^ / p&lt;0,001</b>	-
			HCQ: 6/101 (5,9)	HCQ: OR=0,57 (0,25; 1,34)^ / p=0,174	-
			AZM: 30/137 (21,9)	AZM: <b>OR=0,13 (0,08; 0,20)^ / p&lt;0,001</b>	-
			Brak HCQ – brak AZM: 11/162 (6,8)	Brak HCQ – brak AZM: OR=0,50 (0,26; 0,94)^ / p=0,048	-
Oddział intensywnej terapii (OIOM), n (%)		25/3119 (0,8)	Ogółem: 42/618 (6,8)	Ogółem: <b>OR=0,11 (0,07; 0,18)^ / p&lt;0,001</b>	-
			HCQ+AZM <3 dni: 31/218 (14,2)	HCQ+AZM <3 dni: <b>OR=0,05 (0,03; 0,08)^ / p&lt;0,001</b>	-
			HCQ: 2/101 (2)	HCQ: OR=0,4 (0,09; 1,71)^ / p=0,207	-
			AZM: 8/137 (5,8)	AZM: <b>OR=0,06 (0,029)^ / p&lt;0,001</b>	-
			Brak HCQ – brak AZM: 1/162 (0,6)	Brak HCQ – brak AZM: OR=1,3 (0,18; 9,66)^ / p=0,1	-
Zgon, n (%)		16/3119 (0,5)	Ogółem: 19/618 (3,1)	Ogółem: <b>OR=0,16 (0,08; 0,32)^ / p&lt;0,001</b>	-
			HCQ+AZM <3 dni: 8/218 (3,7)	HCQ+AZM <3 dni: <b>OR= 0,14 (0,06; 0,32)^ / p&lt;0,001</b>	-
			HCQ: 2/101 (2)	HCQ: OR=0,26 (0,06; 1,26)^ / p=0,108	-



Lagier 2020					
			AZM: 5/137 (3,6)	AZM: OR=0,14 (0,05; 0,38)^ / p=0,001	-
			Brak HCQ - brak AZM: 4/162 (2,5)	Brak HCQ - brak AZM: OR=0,20 (0,07; 0,62)^ / p=0,015	-
Zgon i / lub OIOM, n (%)	35/3119 (1,1)		Ogółem: 58/618 (9,4)	Ogółem: OR=0,11 (0,07; 0,17)^ / p<0,001	-
			HCQ+AZM <3 dni: 37/218 (17)	HCQ+AZM <3 dni: OR= 0,07 (0,06; 0,09)^ / p<0,001	-
			HCQ: 3/101 (3)	HCQ: OR=0,37 (0,11; 1,23)^ / p=0,115	-
			AZ: 13/137 (9,5)	AZM: OR=0,11 (0,06; 0,21)^ / p<0,001	-
			Brak HCQ – brak AZM: 5/162 (3,1)	Brak HCQ – brak AZM: OR=0,35 (0,14; 0,92)^ / p=0,045	-
Zły wynik kliniczny (zgon, OIOM i / lub hospitalizacja ≥10 dni)	121/3119 (3,9)		Ogółem: 109/618 (17,6)	Ogółem: OR=0,19 (0,14; 0,25)^ / p<0,001	-
			HCQ+AZM <3 dni: 51/218 (23,4)	HCQ+AZM <3 dni: OR=0,13 (0,09; 0,19)^ / p<0,001	-
			HCQ: 8/101 (7,9)	HCQ: OR=0,47 (0,22; 1,00)^ / p=0,063	-
			AZM: 37/137 (27)	AZM: OR=0,11 (0,07; 0,17)^ / p<0,001	-
			Brak HCQ - brak AZM: 13/162 (8)	Brak HCQ - brak AZM: OR=0,46 (0,26; 0,84)^ / p=0,022	-
<b>Wyniki sugerują, że wczesna diagnoza, wczesna izolacja i wczesne leczenie pacjentów z COVID-19, przez co najmniej 3 dni HCQ+AZM prowadzą do znacznie lepszego wyniku klinicznego i szybszego zmniejszenia miana wirusa niż inna spośród analizowanych terapii.</b>					

\*wartość p w odniesieniu do grupy interwencji; ^ obliczenia własne Agencji na podstawie danych z publikacji

**Tabela 33. Opis metodyki i wyników badania Arshad 2020<sup>29</sup> - hydroksychlorochina**

Arshad 2020								
Treatment with hydroxychloroquine, azithromycin, and combination in patients hospitalized with COVID-19								
Metodyka	Populacja	Kontrola	Interwencja 1	Interwencja 2	Interwencja 3	Ograniczenia		
<p>Badanie obserwacyjne, retrospektywne, wielośrodkowe (prowadzone w 6 szpitalach w Michigan)</p> <p>Okres badania: 10.03-2.05.2020</p> <p>Źródłem danych była elektroniczna dokumentacja medyczna w Elektronicznym Systemie Informacyjnym</p> <p>Wytyczne kliniczne obejmowały wspomagającą terapię immunomodulatoryjną kortykosteroidami i tocilizumabem.</p>	<p>N=2541 pacjentów</p> <p>Pacjenci z potwierdzonym COVID-19 <u>Kryteria włączenia:</u> Pacjenci z COVID-19 (potwierdzonym testem RT-PCR), <math>\geq 18</math> r.ż., leczeni jako pacjenci hospitalizowani przez <math>\geq 48</math>h, chyba, że zmarli w ciągu 24h</p>	<p>N=409</p> <p>Brak leczenia HCQ bądź AZM</p>	<p>Ni1=1202</p> <p>HCQ* 1. dzień – 400 mg 2x1 2.-5. dzień – 200 mg 1x1</p>	<p>Ni2=147</p> <p>AZM - 1. dzień - 500 mg 1x1 2.-4. dzień - 250 mg 1x1</p>	<p>Ni3=783</p> <p>HCQ + AZM**</p>	<p>– Badanie retrospektywne, – Brak części danych z Elektronicznego Systemu Informacyjnego, np czasu trwania objawów przed hospitalizacją; – Pacjenci w ramach terapii wspomagającej byli leczeni także tocilizumabem i glikokortykosteroidami.</p>		
	Wiek, mediana (IQR)	64 (53-76)	71 (56–83)	64 (53–74)	64 (52–76)			62 (51–74)
	Mężczyźni, %	51,1	48,7	52,8	42,2			51,1
	Długość hospitalizacji, mediana (IQR)	6 dni (4-10)	4 dni(3–7)	6 dni (4–10)	4 dni (2–6)			8 dni (5–14)
	BMI $\geq 30$ , n (%)	1250 (52)	149 (38,9)	580 (52,4)	66 (46,2)			455 (60,1)
	Choroby współistniejące (%)	Przewlekłe choroby płuc	195 (47,7)	806 (67,1)	93 (63,3)			525 (67,0)
		Niedobory odporności	2 (0,5)	15 (1,2)	2 (1,4)			11 (1,4)
		Choroby sercowo - naczyniowe	45 (11,0)	100 (8,3)	10 (6,8)			67 (8,6)
		Przewlekłe choroby nerek	196 (47,9)	528 (43,9)	62 (42,2)			313 (40,0)
		POChP	58 (14,2)	144 (12,0)	24 (16,3)			99 (12,6)
		Astma	28 (6,8)	130 (10,8)	19 (12,9)			74 (9,5)
		Nadciśnienie	256 (62,6)	807 (67,1)	93 (63,3)			507 (64,8)
		Cukrzyca	130 (31,8)	484 (40,3)	45 (30,6)			296 (37,8)
	Inne terapie (%)	Tocilizumab	5 (1,2)	32 (2,7)	5 (3,4)			72 (9,2)
		GKS	146 (35,7)	948 (78,9)	57 (38,8)			582 (74,3)
Wyniki								
Punkt końcowy	Czas obserwacji	Brak leczenia	HCQ	AZM	HCQ + AZM	Parametr względny OR (95%CI)^	Parametr bezwzględny	
Śmiertelność wewnątrzszpitalna, n/N (%)	bd	108/409 (26,4)	162/1202 (13,5)	33/147 (22,4)	157/783 (20,1)	<b>HCQ vs kontrola:</b>	-	

