

العلاجات الدوائية وكوفيد-19



مبادئ توجيهية قابلة للتعديل

3 آذار/مارس 2022



للتواصل

شبكة التقييم السريري للأمراض المستجدة والاستجابة لها التابعة لمنظمة الصحة العالمية

EDCARN@who.int

الرعاية/التمويل

تواصل المنظمة رصد الوضع رصدًا وثيقًا للوقوف على أي تغييرات قد تؤثر على هذه الإرشادات المبدئية. وإذا ما تغيرت أي عوامل، فسوف تصدر المنظمة تحديثًا آخر. وماعدا ذلك، فسوف تنتهي الوثيقة الخاصة بهذه الإرشادات المبدئية بعد عامين من تاريخ النشر.

© منظمة الصحة العالمية 2022. بعض الحقوق محفوظة. هذا المصنف متاح بمقتضى الترخيص [CC BY-NC-SA 3.0 IGO](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/).

WHO reference number: WHO/2019-nCoV/therapeutics/2022.2

الأقسام

- 1- ملخص المبادئ التوجيهية 4
- 2- الاختصار 7
- 3- مقدمة 8
- 4- ما الذي استدعى إطلاق هذا التحديث، وما هي الخطوة التالية؟ 9
- 5- فهم وتطبيق تعريفات منظمة الصحة العالمية لدرجة الوخامة 10
- 6- توصيات خاصة بالعلاجات الدوائية 12
- 6-1 عقار مولنوبرافير (نُشرت في 3 آذار/مارس 2022) 12
- 6-1-1 آلية العمل 21
- 6-2 مثبّطات جانوس كيناز (Janus kinase) (نُشرت في 14 كانون الثاني/يناير 2022) 24
- 6-2-1 آلية العمل 39
- 6-3 عقار سوتروفيماب (نُشرت في 14 كانون الثاني/يناير 2022) 40
- 6-3-1 آلية العمل 50
- 6-4 بلازما الناقلين (نُشرت في 7 كانون الأول/ديسمبر 2021) 51
- 6-4-1 آلية العمل 61
- 6-5 عقارا كاسيريفيماب وإمديفيماب (أجسام مضادة مُستَعْدلة وحيدة النسيلة) (نُشرت في 24 أيلول/سبتمبر 2021) 63
- 6-5-1 آلية العمل 80
- 6-6 حاصرات مُستَقْبَلات الإنترلوكين – 6 (نُشرت في 6 تموز/يوليو 2021) 81
- 6-6-1 آلية العمل 92
- 6-7 عقار إيفرمكتين (نُشرت في 31 آذار/مارس 2021) 93
- 6-7-1 آلية العمل 101
- 6-8 عقار هيدروكسي كلوروكين (نُشرت في 17 كانون الأول/ديسمبر 2020) 103
- 6-9 عقار لوبينافير/ريتونافير (نُشرت في 17 كانون الأول/ديسمبر 2020) 111
- 6-10 عقار ريمديسيفير (نُشرت في 20 تشرين الثاني/نوفمبر 2020) 118
- 6-10-1 آلية العمل 125
- 6-11 الكورتيكوستيرويدات الجهازية (نُشرت في 2 أيلول/سبتمبر 2020) 126
- 7- أساليب البحث: كيف تم وضع هذه المبادئ التوجيهية 140
- 8- كيفية الحصول على هذه المبادئ التوجيهية واستخدامها 146
- 9- أوجه عدم اليقين والبيّنات الناشئة والبحوث المستقبلية 149
- 10- شكر وتقدير للتأليف والإسهامات 153
- المراجع 159

1- ملخص المبادئ التوجيهية

إطار معلوماتي

سؤال ذو صبغة سريرية: ما هو دور الأدوية في علاج المرضى المصابين بعدوى كوفيد-19؟

السياق: تشهد قاعدة بيانات العلاجات الدوائية لعدوى كوفيد-19 توسعًا، حيث استُكملت مؤخرًا العديد من التجارب المُعشَّاة المُضَبَّطة بالشواهد كما يجري عمل العديد منها. يضيف هذا التحديث توصية جديدة بشأن استخدام عقار مولنوبيرافير مع مرضى الحالات غير الوخيمة لعدوى كوفيد-19، ويسترشد ببيانات مجمعة أُخذت من 6 تجارب مُعشَّاة مُضَبَّطة بالشواهد أُجريت على 4796 مريضًا.