Arshad 2020							
						0,43 (0,33; 0,57)	
						HCQ+AZM vs kontrola: 0,70 (0,53; 0,93)	-
						HCQ+AZM vs AZM: 0,81 (0,52; 1,26)	-
<p>W wieloczynnikowym modelu regresji Coxa dla śmiertelności, w którym punktem odniesienia była grupa nieprzyjmująca zarówno AZM, jak i HCQ, leczenie HCQ w monoterapii wiązało się ze zmniejszeniem ryzyka względnego dla śmiertelności o 66% (p&lt;0,001), a w przypadku stosowania hydroksychlorochiny + azytromycyny o 71% (p&lt;0,001). Krzywe przeżycia Kaplana-Meiera wykazały istotną poprawę przeżycia w grupie pacjentów otrzymujących HCQ w monoterapii oraz HCQ + AZM w porównaniu z grupami ich nieotrzymującymi i otrzymującymi samą AZM. Krzywe przeżycia sugerują, że zwiększona przeżywalność w grupie HCQ utrzymującą się do 28 dni od przyjęcia.</p> <p>Na podstawie techniki <i>propensity score matching</i> dopasowano 190 pacjentów przyjmujących HCQ ze 190 nieprzyjmującymi. Wynik regresji Coxa dla dwóch grup z dopasowaną skłonnością wskazuje, że leczenie hydroksychlorochiną spowodowało zmniejszenie ryzyka względnego śmiertelności o 51% (p = 0,009)</p> <p>Na podstawie modelu regresji Coxa, predyktorami zwiększonej śmiertelności były wiek &gt; 65 lat (HR=2,6 (95%CI: 1,9–3,3)), rasa biała (HR=1,7 (95%CI: 1,4–2,1)), przewlekła choroba nerek (HR=1,7 (95% CI: 1,4–2,1)), obniżona saturacja przy przyjęciu (HR=1,5 (95%CI: 1,1–2,1)) i użycie respiratora podczas przyjęcia do szpitala (HR=2,2 (95%CI: 1,4–3,3)).</p>							
<b>Leczenie hydroksychlorochiną bądź hydroksychlorochiną w skojarzeniu z azytromycyną było związane ze zmniejszeniem śmiertelności spowodowanej COVID-19.</b>							

GKS – glikokortykosteroidy; \* w ramach kwalifikowania do stosowania HCQ wykorzystywano algorytm oparty na elektrokardiogramie – QTc>500 ms uznawano za podwyższone ryzyko sercowe - HCQ była zarezerwowana dla pacjentów z ciężką chorobą z monitorowaniem teletreningowym i regularnymi kontrolami QTc. \*\* połączenie AZM i HCQ mogli stosować jedynie wybrani pacjenci z COVID-19 i minimalnymi czynnikami ryzyka sercowego; ^ obliczenia własne Agencji na podstawie danych z publikacji

Tabela 34. Opis metodyki i wyników badania Albani 2020<sup>30</sup> – hydroksychlorochina

Albani 2020								
Impact of Azithromycin and/or Hydroxychloroquine on Hospital Mortality in COVID-19								
Metodyka	Populacja		Kontrola	Interwencja 1	Interwencja 2	Interwencja 3	Ograniczenia	
<p>Jednoośrodkowe badanie retrospektywne</p> <p>Wskaźnik skłonności (<i>propensity score</i>) do danego leczenia oszacowano na podstawie wieloczynnikowego modelu regresji logistycznej obejmującego wiek, płeć, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, CRP, przyjęcie na OIOM i liczbę płytek krwi.</p>	<p>N=1403 pacjentów</p> <p>W momencie analizy wyniki były dostępne dla 1376 (98%) osób.</p> <p><b>Kryteria włączenia:</b> pacjenci przyjęci do szpitala między 20.02 a 10.05, z dodatnim wynikiem RT-PCR w kierunku SARS-CoV-2.</p>		<p>N= 605</p> <p>Brak terapii AZM i/lub HCQ</p>	N=211	N=421	N=166	<p>– Badanie retrospektywne;</p> <p>– Występują istotne różnice w charakterystyce wyjściowej u pacjentów w poszczególnych grupach;</p> <p>– Brak informacji dotyczących innych interwencji podawanych pacjentom w ramach badania.</p>	
					HCQ	AZM		HCQ + AZM
	Wiek (lata), mediana (IQR)		72 (60–81)	68 (59–74)	71 (59–79)	70 (62–75)		
	Mężczyźni (%)		64,0	73,5	62,6	72,3		
	Choroby współistniejące, n (%)		Cukrzyca 210 (34,7)	36 (17,1)	79 (18,8)	37 (22,3)		
	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (mm Hg)		Nadciśnienie 254 (204–299)	73 (34,6)	156 (37,1)	60 (36,1)		
<b>Wyniki</b>								
Punkt końcowy		Czas obserwacji	Brak leczenia HCQ/AZM	HCQ	AZM	HCQ+AZM	OR/IRR* (95%CI) (vs. brak leczenia) / p	Parametr bezwzględny
Śmiertelność wewnątrzszpitalna, n/N (%)	Analiza nieskorygowana	bd	172/605 (28,4)	60/211 (28,4)	69/421 (16,4)	53/166 (31,9)	<b>AZM: OR= 0,48 (0,35; 0,65)</b>	-
	Analiza skorygowana ( <i>propensity score</i> )						HCQ: OR= 0,98 (0,69; 1,38)	-
Przyjęcie na OIOM, n/N (%)	Analiza skorygowana ( <i>propensity score</i> )		46/605 (7,6)	73/21 (34,6)	20/421 (4,8)	48/166 (28,9)	AZM+HCQ: OR=1,15 (0,79; 1,66)	-
							<b>AZM: OR=0,60 (0,42; 0,85)</b>	-
Długość pobytu w szpitalu (dni), mediana (IQR)	Analiza skorygowana ( <i>propensity score</i> )		6 (4–9)	10 (6–16)	6 (4–10)	10 (7–18)	HCQ: OR=0,76 (0,53; 1,09)	-
							AZM+HCQ: OR=1,13 (0,77; 1,69)	-
		<b>AZM: OR=1,08 (0,57; 2,05)</b>					-	
							<b>HCQ: OR=1,10 (0,69; 1,76)</b>	-
							<b>AZM+HCQ: OR=1,82 (1,27; 2,61)</b>	-
							<b>AZM: IRR=1,17 (1,10; 1,25)</b>	-
							<b>HCQ: IRR=1,15 (1,06; 1,24)</b>	-
							<b>AZM+HCQ: IRR=1,34 (1,24; 1,45)</b>	-
<p><b>Wnioski autorów:</b> Wyniki badania wskazują na brak skuteczności płynącej ze stosowania HCQ w redukcji śmiertelności wewnątrzszpitalnej, liczbie pacjentów kierowanych na OIOM oraz długości hospitalizacji. Azytromycyna może być rozważana jako opcja terapeutyczna w leczeniu pacjentów z COVID-19 z racji potencjalnych korzyści w redukcji śmiertelności wewnątrzszpitalnej.</p>								

\* incidence rate ratio; ^ obliczenia własne Agencji na podstawie danych z publikacji

**Tabela 35. Opis metodyki i wyników badania Ayerbe 2020 - hydroksychlorochina**

Ayerbe 2020					
The association between treatment with heparin and survival in patients with Covid-19					
Metodyka	Populacja	Interwencja	Kontrola	Ograniczenia	
Badanie obserwacyjne retrospektywne, wieloośrodkowe  01.03.2020 - 20.04.2020	N=2 075  Pacjenci z COVID-19 potwierdzonym testem PCR.	Ni=1 857 HCQ Brak danych na temat dawkowania	Nk=162 Brak HCQ	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Badanie zaprojektowane na ocenę skuteczności heparyn w COVID-19;</li> <li>- Brak informacji o schematach dawkowania i czasie leczenia terapii;</li> <li>- Brak szczegółowej charakterystyki populacji;</li> <li>- Brak kryteriów włączenia/wykluczenia;</li> <li>- Brak analizy statystycznej dla porównania skuteczności HCQ pomiędzy analizowanymi grupami</li> </ul>	
	Wiek, średnia w latach (SD)	67,11	73,37		
	Kobiety, %	38	48		
Wyniki					
	Czas obserwacji (dni)	Interwencja	Kontrola	Parametr względny OR (95% CI)	Parametr bezwzględny
Zgon, n/N (%)	Mediana 8 dni (IQR: 5-12)	237/1857 (12,76)	49/162 (30,25)	<b>^0,34 (0,24; 0,48)</b>	-

^obliczenia własne Agencji

**Tabela 36. Opis metodyki i wyników badania Singh 2020<sup>31</sup> - hydroksychlorochina + azytromycyna**

Singh 2020					
Outcomes of Hydroxychloroquine Treatment Among Hospitalized COVID-19 Patients in the United States- Real-World Evidence From a Federated Electronic Medical Record Network					
Metodyka	Populacja	Interwencja	Kontrola	Ograniczenia	
Analiza retrospektywnych danych obserwacyjnych, Wieloośrodkowe  20.01.2020 - 1.05.2020  Korzystano z TriNetX (Cambridge, MA, USA), globalnej sieci badań nad zdrowiem	N=3372 – spośród pacjentów poddano analizie 710 pacjentów przyjmujących HCQ+AZM w ramach dopasowanej analizy niwelującej różnice między grupami m.in. pod względem: wieku, płci, czy chorób towarzyszących  Pacjenci z COVID-19 powyżej 18 roku życia.	Ni=1125 , z czego 701 pacjentów przyjmowało HCQ+AZM	Nk=2247 (z czego 701 pacjentów dopasowano do ramienia HCQ+AZM) SoC	– Brak informacji o przyjmowaniu innych leków zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej. Z badania zostali wykluczeni jednak pacjenci, którzy stosowali inne leki w ramach terapii przeciwko COVID-19; – Publikacja typu pre-print	
	Nadciśnienie	62,75%	60,33%		
	Średnia wieku (SD)	62,17±16,81	62,55±17,62		
	Mężczyźni	53,95%	54,94%		
Wyniki					
Punkt końcowy	Czas terapii (dni)	Interwencja	Kontrola	Parametr względny RR/OR (95% CI)	Parametr bezwzględny – RD (95% CI)
Śmiertelność, n/N (%)	30	86/701 (12,27)	72/701 (10,27)	RR=1,19 (0,89; 1,60)* / OR=1,22 (0,88; 1,70)^	- 2,00% (-1,31%; 5,30%)
Mechaniczna wentylacja, n/N (%)		40/701 (5,71)	41/701 (5,85)	RR= 0,97 (0,64;1,49)* / OR=0,97 (0,62; 1,53)^	-0,14% (-2,58%; 2,30%)
<b>Wnioski: Wyniki nie wskazują na różnice istotnie statystycznie między badanymi grupami w kontekście śmiertelności pacjentów czy wdrożenia mechanicznej wentylacji. Dodatkowo po grupy pacjentów przyjmujących HCQ z AZM i porównaniu ich wyników do grupy kontrolnej, również nie odnotowano różnic istotnych statystycznie.</b>					

\* dane pochodzące z publikacji; ^ obliczenia własne Agencji

RD – różnica ryzyk (ang. *risk difference*)

Tabela 37. Opis metodyki i wyników badania Rosenberg 2020<sup>32</sup> – hydroksychlorochina, azytromycyna

Rosenberg 2020							
Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State							
Metodyka	Populacja	HCQ+AZM	HCQ	AZM	Kontrola	Ograniczenia	
Retrospektywne badanie wielośrodkowe  Pacjenci rejestrowani w Nowym Yorku między 15 a 28 marca 2020 do 24 kwietnia	N=1 438 Mężczyźni: 59,7 % Mediana wieku=63 lata Hospitalizowani pacjenci z potwierdzonym laboratoryjnie COVID-19	N=735 HCQ p.o. 200-600 mg 1x1 lub 1x2 /doba AZM – p.o./i.v. 200-500 mg 1x1 lub 1x2/doba	N=271 HCQ p.o. 200-600 mg 1x1 lub 1x2 /doba	N=211 AZM – p.o./i.v. 200-500 mg 1x1 lub 1x2/doba	SoC (brak HCQ i AZM) N=221 (najczęściej m.in. lizinopril i ASA)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Szybkie przejście pacjentów na OIOM i mechaniczną wentylację najczęściej wiązało się z podaniem HCQ i AZM, co sprawia, że wyniki nie są miarodajne pod kątem oceny skuteczności;</li> <li>– informacje o dawkowaniu są skumulowane w sposób uniemożliwiający identyfikację całkowitą dzienną dawkę u poszczególnych pacjentów;</li> <li>– Odnotowywano jedynie zgony w szpitalu, nie monitorowano przeżycia pacjentów wypisanych ze szpitala;</li> <li>– Zdarzenia/działania niepożądane raportowano w trakcie całego okresu hospitalizacji bez uwzględnienia czy było to przed czy po rozpoczęciu terapii;</li> <li>– Przekierowanie pacjenta z jednego szpitala do drugiego, mogło nie zostać odnotowane.</li> </ul>	
	Wiek powyżej 65 lat (%)	43,8	50,6	46,5	46,2		
	Cukrzyca (%)	36,6	41,7	27,5	29,0		
	Nadciśnienie (%)	58,0	59,8	50,7	54,8		
	Demencja (%)	4,8	7,0	7,6	10,4		
	Jakakolwiek przewlekła choroba płuc (%)	17,6	25,1	18,0	10,9		
	Jakakolwiek choroba sercowo-naczyniową (%)	29,1	36,5	25,6	32,1		
	Otyłość - BMI ≥30 (%)	46,6	41,5	39,3	30,0		
Nieprawidłowe wyniki obrazowania klatki piersiowej (%) <sup>^</sup>	95,0	88,6	82,0	55,2			
Wyniki							
Punkt końcowy	Okres obserwacji	HCQ+AZM	HCQ	AZM	Kontrola	Parametr względny (CI 95%)	Parametr bezwzględny (CI 95%)
Zgony (%)	bd	189/735 (25,7)	54/271 (19,9)	21/211 (10,0)	28/221 (12,7)	HCQ+AZM vs kontrola: HR=1,35 (0,76; 2,40)	-
						HCQ vs kontrola: HR= 1,08 (0,63; 1,85)	
						HCQ vs AZM: HR=1,92 (0,99; 3,74)	
Zatrzymanie akcji serca (%)		114/735 (15,5)	37/271 (13,7)	13/211 (6,2)	15/221 (6,8)	HCQ+AZM vs kontrola: OR=2,13 (1,12; 4,05) <sup>#</sup>	-
						HCQ vs kontrola: OR=1,91 (0,96; 3,81)	-
						HCQ vs AZM: OR=2,97 (1,56; 5,64)	-
Nieprawidłowy wynik ECG (definiowany jako arytmia lub wydłużenie odcinka QT) (%)	199/735 (27,1)	74/271 (27,3)	34/211 (16,1)	31/221 (14,0)	HCQ+AZM vs kontrola: OR= 1,55 (0,89; 2,67)	-	
					HCQ vs kontrola: OR= 1,50 (0,88; 2,58)	-	
					HCQ vs AZM:	-	

Rosenberg 2020							
						OR= 1,58 (0,77; 3,24)	
Zatrzymanie akcji serca w populacji która nie wymagała wentylacji mechanicznej (%)		-	-	-	-	<b>HCQ vs AZM: OR=3,01 (1,07; 8,51)<sup>##</sup></b>	-
						HCQ vs kontrola: OR=2,63 (0,83, 8,31)	-
						HCQ+AZM vs kontrola: OR=2,24 (0,86, 5,82)	-
Długość hospitalizacji wśród wypisanych pacjentów		6 (4-10)	6 (5-11)	3 (2-5)	3 (2-6)	-	-
<b>Wnioski autorów: Leczenie HCQ+AZM lub HCQ i AZM osobno, w porównaniu do leczenia bez zastosowania HCQ lub AZM nie wykazało istotnych statystycznie różnic w ramach śmiertelności. Interpretacja wyników jest ograniczona ze względu na obserwacyjny charakter badania.</b>							

\* Wynik skorygowany do płci, kategorii wiekowej (<65 vs 65 lat), cukrzycy, dowolne przewlekła choroba płuc, choroba sercowo-naczyniowa, nieprawidłowe obrazowanie klatki piersiowej, częstość oddychania > 22 / min, nasycenie O<sub>2</sub> <90%, podwyższone stężenie kreatyniny i AST>40U/L jako ustalone efekty i powtarzane pomiary dla szpitala; # Wynik dla HCQ+AZM vs ND; ## wyniki dla HCQ vs AZM, istotny statystycznie, brak wyników dla poszczególnych grup; ^definiowane jako nieprawidłowe wyniki zdjęć rentgenowskich, rezonansu magnetycznego i/lub tomografii komputerowej w jakimkolwiek punkcie czasowym w trakcie hospitalizacji ; ^ obliczenia własne Agencji na podstawie danych surowych z publikacji