التوصيات الجديدة: يشير فريق إعداد المبادئ التوجيهية (الفريق) إلى أن إعطاء عقار مولنوبيرافير لمرضى الحالات غير الوخيمة ممن هم أشد عرضة لخطر الإدخال للمستشفيات في ظل تطبيق استراتيجيات تخفيف الوطأة بهدف الحد من الأضرار المحتملة. ولم تُصدر أي توصية بشأن مرضى الحالات الوخيمة أو الحرجة، حيث لم تتوفر بيانات عن هذه الفئة من المرضى.

وقد أدى ظهور متحور أوميكرون إلى إصدار تحديث التوصيات المتعلقة بعقاري كاسيريفيماب وإمديفيماب. واستجدت بيانات قبل سريرية إضافية تبرهن على عدم نجاعة هذين العقارين ضد متحور أوميكرون BA1 (انظر آلية العمل)، وخفضت النشاط المُستَعْدِل لعقار سوتروفيماب ضد متحور أوميكرون BA2 (انظر آلية العمل). انظر القسم 4 للاطلاع على الأدوية الخاضعة للمراجعة في الوقت الحالي.

فهم التوصيات الجديدة: لدى الانتقال من البيانات إلى التوصيات، نظر فريق إعداد المبادئ التوجيهية في مجموعة من البيانات التي تُقيّم الفوائد النسبية والأضرار، والقيم والتفضيلات، والمسائل المتعلقة بالجدوى. وأدرك الفريق أن عقار مولنوبيرافير يحد من خطر الإدخال للمستشفيات ويقلل المدة حتى زوال الأعراض، وقد يحدث تأثيرًا ضئيلاً أو منعدمًا بشأن الوفاة. وشاب عدم اليقين التأثير على الحاجة إلى التهوية الميكانيكية الباضعة. واعترف الفريق بأن المرضى المعرضين لخطر الإدخال للمستشفيات هم فقط من يُحتمل حصولهم على فوائد مهمة وأنهم سيرغبون في تلقي عقار مولنوبيرافير. ويعد هذا الأمر صحيحًا بشكل خاص نظرًا لاحتمال حدوث أضرار مرتبطة بهذا العقار. واستنادًا إلى الدراسات المختبرية على الخلايا البشرية، يوجد خطر نظري بحدوث خبائة مرتبطة بهذا الدواء. ولم يتم الكشف عن بيانات بخصوص السمية الجينية لدى الحيوانات، علمًا بأن هذا الأمر لم يخضع للتقييم في دراسات المتابعة أو الدراسات المجراة على البشر على المدى الطويل. كما توجد أيضًا مخاطر نظرية منفصلة تشير إلى أن مولنوبيرافير قد يستحث مقاومة الأدوية في الفيروس و/أو يزيد من التنوع الجيني داخل متواليات الجينوم الفيروسي التي تزيد احتمالات نشوء متحورات جديدة.

وتعترف التوصية المشروطة باستخدام عقار مولنوبيرافير في حالات الاعتلال غير الوخيم بأنه من الصعب أن يتم على

نحو دقيق تحديد من هم الأشد عُرضة لخطر الإدخال للمستشفيات، وبمحدودية توفر الدواء، وبأن نجاعته ضد المتحورات الناشئة لا تزال غير مؤكدة. ويمنع عدم وجود بيانات حول حالات كوفيد-19 الوخيمة والحرجة الفريق من إصدار أي توصيات بشأن هذه الفئات المعرضة للخطر بشكل خاص.