**Tabela 38. Opis metodyki i wyników badania Grimaldi 2020<sup>33</sup> - hydroksychlorochina**

Grimaldi 2020							
Characteristics and outcomes of Acute Respiratory Distress Syndrome related to COVID-19 in Belgian and French Intensive Care Units according to antiviral strategies. The COVADIS multicenter observational study.							
Metodyka	Populacja		Interwencja	Kontrola	Ograniczenia		
Obserwacyjne, wielośrodkowe, prospektywne badanie kohortowe  Włączenie pacjentów: 10.03.2020-12.04.2020	N = 376 Pacjenci ze zdiagnozowanym COVID-19 i ARDS w stanie umiarkowanym lub ciężkim przyjęci na OIT Kryteria włączenia: wiek powyżej 18 r.ż., umiarkowany bądź ciężki ARDS (zgodnie z definicją berlińską – (PaO2/FiO2 <200mmHg przy PEEP ≥5mmHg przy wentylacji inwazyjnej), pozytywny wynik w RT-PCR w kierunku zakażenia SARS-CoV-2, bez względu na miejsce pobrania próbki Kryteria wykluczenia: zatrzymanie akcji serca przed przyjęciem na OIT, ECMO w ciągu pierwszych 24h przebywania na OIT, POChP klasy 3 lub 4 zgodnie z wytycznymi GOLD lub tlenoterapia w domu.		N = 197  HCQ	N = 80 Brak leczenia przeciwwirusowego, podawana jedynie terapia standardowa (SoC)	– Nie zareportowano części danych wyjściowych, np. stopnia nasilenia choroby, stosowanie inhibitorów ACE; – Niektórzy pacjenci zostali włączeni do innych badań klinicznych; – Brak szczegółowych danych na temat dawkowania leków; – Publikacja typu pre-print		
	Wiek, średnia (SD)		64 (10)	63 (11)			
	Mężczyźni, %		150 (76)	59 (74)			
	BMI ≥30, średnia (SD)		30 (5)	30 (5)			
	Nadciśnienie		116 (59)	50 (63)			
	Inne terapie (%)	Makrolidy	Ogółem	142 (72)	33 (41)		
Azytromycyna			98 (69)	5 (15)			
Glikokortykosteroidy		45 (23)	10 (16)				
Inhibitory IL6		8 (4)	1 (1)				
Wyniki							
Punkt końcowy		Czas obserwacji (dni)	HCQ	SoC	Parametr względny OR (95%CI)	Parametr bezwzględny	
Liczba dni bez respiratora (VFD) <sup>1</sup>		28	0 (0-12)	7 (0-15)	bd	-	
Przeżycie w dniu 28. n/N (%)			119/197 (60)	58/80 (73)	^1,73 (0,98; 1,05)	-	
Przeżycie w dniu 14. n/N (%)		14	140/197 (71)	65/80 (81)	^1,76 (0,93; 3,35)	-	
Tryb wentylacji, n/N (%)	Zgon		57/197 (29)	15/80 (19)	^1,77 (0,93; 3,35)	-	
	Tryb kontrolowany lub VV-ECMO		bd	63/197 (32)	24/80 (30)	^1,10 (0,62; 1,93)	-
	Wspomaganie ciśnieniem		38/197 (19)	14/80 (18)	^1,13 (0,57; 2,22)	-	
	Ekstubacja	38/197 (19)	27/80 (34)	<b>^0,47 (0,26; 0,84)</b>	-		
Ostre uszkodzenie nerek	Bez konieczności terapii nerkozastępczej	bd	65/197 (33)	32/80 (40)	^0,74 (0,43; 1,26)	-	
	Konieczna terapia nerkozastępcza		37/197 (19)	13/80 (16)	^1,19 (0,60; 2,38)	-	
<b>Wniosek autorów: Nie zaobserwowano korzyści z leczenia pacjentów żadnym z leków przeciwwirusowych, tj. hydroksychlorochiną, lopinawirem/rytonawirem bądź innymi terapiami.</b>							

ARDS - Zespół ostrej niewydolności oddechowej; PEEP - dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych w czasie końcowej fazy wydechu (ang. positive end-expiratory pressure); SoC – terapia standardowa; VFD - Liczba dni bez respiratora (ang. ventilator free days); <sup>1</sup> VFD = 0, jeśli pacjent zmarł w ciągu 28 dni od wentylacji mechanicznej lub jeśli pacjent był wentylowany przez >28 dni; VFD = 28-x, jeśli pomyślnie zakończono wentylację mechaniczną w ciągu x dni po rozpoczęciu; Zmienna została poddana dychotomizacji u pacjentów nadal wentylowanych lub zmarłych w 28. dniu w porównaniu z pacjentami ekstubowanymi i żyjącymi w 28. dniu (VFD = lub > 0); ^ obliczenia własne Agencji na podstawie danych z publikacji

**Tabela 39. Opis metodyki i wyników badania Roomi 2020 - hydroksychlorochina**

Roomi 2020					
Efficacy of Hydroxychloroquine and Tocilizumab in Patients With COVID-19: Single-Center Retrospective Chart Review					
Metodyka	Populacja	Interwencja	Kontrola	Ograniczenia	
Badanie obserwacyjne z retrospektywną grupą kontrolną  Okres włączania pacjentów: 1.03-30.05.2020  Kraj: USA	N=176	Ni=144	Nk=32	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Retrospektywna grupa kontrolna;</li> <li>– Brak możliwości oceny wpływu czynników zakłócających na wyniki badania;</li> <li>– Wskaźnik śmiertelności w badaniu może nie odzwierciedlać rzeczywistej śmiertelności z powodu COVID-19;</li> <li>– Nie oceniano wpływu chorób współistniejących na śmiertelność z powodu COVID-19;</li> <li>– Brak oceny bezpieczeństwa terapii;</li> <li>– Brak mocy statystycznej badania do wykazania istotnych statystycznie różnic</li> </ul>	
	Pacjenci z potwierdzonym (w RT-PCR) SARS-CoV-2, hospitalizowani, wiek ≥18 lat	HCQ	Brak HCQ (SoC)		
	Wiek (lata), średnia	63,75	65,87		
	Mężczyźni, n (%)	16 (19,5)	66 (80,5)		
	Kobiety, n (%)	10 (11,80)	75 (88,2)		
	Cukrzyca, n (%)	10 (16,9)	49 (83,1)		
	Nadciśnienie, n (%)	14 (13,1)	93 (86,9)		
	Choroba niedokrwienna serca, n (%)	2 (6,9)	27 (93,1)		
	Przewlekła choroba nerek, n (%)	4 (12,9)	27 (87,1)		
POChP, n (%)	2 (8,3)	2 (917)			
Leczenie sterydami, n (%)	3 (10,3)	26 (89,7)			
Wyniki					
Punkt końcowy	Czas obserwacji (dni)	Interwencja	Kontrola	Parametr względny (95% CI) / p	Parametr bezwzględny
Inwazyjna wentylacja mechaniczna, n	bd	37	22	aOR=1,2 (0,46; 3,2), p=0,68	-
Śmiertelność, n		13	6	aOR=1,6 (0,33; 7,9), p=0,54	-
Leczenie w OIOM, n		33	25	aOR=0,9 (0,35; 2,3), p=0,84	-
Wypis ze szpitala, n		35	41	aOR=1,15 (0,48; 2,7), p=0,74	-
Dializowanie, n		5	9	aOR=0,34 (0,06; 1,7), p=0,19	-
<b>W porównaniu z grupą otrzymującą opiekę standardową terapia hydroksychlorochiną nie była związana z istotną poprawą w odniesieniu do śmiertelności, konieczności wentylacji mechanicznej, leczenia a w ramach OIOM, niewydolności nerek wymagającej dializowania ani wypisu ze szpitala.</b>					

aOR (ang. *adjusted odds ratio*); OIOM – oddział intensywnej opieki medycznej; bd – brak danych

**Tabela 40. Opis metodyki i wyników badania Rivera 2020<sup>34</sup> – hydroksychlorochina**

Rivera 2020						
Utilization of COVID-19 treatments and clinical outcomes among patients with cancer: A COVID-19 and Cancer Consortium (CCC19) cohort study						
Metodyka	Populacja	Interwencja	Kontrola	Ograniczenia		
<p>Badanie obserwacyjne, analiza danych z rejestru</p> <p>Czas trwania badania: 17.03-26.06.2020</p> <p>Przeprowadzono regresję logistyczną z wieloma zmiennymi (np. choroby współistniejące, stan raka, wyjściowe nasilenie COVID-19)</p>	<p>N=2 186</p> <p>Dorośli pacjenci z potwierdzonym zakażeniem SARS-CoV-2 oraz inwazyjnym nowotworem</p> <p>Charakterystyka pacjentów przyjmujących HCQ: Wiek (IQR): 70 (61-79) Mężczyźni: 55%</p> <p>Choroby współistniejące: otyłość – 34%; cukrzyca – 39%; nadciśnienie tętnicze – 70%; choroby płuc – 27%; choroby układu krążenia – 37%; choroby nerek – 25%.</p> <p>Wyjściowe nasilenie COVID-19: łagodne u 60 (11%), umiarkowane u 357 (66%) i ciężkie u 122 (23%) pacjentów.</p>	<p>Hydroksychlorochina N=538 (z czego 203 pacjentów przyjmowało HCQ + AZM, 179 - HCQ w monoterapii, 24 - HCQ + AZM + GKS w wysokich dawkach, 18 -HCQ + TOC, a 18 - HCQ+AZM+TOC)</p> <p>1. w monoterapii: N<sub>1</sub> – 179; N<sub>2</sub> – 179; N<sub>3</sub> – 151; N<sub>4</sub> – 69</p> <p>2. HCQ+inne leki N<sub>1</sub> – 359; N<sub>2</sub> – 359 N<sub>3</sub> – 265; N<sub>4</sub> – 150</p>	<p>Brak leczenia hydroksychlorochiną</p> <p>A: pozytywna kontrola* – N<sub>1</sub> – 240; N<sub>2</sub> – 327; N<sub>3</sub> – 261; N<sub>4</sub> – 117</p> <p>B: negatywna kontrola** - N<sub>1</sub> – 544; N<sub>2</sub> – 1321; N<sub>3</sub> – 1236; N<sub>4</sub> – 510</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Brak informacji o szczegółowych schematach dawkowania leczenia;</li> <li>– Brak randomizacji, możliwość popełnienia błędu selekcji związanym z brakiem dostępu do terapii;</li> <li>– Brak danych w zakresie liczby zdarzeń w porównywanych grupach;</li> </ul>		
Wyniki						
Punkt końcowy		Okres obserwacji (dni)	Interwencja	Kontrola	Parametr względny - adjusted aOR (95% CI)	Parametr bez-względny (95% CI)
Śmiertelność 30-dniowa z dowolnej przyczyny	<i>Propensity score matching</i>	Mediana 30 (IQR: 10,5-42)	HCQ	kontrola pozytywna	1,03 (0,62; 1,73)	-
			HCQ + inne leki	kontrola pozytywna	<b>1,99 (1,29; 3,08)</b>	-
			HCQ	kontrola negatywna	1,11 (0,71; 1,74)	-
			HCQ + inne leki	kontrola negatywna	<b>2,15 (1,51; 3,06)</b>	-
	<i>Unmatched</i>		HCQ	kontrola pozytywna	0,98 (0,59; 1,62)	-
			HCQ + inne leki	kontrola pozytywna	<b>1,93 (1,27; 2,94)</b>	-
			HCQ	kontrola negatywna	1,27 (0,80; 1,99)	-
			HCQ + inne leki	kontrola negatywna	<b>2,50 (1,74; 3,59)</b>	-
	<i>Unmatched – z wyłączeniem ciężkich przypadków</i>		HCQ	kontrola pozytywna	1,01 (0,55; 1,85)	-
			HCQ + inne leki	kontrola pozytywna	<b>2,58 (1,53; 4,33)</b>	-
			HCQ	kontrola negatywna	1,52 (0,90; 2,57)	-
			HCQ + inne leki	kontrola negatywna	<b>3,86 (2,50; 5,98)</b>	-
	<i>Unmatched – pacjenci z czynnym nowotworem</i>		HCQ	kontrola pozytywna	1,05 (0,47; 2,35)	-
			HCQ + inne leki	kontrola pozytywna	<b>2,44 (1,27; 4,69)</b>	-
HCQ		kontrola negatywna	1,25 (0,61; 2,57)	-		
HCQ + inne leki		kontrola negatywna	<b>2,91 (1,69; 4,99)</b>	-		

Rivera 2020

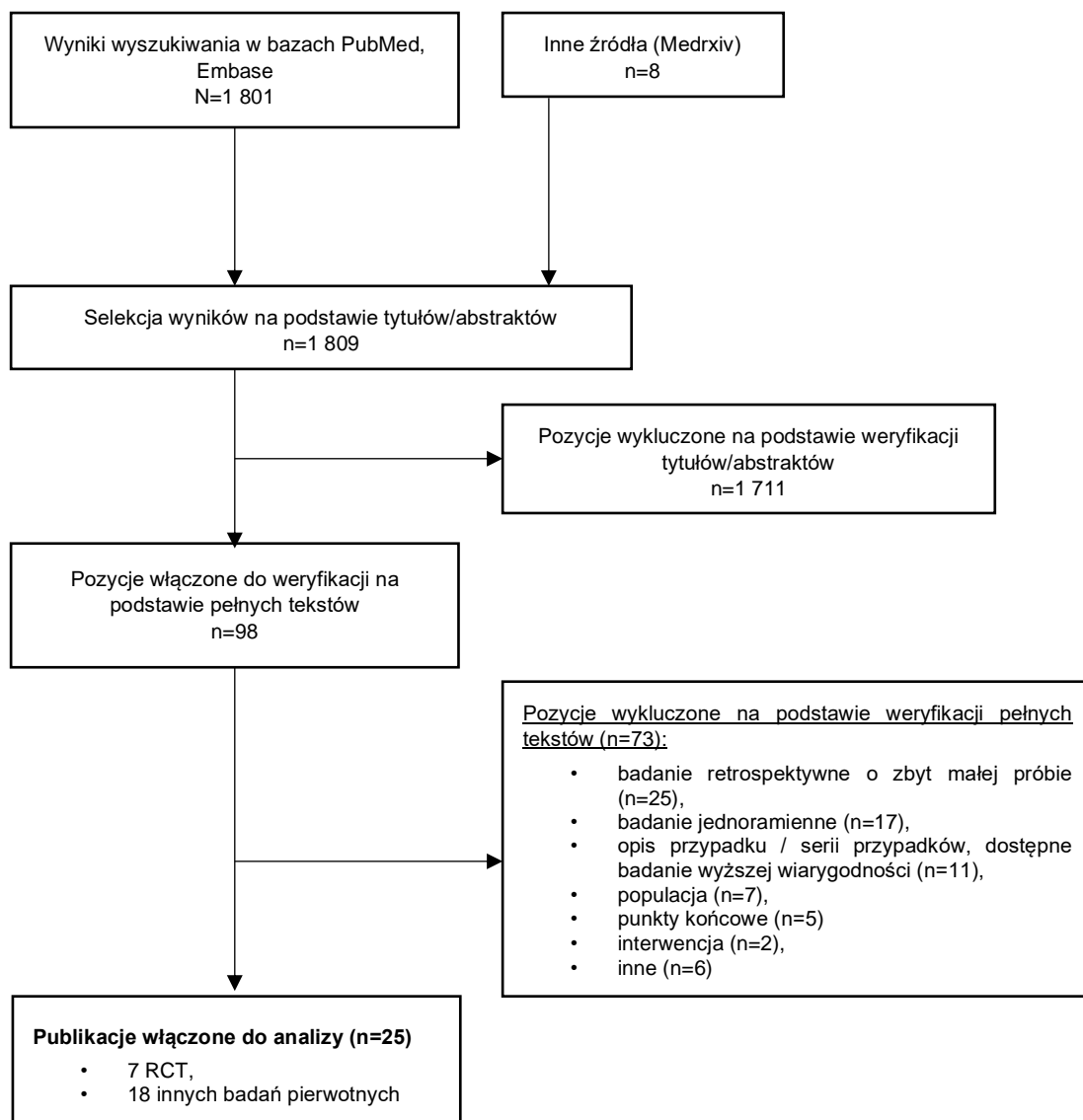
**Wyniki analizy wskazują, że pacjenci otrzymujący HCQ w połączeniu z jakąkolwiek inną terapią wykazywali statystycznie istotne zwiększenie ryzyka 30-dniowej śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny w porównaniu z kontrolą pozytywną oraz negatywną, bez względu na rodzaj analizy, podobnie w przypadku pacjentów z czynnym nowotworem oraz pacjentów w stanie innym niż ciężki. Hydroksychlorochina stosowana w monoterapii nie wiąże się ze zwiększeniem ryzyka 30-dniowej śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny w żadnej z analiz.**

aOR – adjusted odds ratio, \*kontrola pozytywna definiowana jest jako pacjenci otrzymujący którykolwiek z określonych rodzajów leczenia przy braku interesującego leku \*\* kontrola negatywna definiowana jest jako pacjenci nieotrzymujący żadnej z określonych terapii (w tym pacjenci nieleczeni); N<sub>1</sub> – Propensity score matching; N<sub>2</sub> – unmatched analysis; N<sub>3</sub> – Unmatched – z wyłączeniem ciężkich przypadków; N<sub>4</sub> – *Unmatched* – pacjenci z czynnym nowotworem

**Tabela 41. Strategie wyszukiwania w PubMed i Embase (data wyszukiwania 10.09.2020 r.)**

PubMed (10.09.2020 r.)	Wyniki
(("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 SARS2 OR "SARS 2" OR SARS-2 OR 2019-nCoV OR "2019 nCoV" OR "nCoV 2019" OR "nCoV-2019" 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 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) ) AND (hydroxychloroquin* OR chloroquin*) AND ("2020/04/22"[Date - Entry] : "2020/09/10"[Date - Entry]))	1278
Embase (10.09.2020 r.)	
(hydroxychloroquine or chloroquine).ab,ti,kw. and ("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 SARS2 or "SARS 2" or SARS-2 or 2019-nCoV or "2019 nCoV" or "nCoV 2019" or "nCoV-2019" 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 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).ti,ab,kw. limit 1 to dd=20200422-20200910 [April, 22nd, 2020 to September 10th, 2020	523

**Rysunek 3. Diagram opisujący proces selekcji publikacji do przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA (wyszukiwanie w dn. 10.09.2020 r.)**