تحديثات التوصيات السابقة:

- التوصيات المشروطة باستخدام عقاري كاسيريفيماب وإمديفيماب لمرضى الحالات غير الوخيمة (لمن هم أشد عرضة لخطر الإدخال للمستشفيات) أو مرضى الحالات الوخيمة أو الحرجة لكوفيد-19 (للمرضى المصابين بالعدوى، عندما تكون الحالة سلبية المصل)، تقتصر في الوقت الراهن على الحالات التي يُتاح بشأنها تحليل سريع للنمط الجيني الفيروسي يؤكد الإصابة بعدوى متحور فيروس كورونا - سارس - 2 سريع التأثير (مثل متحور دلتا). جاء هذا التغيير عقب ظهور بَيِّنَات قبل سريرية تشير إلى أن عقاري كاسيريفيماب وإمديفيماب يفتقران إلى النجاعة ضد متحور أوميكرون BA1.
- وفيما يخص التوصية المشروطة السابقة ضد استخدام عقار ريمديسيفير مع مرضى كوفيد-19، أسفرت نتائج التجارب الجديدة عن مراجعة جارية للبيِّنَات من جانب الفريق مع توقع تحديث التوصية في الإصدار القادم من هذه المبادئ التوجيهية.

التوصيات السابقة

لمرضى الحالات الوخيمة والحرجة لعدوى كوفيد-19:

- توصية قوية باستخدام الكورتيكوستيرويدات الجهازية؛
- توصية قوية باستخدام حاصرات مستقبلات الإنترلوكين - 6 (توسيليزوماب أو ساريلوماب)، مقرونةً بالكورتيكوستيرويدات؛
- توصية قوية باستخدام باريستييب كبدل لحاصرات مستقبلات الإنترلوكين - 6، مقرونةً بالكورتيكوستيرويدات.

تمت التوصية بما يلي لمرضى الحالات غير الوخيمة لعدوى كوفيد-19:

- توصية قوية باستخدام عقار سوتروفيماب، مشروطةً باقتضاره على من هم أشد عرضة لخطر الإدخال للمستشفيات.

عدم التوصية بالاستخدام لمرضى الحالات غير الوخيمة لعدوى كوفيد-19:

- توصية مشروطة ضد استخدام الكورتيكوستيرويدات الجهازية؛
- توصية قوية ضد استخدام بلازما الناقلين.

عدم التوصية بالاستخدام لمرضى الحالات الوخيمة والحرجة لعدوى كوفيد-19:

- [توصية](#) ضد استخدام بلازما الناقلين، ماعدا استخدامها في سياق تجربة سريرية؛
- [توصية مشروطة](#) ضد استخدام عقاري روكسوليتينيب وتوفاسيتينيب.
- عدم التوصية بالاستخدام، بغض النظر عن درجة وخامة مرض كوفيد-19:
- [توصية قوية](#) ضد استخدام هيدروكسي كلوروكين؛
- [توصية قوية](#) ضد استخدام عقار لوبينافير/ريتونافير؛
- [توصية](#) ضد استخدام عقار إيفرمكتين، ماعدا استخدامها في سياق تجربة سريرية.

حول هذه المبادئ التوجيهية: تحتوي هذه المبادئ التوجيهية القابلة للتعديل، الصادرة عن منظمة الصحة العالمية (المنظمة)، على توصية جديدة بشأن استخدام عقار مولنوبرافير مع مرضى الحالات غير الوخيمة لعدوى كوفيد-19، وتقدم تحديثات عن التوصيات القائمة. يعكف فريق إعداد المبادئ التوجيهية عادةً على تقييم الدواء عندما تحكم المنظمة بوجود بيانات كافية لإصدار التوصيات. وبينما يتبنى الفريق منظور آحاد المرضى عند إصدار التوصيات، فهو يضع أيضاً في الحسبان الآثار الخاصة بالموارد، والمقبولة، والجدوى، والإنصاف، وحقوق الإنسان. وقد أعدت هذه المبادئ التوجيهية وفقاً لمعايير وأساليب إعداد مبادئ توجيهية موثوقة. وهذه المبادئ التوجيهية مدعومة بمراجعات منهجية وتحليلات تلوية شبكية حية (1)(2)(3).