**Tabela 42. Badania pierwotne i wtórne włączone do przeglądu Agencji**

L.p.	Badanie	Tytuł
<b>Włączone badania pierwotne</b>		
1.	<b>Abd-Elsalam 2020</b>	Hydroxychloroquine in the Treatment of COVID-19: A Multicenter Randomized Controlled Study
2.	<b>Albani 2020</b>	Impact of Azithromycin and/or Hydroxychloroquine on Hospital Mortality in COVID-19
3.	<b>Arshad 2020</b>	Treatment with hydroxychloroquine, azithromycin, and combination in patients hospitalized with COVID-19
4.	<b>Ayerbe 2020</b>	The association between treatment with heparin and survival in patients with Covid-19
5.	<b>Borba 2020</b>	Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection
6.	<b>Catteau 2002</b>	Low-dose hydroxychloroquine therapy and mortality in hospitalized patients with COVID-19: a nationwide observational study of 8075 participants
7.	<b>Cavalcanti 2020</b>	Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19
8.	<b>Chen J 2020</b>	A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with moderate COVID-19
9.	<b>Chen L 2020</b>	Efficacy and safety of chloroquine or hydroxychloroquine in moderate type of COVID-19: a prospective open-label randomized controlled study
10.	<b>Chen Z 2020</b>	Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial

L.p.	Badanie	Tytuł
11.	<b>CORIST 2020</b>	Use of hydroxychloroquine in hospitalised COVID-19 patients is associated with reduced mortality: Findings from the observational multicentre Italian CORIST study
12.	<b>Fried 2020</b>	Patient Characteristics and Outcomes of 11,721 Patients with COVID19 Hospitalized Across the United States
13.	<b>Gautret 2020a</b>	Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial
14.	<b>Gautret 2020b</b>	Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: A pilot observational study
15.	<b>Geleris 2020</b>	Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19
16.	<b>Grimaldi 2020</b>	Characteristics and outcomes of Acute Respiratory Distress Syndrome related to COVID-19 in Belgian and French Intensive Care Units according to antiviral strategies. The COVADIS multicenter observational study.
17.	<b>Horby 2020</b>	Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with COVID-19: Preliminary results from a multi-centre, randomized, controlled trial.
18.	<b>Huang 2020a</b>	Treating COVID-19 with Chloroquine
19.	<b>Huang 2020b</b>	Preliminary evidence from a multicenter prospective observational study of the safety and efficacy of chloroquine for the treatment of COVID-19
20.	<b>Ip 2020</b>	Hydroxychloroquine and Tocilizumab Therapy in COVID-19 Patients – An Observational Study
21.	<b>Lagier 2020</b>	Outcomes of 3,737 COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine/azithromycin and other regimens in Marseille, France: A retrospective analysis
22.	<b>Magagnoli 2020</b>	Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with Covid-19
23.	<b>Mahevas 2020</b>	Clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients with covid-19 pneumonia who require oxygen: observational comparative study using routine care data
24.	<b>Membrillo 2020</b>	Early Hydroxychloroquine Is Associated with an Increase of Survival in COVID-19 Patients: An Observational Study
25.	<b>Mitja 2020</b>	Hydroxychloroquine for Early Treatment of Adults with Mild Covid-19: A Randomized-Controlled Trial
26.	<b>Rivera 2020</b>	Utilization of COVID-19 treatments and clinical outcomes among patients with cancer: A COVID-19 and Cancer Consortium (CCC19) cohort study
27.	<b>Roomi 2020</b>	Efficacy of Hydroxychloroquine and Tocilizumab in Patients With COVID-19: Single-Center Retrospective Chart Review
28.	<b>Rosenberg 2020</b>	Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in NewYork State
29.	<b>Sbidian 2020</b>	Hydroxychloroquine with or without azithromycin and in-hospital mortality or discharge in patients hospitalized for COVID-19 infection: a cohort study of 4,642 in-patients in France
30.	<b>Skipper 2020</b>	Hydroxychloroquine in Nonhospitalized Adults With Early COVID-19: A Randomized Trial
31.	<b>Singh 2020</b>	Outcomes of Hydroxychloroquine Treatment Among Hospitalized COVID-19 Patients in the United States- Real-World Evidence From a Federated Electronic Medical Record Network
32.	<b>Tang 2020</b>	Hydroxychloroquine in patients mainly with mild to moderate COVID-19: an open-label, randomized, controlled trial
<b>Włączone badania wtórne</b>		
33.	<b>Tleyjeh 2020</b>	The Cardiac Toxicity of Chloroquine or Hydroxychloroquine in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-regression Analysis
34.	<b>Thibault 2020</b>	Hydroxychloroquine and mortality risk of patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of human comparative studies
35.	<b>Shamshirian 2020</b>	The Role of Hydroxychloroquine in the Age of COVID-19: A Periodic Systematic Review and Meta-Analysis
36.	<b>Siemieniuk 2020</b>	Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis
37.	<b>Fiolet 2020</b>	Effect of hydroxychloroquine with or without azithromycin on the mortality of coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients: a systematic review and meta-analysis
38.	<b>Pathak 2020</b>	No benefit of hydroxychloroquine in COVID-19: Results of Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials
39.	<b>Chivese 2020</b>	A meta-review of systematic reviews and an updated metaanalysis on the efficacy of chloroquine and hydroxychloroquine in treating COVID19 infection

**Tabela 43. Badania pierwotne i wtórne wykluczone na etapie analizy pełnych tekstów**

Autor, rok	Tytuł publikacji	Przyczyna wykluczenia
<b>Wykluczone badania pierwotne</b>		
<b>Abdelmaseih 2020</b>	Serious Adverse Events Associated With Hydroxychloroquine Amidst COVID-19 Pandemic: Case Series and Literature Review	opis przypadku

Autor, rok	Tytuł publikacji	Przyczyna wykluczenia
<b>Wykluczone badania pierwotne</b>		
<b>Afsin 2020</b>	Effects of Short-Term Hydroxychloroquine Plus Moxifloxacin Therapy on Corrected QT Interval and Tp-e Interval in Patients With COVID-19	wielkość populacji
<b>Ahmad 2020</b>	Doxycycline and Hydroxychloroquine as Treatment for High-Risk COVID-19 Patients: Experience from Case Series of 54 Patients in Long-Term Care Facilities	opis serii przypadków
<b>Akram 2020</b>	Pakistan Randomized and Observational Trial to Evaluate Coronavirus Treatment (PROTECT) of Hydroxychloroquine, Oseltamivir and Azithromycin to treat newly diagnosed patients with COVID-19 infection who have no comorbidities like diabetes mellitus: A structured summary of a study protocol for a randomized controlled trial	protokół badania
<b>Aversa 2020</b>	COVID-19 in lung transplant recipients: A single center case series from New York City	wielkość populacji
<b>Bakhshaliyev 2020</b>	The effect of 5-day course of hydroxychloroquine and azithromycin combination on QT interval in non-ICU COVID19(+) patients	badanie jednoramienne
<b>Barbosa 2020</b>	Clinical Outcomes of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with COVID-19: A Quasi-Randomized Comparative Study	wielkość populacji
<b>Bessiere 2020</b>	Assessment of QT Intervals in a Case Series of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection Treated With Hydroxychloroquine Alone or in Combination With Azithromycin in an Intensive Care Unit	wielkość populacji
<b>Bhattacharya 2020</b>	Pre exposure Hydroxychloroquine use is associated with reduced COVID19 risk in healthcare workers	populacja, profilaktyka
<b>Bhattacharyya 2020b</b>	Chemoprophylaxis of COVID-19 with hydroxychloroquine: A study of health care workers attitude, adherence to regime and side effects	populacja, profilaktyka
<b>Bo Yu 2020</b>	Hydroxychloroquine application is associated with a decreased mortality in critically ill patients with COVID-19	wielkość populacji
<b>Bruggemann 2020</b>	Chloroquine for treatment of COVID-19 - a pig in a poke?	sposób analizy wyników
<b>Bun 2020</b>	QT interval prolongation under hydroxychloroquine/ azithromycin association for inpatients with SARS-CoV-2 lower respiratory tract infection	wielkość populacji
<b>Capriani 2020</b>	Arrhythmic profile and 24-hour QT interval variability in COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine and azithromycin	wielkość populacji
<b>Chamieh 2020</b>	Viral Dynamics Matter in COVID-19 Pneumonia: the success of early treatment with hydroxychloroquine and azithromycin in Lebanon.	wielkość populacji
<b>Chatterjee 2020</b>	Healthcare workers & SARS-CoV-2 infection in India: A case-control investigation in the time of COVID-19	populacja, profilaktyka
<b>Chen J. 2020</b>	A Pilot Study of Hydroxychloroquine in Treatment of Patients With Moderate COVID-19	dostępny tylko abstrakt
<b>Cheng-Pin Chen</b>	A Multicenter, randomized, open-label, controlled trial to evaluate the efficacy and tolerability of hydroxychloroquine and a retrospective study in adult patients with mild to moderate Coronavirus disease 2019 (COVID-19)	punkty końcowe
<b>Chorin 2020</b>	QT Interval Prolongation and Torsade De Pointes in Patients with COVID-19 treated with Hydroxychloroquine/Azithromycin.	badanie jednoramienne
<b>Davoodi 2020</b>	Febuxostat therapy in outpatients with suspected COVID-19: A clinical trial	punkty końcowe
<b>Dirim 2020</b>	Hydroxychloroquine-Associated Hypoglycemia in Hemodialysis Patients With COVID-19	opis serii przypadków
<b>Dubernet 2020</b>	A comprehensive strategy for the early treatment of COVID-19 with azithromycin/hydroxychloroquine and/or corticosteroids: results of a retrospective observational study in the French overseas department of Reunion Island.	wielkość populacji
<b>Faico-Filho 2020</b>	Effect of hydroxychloroquine on SARS-CoV-2 viral load in patients with COVID-19	punkty końcowe
<b>Gaur 2020</b>	Clinico-radiological Presentation of COVID-19 Patients at a Tertiary Care Center at Bhilwara Rajasthan, India	opis przypadku
<b>Giaime 2020</b>	Hydroxychloroquine and azithromycin tolerance in haemodialysis patients during COVID-19 infection	wielkość populacji
<b>Hooks 2020</b>	Effects of hydroxychloroquine treatment on QT interval	badanie jednoramienne
<b>Hsia 2020</b>	QT prolongation in a diverse, urban population of COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine, chloroquine, or azithromycin	badanie jednoramienne
<b>Iwasaka 2020</b>	Clinical improvement in a patient with severe coronavirus disease 2019 after administration of hydroxychloroquine and continuous hemodiafiltration with nafamostat mesylate	opis przypadku
<b>Kalligeros 2020</b>	Hydroxychloroquine use in Hospitalized Patients with COVID-19: An observational matched cohort study	wielkość populacji
<b>Karolyi 2020</b>	Hydroxychloroquine versus lopinavir/ritonavir in severe COVID-19 patients : Results from a real-life patient cohort	wielkość populacji
<b>Kelly 2020</b>	Clinical outcomes and adverse events in patients hospitalised with COVID-19, treated with off-label hydroxychloroquine and azithromycin	wielkość populacji
<b>Komissarov 2020</b>	Hydroxychloroquine has no effect on SARS-CoV-2 load in nasopharynx of patients with mild form of COVID-19	punkty końcowe
<b>Kuate 2020</b>	Electrocardiographic safety of daily Hydroxychloroquine 400mg plus Azithromycin 250mg as an ambulatory treatment for COVID-19 patients in Cameroon.	wielkość populacji
<b>Kuderer 2020</b>	Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study	wielkość populacji