التحديثات والحصول على المبادئ التوجيهية: هذا الإصدار هو التحديث التاسع للمبادئ التوجيهية القابلة للتعديل، والذي يحل محل الإصدارات السابقة (بتاريخ 2 أيلول/سبتمبر 2020، و20 تشرين الثاني/نوفمبر 2020، و17 كانون الأول/ديسمبر 2020، و31 آذار/مارس 2021، و6 تموز/يوليو 2021، و24 أيلول/سبتمبر 2021، و7 كانون الأول/ديسمبر 2021، و14 كانون الثاني/يناير 2022). والمبادئ التوجيهية الحالية، ونسخها السابقة، متوفرة من خلال [موقع المنظمة على شبكة الإنترنت \(4\)](#)، والمجلة الطبية البريطانية (BMJ) (5)، وتطبيق MAGIC (المتاح عبر الإنترنت والمتاح أيضاً في شكل مخرجات بنسق الوثائق النقالة PDF للقراء محدود الوصول إلى شبكة الإنترنت). وهذه المبادئ التوجيهية القابلة للتعديل يتم كتابتها ونشرها وتحديثها على منصة عبر الإنترنت (تطبيق MAGIC)، بصيغة وهيكل يستهدفان جعلها سهلة من حيث الاستخدام والتنقل في أقسامها، مع توافرها مع البيانات والتوصيات التي تخضع للتحديث بشكل ديناميكي، والتي تركز على كل ما هو جديد، مع الحفاظ في ذات الوقت على التوصيات القائمة ضمن إطار المبادئ التوجيهية.

وترتبط هذه المبادئ التوجيهية القابلة للتعديل لعلاجات كوفيد-19 بالمبادئ التوجيهية الأوسع والأشمل بشأن [التدبير العلاجي السريري لمرضى كوفيد-19 \(6\)](#). المبادئ التوجيهية بشأن استخدام أدوية الوقاية من عدوى كوفيد-19 (وليس معالجتها) منشورة بشكل منفصل على [موقع المنظمة على شبكة الإنترنت \(7\)](#) والمجلة الطبية البريطانية (BMJ) (8)، مدعومةً بتحليلات تلوية شبكية حية (9).

2- الاختصارات

ناقلة أمين الألانين	ALT
متلازمة الضائقة التنفسية الحادة	ARDS
الالتهاب الرئوي الذي يحدث في المجتمع	CAP
فاصل الثقة	CI
المرض الذي يسببه فيروس كورونا 2019	COVID-19
إعلان المصالح	DOI
المعدل التقديري للترشيح من الكبيبات الكلوية	eGFR
إدارة الأغذية والدواء للولايات المتحدة	FDA
فريق إعداد المبادئ التوجيهية	GDG
معدّي معوي	GI
نهج تصنيف التوصيات وقياسها وتطويرها وتقييمها	GRADE
لجنة مراجعة المبادئ التوجيهية	GRC
الانترلوكين - 6	IL-6
تهوية ميكانيكية باضعة	IMV
مثبط جانوس كيناز	JAK
تحليل تلوي شبكي حي	LNMA
مؤسسة ماجيك لبيّنات النظام الإيكولوجي	MAGIC
متوسط الفرق	MD
حجم المعلومات الأمثل	OIS
نسبة الأرجحية	OR
مقارنة تأثير الأدوية على المرضى	PICO
تحليل تلوي استباقي	PMA
تجربة معشاة مضبّطة بالشواهد	RCT
اختطار نسبي / معدل الخطر	RR
حدث ضائر خطير	SAE
الحمل الدوري الزائد المرتبط بنقل الدم	TACO
إصابة الرئة الحادة المرتبطة بنقل الدم	TRALI
منظمة الصحة العالمية	WHO