Autor, rok	Tytuł publikacji	Przyczyna wykluczenia
<b>Wykluczone badania pierwotne</b>		
Lane 2020	Risk of hydroxychloroquine alone and in combination with azithromycin in the treatment of rheumatoid arthritis: a multinational, retrospective study	nie obejmuje pacjentów z COVID-19
Lecronier 2020	Comparison of hydroxychloroquine, lopinavir/ritonavir, and standard of care in critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia: an opportunistic retrospective analysis	wielkość populacji
Lofgren 2020	Safety of Hydroxychloroquine among Outpatient Clinical Trial Participants for COVID-19	brak osobnej analizy wyników dla badania spełniającego kryteria
Lopez 2020	Effects of Hydroxychloroquine on Covid-19 in Intensive Care Unit Patients: Preliminary Results	wielkość populacji
Maillart 2020	A case report of serious haemolysis in a glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient COVID-19 patient receiving hydroxychloroquine	opis przypadku
Mallat 2020	Hydroxychloroquine is associated with slower viral clearance in clinical COVID-19 patients with mild to moderate disease: A retrospective study	badanie jednoramienne
Maraj 2020	Incidence and Determinants of QT Interval Prolongation in COVID-19 Patients Treated with Hydroxychloroquine and Azithromycin	badanie jednoramienne
Marzolini 2020	Effect of Systemic Inflammatory Response to SARS-CoV-2 on Lopinavir and Hydroxychloroquine Plasma Concentrations	punkty końcowe
Mazzanti 2020	Association of Hydroxychloroquine With QTc Interval in Patients With COVID-19	badanie jednoramienne
Mercuro 2020	Risk of QT Interval Prolongation Associated With Use of Hydroxychloroquine With or Without Concomitant Azithromycin Among Hospitalized Patients Testing Positive for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)	badanie dla AZM
Million 2020	Early treatment of 1061 COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin, Marseille, France	badanie jednoramienne
Min Ho An 2020	Treatment Response to Hydroxychloroquine and Antibiotics for mild to moderate COVID-19: a retrospective cohort study from South Korea	wielkość populacji
Mohan 2020	Early Description of Coronavirus 2019 Disease in Kidney Transplant Recipients in New York	opis przypadku
Nagaraja 2020	HyPE study: hydroxychloroquine prophylaxis-related adverse events' analysis among healthcare workers during COVID-19 pandemic: a rising public health concern	populacja, profilaktyka
Niriella 2020	Hydroxychloroquine for post-exposure prophylaxis of COVID-19 among naval personnel in Sri Lanka: study protocol for a randomized, controlled trial	populacja, profilaktyka
Oteo 2020	A short therapeutic regimen based on hydroxychloroquine plus azithromycin for the treatment of COVID-19 in patients with non-severe disease. A strategy associated with a reduction in hospital admissions and complications.	badanie jednoramienne
Paccoud 2020	Compassionate use of hydroxychloroquine in clinical practice for patients with mild to severe Covid-19 in a French university hospital	wielkość populacji
Patel 2020	Cardiovascular Considerations of Experimental Hydroxychloroquine Therapy on Patients Diagnosed With COVID-19: A Case Series Review	opis serii przypadków
Pereira 2020	COVID-19 in Solid Organ Transplant Recipients: Initial Report from the US Epicenter	badanie jednoramienne
Piva 2020	Clinical presentation and initial management critically ill patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in Brescia, Italy	badanie jednoramienne
Rahmani 2020	Comparing outcomes of hospitalized patients with moderate and severe COVID-19 following treatment with hydroxychloroquine plus atazanavir/ritonavir	badanie jednoramienne
Ramireddy 2020	Experience with Hydroxychloroquine and Azithromycin in the COVID-19 Pandemic: Implications for QT Interval Monitoring	wielkość populacji
Raoult 2020	A cohort of 1061 COVID-19 patients, treated for at least 3 days with the HCQ-AZ combination and a follow-up of at least 9 days IHU-Méditerranée Infection	badanie jednoramienne
Rogado 2020	Covid-19 and lung cancer: A greater fatality rate?	badanie jednoramienne
Saleh 2020	Effect of Chloroquine, Hydroxychloroquine, and Azithromycin on the Corrected QT Interval in Patients With SARS-CoV-2 Infection	badanie dla AZM
Sardana 2020	Cutaneous side effects of hydroxychloroquine in health care workers in a COVID referral hospital – implications for clinical practice	opis przypadku
Satlin 2020	Safety, tolerability, and clinical outcomes of hydroxychloroquine for hospitalized patients with coronavirus 2019 disease	badanie jednoramienne
Shabrawishi 2020	Negative nasopharyngeal SARS-CoV-2 PCR conversion in Response to different therapeutic interventions	wielkość populacji
Singh 2020a	A Pharmacovigilance Study of Hydroxychloroquine Cardiac Safety Profile: Potential Implication in COVID-19 Mitigation	sposób analizy wyników
Sinkeler 2020	The risk of QTc-interval prolongation in COVID-19 patients treated with chloroquine	badanie jednoramienne
Sridhar 2020	QT interval and arrhythmic safety of hydroxychloroquine monotherapy in coronavirus disease 2019	badanie jednoramienne
Titanji 2020	Use of Baricitinib in Patients with Moderate and Severe COVID-19	wielkość populacji
Vahedi 2020	The clinical value of two combination regimens in the Management of Patients Suffering from Covid-19 pneumonia: a single centered, retrospective, observational study	wielkość populacji

Autor, rok	Tytuł publikacji	Przyczyna wykluczenia
<b>Wykluczone badania pierwotne</b>		
<b>Vijayaraghavan 2020</b>	Hydroxychloroquine plus personal protective equipment versus standard personal protective equipment alone for the prevention of COVID-19 infections among frontline healthcare workers: the HydrOxychloroquine Prophylaxis Evaluation(HOPE) trial: A structured summary of a study protocol for a randomized controlled trial	populacja, profilaktyka
<b>Watson 2020</b>	Concentration-dependent mortality of chloroquine in overdose	badanie farmakokinetyczne
<b>Xu 2020</b>	Non-optimal effectiveness of convalescent plasma transfusion and hydroxychloroquine in treating COVID-19: a case report	opis przypadku
<b>Xue 2020</b>	Hydroxychloroquine treatment in COVID-19: a descriptive observational analysis of 30 cases from a single center in Wuhan, China	wielkość populacji
<b>Yu 2020</b>	Low dose of hydroxychloroquine reduces fatality of critically ill patients with COVID-19	wielkość populacji
<b>Yun 2020A</b>	A Case of Breakthrough COVID-19 during Hydroxychloroquine Maintenance	opis przypadku

## BIBLIOGRAFIA

- <sup>1</sup> Mandeep R Mehra, Sapan S Desai, Frank Ruschitzka, Amit N Patel. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. Published online May 22, 2020 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31180-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31180-6)
- <sup>2</sup> Mehra R. Retraction—Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *Lancet*. 2020 Jun 5. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31324-6 [Epub ahead of print]
- <sup>3</sup> <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---03-june-2020>
- <sup>4</sup> <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments>
- <sup>5</sup> Fiolet T et al. Effect of hydroxychloroquine with or without azithromycin on the mortality of coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infections*, August 26, 2020 DOI:<https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.08.022>
- <sup>6</sup> Pathak S.K. et al. No benefit of hydroxychloroquine in COVID-19: Results of Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Diabetes Metab Syndr*. 2020 November-December; 14(6): 1673–1680. Published online 2020 Sep 1. doi: 10.1016/j.dsx.2020.08.033 medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.07.28.20164012>. version posted July 30, 2020
- <sup>7</sup> Chivese T. et al. A meta-review of systematic reviews and an updated metaanalysis on the efficacy of chloroquine and hydroxychloroquine in treating COVID19 infection
- <sup>8</sup> Silva Borba M.G. et al. Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection, *JAMA Netw Open*. 2020;3(4):e208857, doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.8857, <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2765499>
- <sup>9</sup> Huang T, Tang T, Pang P, Li M. Treating COVID-19 with Chloroquine. *Journal of Molecular Cell Biology*, mjaa014, <https://doi.org/10.1093/jmcb/mjaa014>. <https://doi.org/10.1093/jmcb/mjaa014>, published 1.04.2020, <https://academic.oup.com/jmcb/advance-article/doi/10.1093/jmcb/mjaa014/5814655>
- <sup>10</sup> Chen Z, Hu J, Zhang Z, Jiang S, Han S, Yan D, Zhuang R, Hu B, Zhang Z. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. medRxiv 2020.03.22.20040758; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.22.20040758>; <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.22.20040758v3>
- <sup>11</sup> Chen J, Liu D, Liu L, et al. Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2020;49(2):215-219.
- <sup>12</sup> Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, Doudier B, Courjon J, Giordanengo V, Vieira VE, Dupont HT, Honoré S, Colson P, Chabrière E, La Scola B, Rolain JM, Brouqui P, Raoult D.; Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Mar 20:105949. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924857920300996#fig0002>
- <sup>13</sup> Mahevas M, Tran VT, Roumier M, Chabrol A, Paule R, Guillaud C, Gallien S, Lepeule R, Szwebel TA, Lescure X, Schlemmer F, Matignon M, Khellaf M, Crickx E, Terrier B, Morbieu C, Legendre P, Dang J, Schoindre Y, Pawlotski JM, Michel M, Perrodeau E, Carlier N, Roche N, De Lastours V, Mouthon L, Audureau E, Ravaud P, Godeau B, Costedoat N. No evidence of clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients hospitalised for COVID-19 infection and requiring oxygen: results of a study using routinely collected data to emulate a target trial. medRxiv 2020 <https://doi.org/10.1101/2020.04.10.20060699>
- <sup>14</sup> Magagnoli J, Narendran S, Pereira F, Cummings T, Hardin J, Sutton S.S, Ambati J. Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with Covid-19. *Med (N Y)*. 2020 Jun 5 doi: 10.1016/j.medj.2020.06.001
- <sup>15</sup> Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: A pilot observational study. *Travel Med Infect Dis*. 2020;34:101663. doi:10.1016/j.tmaid.2020.101663
- <sup>16</sup> Horby et al. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with COVID-19: Preliminary results from a multi-centre, randomized, controlled trial. posted July 15 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.07.15.20151852>
- <sup>17</sup> Cavalcanti A.B. et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. *The New England Journal of Medicine* July 23, 2020, DOI: 10.1056/NEJMoa2019014
- <sup>18</sup> Abd-Elsalam S, Esmail ES, Khalaf M, et al. Hydroxychloroquine in the Treatment of COVID-19: A Multicenter Randomized Controlled Study [published online ahead of print, 2020 Aug 14]. *Am J Trop Med Hyg*. 2020;10.4269/ajtmh.20-0873. doi:10.4269/ajtmh.20-0873
- <sup>19</sup> Tang et al. Hydroxychloroquine in patients with COVID-19: an open-label, randomized, controlled trial.url: <https://doi.org/10.1101/2020.04.10.20060558>

- 
- <sup>20</sup> Mitjà O, Corbacho-Monné M, Ubals M, et al. Hydroxychloroquine for Early Treatment of Adults with Mild Covid-19: A Randomized-Controlled Trial [published online ahead of print, 2020 Jul 16]. *Clin Infect Dis*. 2020;ciaa1009. doi:10.1093/cid/ciaa1009
- <sup>21</sup> Skipper CP, Pastick KA, Engen NW, et al. Hydroxychloroquine in Nonhospitalized Adults With Early COVID-19: A Randomized Trial [published online ahead of print, 2020 Jul 16]. *Ann Intern Med*. 2020;M20-4207. doi:10.7326/M20-4207
- <sup>22</sup> Geleris J, Sun Y, Platt J, et al. Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(25):2411-2418. doi:10.1056/NEJMoa2012410
- <sup>23</sup> Membrillo, F.J.; Ramírez-Olivencia, G.; Estébanez, M.; de Dios, B.; Herrero, M.D.; Mata, T.; Borobia, A.M.; Gutiérrez, C.; Simón, M.; Ochoa, A.; Martínez, Y.; Aguirre, A.; Alcántara, F.D.A.; Fernández-González, P.; López, E.; Valle, P.; Campos, S.; Navarro, M.; Ballester, L.E. Early Hydroxychloroquine Is Associated with an Increase of Survival in COVID-19 Patients: An Observational Study. Preprints 2020, 2020050057 (doi: 10.20944/preprints202005.0057.v2).
- <sup>24</sup> Fried M. et al. Patient Characteristics and Outcomes of 11,721 Patients with COVID19 Hospitalized Across the United States. *Clinical Infectious Diseases*, ciaa1268, <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1268>  
Published: 28 August 2020
- <sup>25</sup> Huang M, Li M, Xiao F, et al. Preliminary evidence from a multicenter prospective observational study of the safety and efficacy of chloroquine for the treatment of COVID-19. *Natl Sci Rev*. 2020. doi:10.1093/nsr/nwaa113
- <sup>26</sup> Ip A., Berry A., Hansen E. et al.: Hydroxychloroquine and Tocilizumab Therapy in COVID-19 Patients - An Observational Study, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0237693>
- <sup>27</sup> Sbidian E., Josse K., Lemaitre G. et. al: Hydroxychloroquine with or without azithromycin and in-hospital mortality or discharge in patients hospitalized for COVID-19 infection: a cohort study of 4,642 in-patients in France, <https://doi.org/10.1101/2020.06.16.20132597>
- <sup>28</sup> Lagier JC et al. Outcomes of 3,737 COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine/azithromycin and other regimens in Marseille, France: A retrospective analysis. *Travel Med Infect Dis*. 2020 July-August; 36: 101791
- <sup>29</sup> Arshad S. et al. Treatment with hydroxychloroquine, azithromycin, and combination in patients hospitalized with COVID-19. *Int J Infect Dis*. 2020 Aug; 97: 396–403.
- <sup>30</sup> Albani F. et al. Impact of Azithromycin and/or Hydroxychloroquine on Hospital Mortality in COVID-19. *J. Clin. Med*. 2020, 9(9), 2800; <https://doi.org/10.3390/jcm9092800>
- <sup>31</sup> Singh S., Khan A. et. al: Outcomes of Hydroxychloroquine Treatment Among Hospitalized COVID-19 Patients in the United States- Real-World Evidence From a Federated Electronic Medical Record Network, <https://doi.org/10.1101/2020.05.12.20099028>
- <sup>32</sup> Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, et al. Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State [published online ahead of print, 2020 May 11]. *JAMA*. 2020;323(24):2493-2502. doi:10.1001/jama.2020.8630
- <sup>33</sup> Grimaldi D. et al. Characteristics and outcomes of Acute Respiratory Distress Syndrome related to COVID-19 in Belgian and French Intensive Care Units according to antiviral strategies. The COVADIS multicenter observational study. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.28.20141911>., posted July 7, 2020
- <sup>34</sup> Rivera DR, Peters S, Panagiotou OA, et al. Utilization of COVID-19 treatments and clinical outcomes among patients with cancer: A COVID-19 and Cancer Consortium (CCC19) cohort study [published online ahead of print, 2020 Jul 22]. *Cancer Discov*. 2020;CD-20-0941. doi:10.1158/2159-8290.CD-20-0941