إطار معلوماتي

في 20 شباط/فبراير 2022 كان هناك ما ينوف على 418 مليون حالة إصابة مؤكدة بكوفيد-19 (10). وقد أودت هذه الجائحة، حتى الآن، بحياة 5.8 مليون شخص تقريباً (10). ويؤثر التطعيم بشكل كبير على أعداد حالات الإصابة، وعلى حالات الإدخال للمستشفيات في عدد من البلدان مرتفعة الدخل. غير أن محدودية الحصول على اللقاحات، على الصعيد العالمي، تعني أن العديد من الفئات السكانية لاتزال معرضة لخطر الإصابة بالعدوى (10)(11). وحتى الأشخاص الذين تلقوا التطعيم، لاتزال تكتنفهم الشكوك وعدم اليقين، حول مدة الحماية والنجاعة التي توفرها اللقاحات الحالية ضد المتحورات الناشئة لفيروس كورونا - سارس - 2 - وحول نجاعة المعالجات الحالية لعدوى كوفيد-19 ضد هذه المتحورات الناشئة.

وفي ظل هذه الظروف مجتمعة، تبقى الحاجة ماثلة إلى مزيد من المعالجات الأكثر فعالية لعدوى كوفيد-19. ولقد أكدت جائحة كوفيد-19، والانفجار الذي حدث في كل من البحوث والمعلومات المضللة، مدى الحاجة إلى توفير إرشادات حية تكون جديرة بالثقة، ويمكن الحصول عليها بسهولة، وتخضع للتحديث بشكل منتظم، من أجل وضع الحصائل الناشئة في سياقها الصحيح، وتقديم توصيات واضحة بشأن الممارسة العملية السريرية في هذا المجال (12).

وتجاوب هذه المبادئ التوجيهية القابلة للتعديل مع البيّنات الناشئة المتأتمية من التجارب المعشّاة المضبّطة بالشواهد، التي تُجرى على المعالجات الدوائية القائمة والجديدة لعدوى كوفيد-19. وقد تم تسجيل ما يزيد على 5000 تجربة لاستقصاء التدخلات الخاصة بهذه العدوى، أو أنها حالياً تحت الإجراء (انظر القسم 9 المعني بالبيّنات الناشئة) (13). ومن بين هذه التجارب، تجارب لمنصات وطنية ودولية كبيرة (على سبيل المثال: تجربة "التعافي" (RECOVERY) وتجربة "التضامن" السريرية للمنظمة (SOLIDARITY) وتجربة "ريما - كاب" (REMAP-CAP)، ومبادرة أكتيف "ACTIV" (تسريع وتيرة تدخلات المعالجات الدوائية واللقاحات المضادة لكوفيد-19))، التي تستقطب أعداداً كبيرة من المرضى في عديد البلدان، في ظل تصميم عملي وقابل للتكيف (14)(15)(16)(17). ويمكن الاطلاع على نبذة عامة عن التجارب الجارية من مرصد بيانات الأمراض المعدية، من خلال مراجعتهم المنهجية الحية لتسجيلات التجارب السريرية لعدوى كوفيد-19 (13)، [وموقع المنظمة على شبكة الإنترنت](#).

وتحتوي العديد من التحليلات التلوية الشبكية الحية المرتبطة بهذه المبادئ التوجيهية على بيانات التجارب المستجدة، وتسمح بتحليل الفعالية المقارنة لمعالجات كوفيد-19 المتعددة. ولإثراء هذه الإرشادات القابلة للتعديل فإننا نستخدم أيضاً بيانات إضافية ذات صلة على الصعيد الوطني بشأن الأمنوية، والمآل، وقيم المرضى وتفضيلاتهم فيما يتعلق بمعالجات عدوى كوفيد-19. ولم تسفر مراجعة منهجية حية محدثة مؤخراً، شملت 232 نموذج تنبؤ بالمخاطر بشأن كوفيد-19، عن تحديد أدوات للتنبؤ بالمخاطر تتسم بالمصداقية والقابلية للتطبيق يمكن أن تسترشد بها التوصيات في هذا الإصدار التاسع من هذه المبادئ التوجيهية (18).

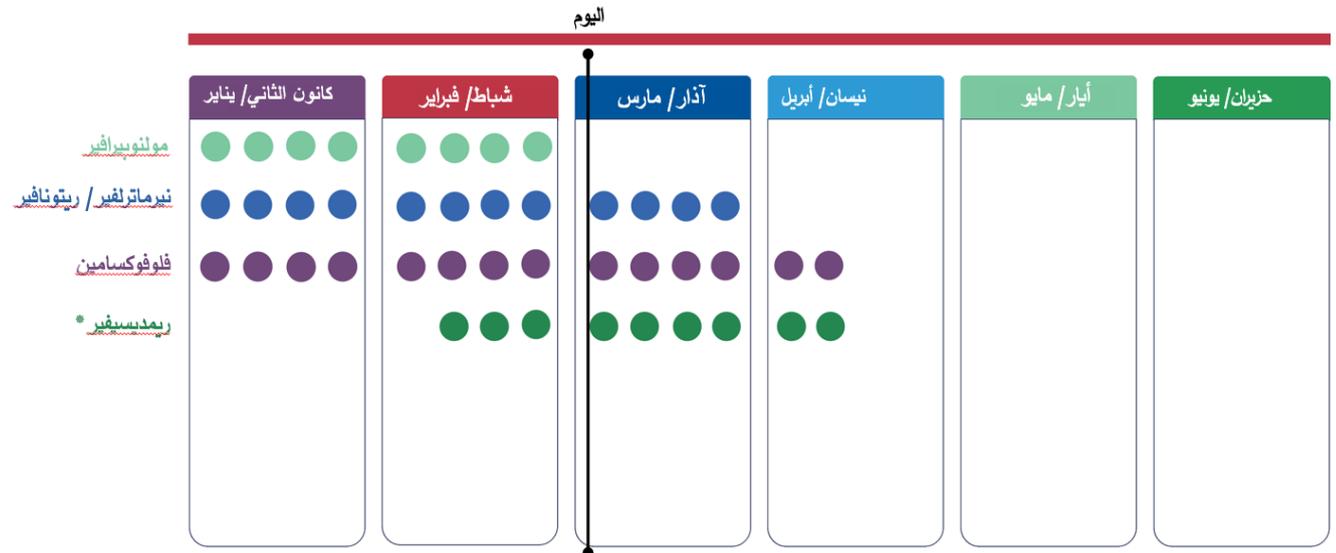
ولكن البيّنات القائمة والناشئة تظهر بعض أوجه عدم اليقين الباقية فيما يتعلق بتأثيرات العلاج بالنسبة لجميع النتائج ذات الأهمية للمرضى. غير أن هناك حاجة أيضاً إلى بيّنات أفضل بشأن المآل، والقيم والتفضيلات، لدى المرضى المصابين بعدوى كوفيد-19. وإضافةً لذلك، يتطلب مشهد البيّنات السريع التطور هذا، تفسيراً يكون جديراً بالثقة، ومبادئ توجيهية سريعة للممارسة العملية السريرية، من أجل إرشاد وتوجيه الإخصائيين السريريين، وأصحاب القرار في مجال الرعاية الصحية.

4- ما الذي استدعى إطلاق هذا التحديث، وما هي الخطوة التالية؟

يتناول هذا الإصدار التاسع من مبادئ المنظمة التوجيهية القابلة للتعديل استخدام عقار مولنوبرافير مع مرضى الحالات غير الوخيمة لعدوى كوفيد-19. وقد جاء هذا الإصدار في أعقاب إتاحة نتائج ست تجارب مُعشَّاة مُضبَّطة بالشواهد أُدرجت في تحديث لتحليل تلوي شبكي حي بشأن المعالجات الدوائية لعدوى كوفيد-19 (2). كما يتضمن هذا الإصدار أيضًا توصيات محدثة لصالح عقاري كاسيريفيماب وإمديفيماب، استنادًا إلى نشوء متحور أوميكرون BA1، ومراجعة جارية للبيانات يقوم بها فريق إعداد المبادئ التوجيهية بشأن عقار ريمديسيفير، مع توقع تحديث التوصيات في الإصدار القادم من هذه المبادئ التوجيهية.

يوضح الشكل 1 العلاجات الدوائية الأخرى الجاري العمل عليها من أجل مبادئ المنظمة التوجيهية القابلة للتعديل هذه، والتي يجري التواصل بشأنها أيضًا من خلال [بوابة المنظمة \(4\)](#). وعند البت في العلاجات الدوائية المقرر تغطيتها، تنظر المنظمة في عوامل من قبيل وجود مجموعة كبيرة من البيّنات التي تسترشد بها التوصيات المعنية، وتحكم بشأن ما إذا كان من المحتمل توقع ظهور بيّنات إضافية ومتى قد تظهر. ولدى المنظمة لجنة توجيهية (انظر القسم 10) تتولى تقييم الأدوية الجديدة وتحديث التوصيات القائمة. تمثل كل نقطة مدة أسبوع. وعند البت في العلاجات الدوائية المقرر تغطيتها، تنظر المنظمة في عوامل متعددة من قبيل مدى توفر البيّنات التي تسترشد بها التوصيات المعنية، وتحكم بشأن ما إذا كان من المحتمل توقع ظهور بيّنات إضافية ومتى قد تظهر. ولدى المنظمة لجنة توجيهية دائمة (انظر القسم 10) تتولى تقييم احتمالات إصدار توصيات جديدة بشأن الأدوية وتحديث التوصيات القائمة.

الشكل 1. العلاجات الدوائية لكوفيد-19 الخاضعة للتقييم



5- فهم وتطبيق تعريفات منظمة الصحة العالمية لدرجة الوخامة

إطار معلوماتي

تتطبق هذه المبادئ التوجيهية على جميع المرضى المصابين بعدوى كوفيد-19. ووقد تختلف التوصيات باختلاف استنادًا إلى مدى وخامة المرض، طبقًا لتعريفات منظمة الصحة العالمية لدرجة الوخامة (انظر أدناه) (6). وتتجنب هذه التعريفات الاعتماد على فرص الحصول على الرعاية الصحية لتعريف المجموعات الفرعية للمرضى.

تعريفات المنظمة لدرجة وخامة مرض كوفيد-19

● **إصابة حرجة بعدوى كوفيد-19:** تُعرّف بحسب المعايير الخاصة بمتلازمة الضائقة التنفسية الحادة، أو الإنتان، أو الصدمة الإنتانية، أو غير ذلك من الحالات التي قد تتطلب عادة توفير علاجات للحفاظ على الحياة، كالتهوية الميكانيكية (سواء باضعة أو غير باضعة)، أو علاج رافع للتوتر الوعائي.

● **إصابة وخيمة بعدوى كوفيد-19:** تُعرف بأي من الحالات الآتية:

○ تشبع أكسجيني $> 90\%$ في جو الغرفة؛

○ وجود علامات الالتهاب الرئوي؛

○ وجود علامات لضائقة تنفسية وخيمة (لدى البالغين: استخدام عضلة إضافية؛ عدم القدرة على إكمال جملة تامة، معدل تنفس < 30 نفسًا في الدقيقة؛ ولدى الأطفال: غُور شديد جدًا لجدار الصدر، وشخير، وزراق مركزي، أو وجود أي علامات خطيرة عامة أخرى مثل عدم قدرة على الرضاعة أو الشرب، أو خمول، أو تشنجات، أو انخفاض مستوى الوعي).

● **إصابة غير وخيمة بعدوى كوفيد-19:** تُعرف بغياب أي معايير للإصابة الوخيمة أو الحرجة بهذه العدوى.

تحذير: لاحظ فريق إعداد المبادئ التوجيهية أن عتبة التشبع الأكسجيني البالغة 90% ، لتعريف الإصابة الوخيمة بعدوى كوفيد-19، كانت اعتباطية، وينبغي تفسيرها بحذر عندما تُستخدم لتحديد مدى وخامة المرض. وعلى سبيل المثال، لا بد للإخصائيين السريريين أن يستخدموا حكمهم هم لتحديد ما إذا كان التشبع الأكسجيني المنخفض يمثل علامة لوخامة المرض، أم إنه طبيعي بالنسبة لمريض ما، مصاب بمرض رئوي مزمن. وعلى نحو مشابه، فقد يفسر الإخصائيون السريريون تشبعًا مقداره $90-94\%$ في جو الغرفة على أنه غير طبيعي لدى المرضى ذوي الرئات الطبيعية، وعلى أنه مبكرة على الإصابة الوخيمة بالعدوى إذا كانت حالة المريض متخذة اتجاهًا سريريًا تنازليًا. وعلى وجه العموم، ففي الحالات التي يوجد بها شك، فقد أشار الفريق إلى اعتبار الخطأ يصب في اتجاه اعتبار المرض وخيمًا.

يوضح الرسم البياني المعلوماتي التالي هذه الفئات الثلاث لوخامة الإصابة المرضية، والخصائص الأساسية لتطبيقها في الممارسة العملية.



فئة المرضى

هذه التوصيات تنطبق فقط على الأشخاص ممن لديهم الخصائص التالية:



درجة وخامة المرض

غير وخيم

غياب علامات الإصابة بمرض وخيم أو حرج

وخيم

تشبع اكسجيني $> 90\%$ في جو الغرفة

علامات للإصابة بالالتهاب الرئوي

علامات لضائقة تنفسية وخيمة

حرج

يحتاج معالجة محافظة للحياة

متلازمة الضائقة التنفسية الحادة

إنتان

صدمة إنتانية

الرسم البياني المعلوماتي إنتاج مشترك للمجلة الطبية البريطانية وماجيك؛ تصميم ويل ستال - تيمينز (انظر [التوصيات السريعة للمجلة الطبية البريطانية](#)).

6- توصيات خاصة بالعلاجات الدوائية

6-1 عقار مولنوبيرافير (نُشرت في 3 آذار/مارس 2022)

لمرضى الحالات غير الوخيمة لعدوى كوفيد-19 (باستثناء الحوامل والمرضعات، والأطفال)

جديدة	توصية مشروطة جديدة
	<p>نقترح المعالجة بعقار مولنوبيرافير، شريطة أن تكون لأولئك المعرضين لأشد المخاطر التي تستوجب إدخالاً للمستشفى (توصية مشروطة لصالح الاستخدام).</p>
	<ul style="list-style-type: none"> • في ظل غياب أدوات موثوقة للتنبؤ بالمخاطر التي تستوجب الإدخال للمستشفى لدى الأشخاص المصابين بعدوى فيروس كورونا - سارس - 2، فإن السمات النمطية للأشخاص الذين يكونون معرضين لأعلى درجات المخاطر في هذا الخصوص، تتضمن عدم تلقي التطعيم، إلى جانب كبار السن، أو أولئك المصابين بنقص المناعة و/أو بأمراض مزمنة (مثل: السكري). • ستكون الفائدة ضئيلة من حيث القيمة المطلقة لدى أولئك المعرضين لأشد المخاطر التي تستوجب إدخالاً للمستشفى، والتي تستوجب استبقاء هذا التدخل من أجلهم وتقديمه لهم في مرحلة مبكرة من المرض. • حدد الفريق مستوى يتجاوز 10% للمخاطر التي تستوجب الإدخال للمستشفى بسبب عدوى كوفيد-19 لتمثل عتبة، قد يرغب غالبية الناس أن يعالجوا عندها بعقار مولنوبيرافير. • لا تزال أضرار عقار مولنوبيرافير على المدى الطويل غير معروفة في ظل غياب البيانات السريرية، سواء بالنسبة لأحد المرضى أو على مستوى فئات المرضى. تشمل هذه الأضرار السمية الجينية، وظهور المقاومة، وظهور متحورات جديدة (انظر آلية العمل). • تعكس هذه التوصية المشروطة مصدر قلق إزاء المعالجة واسعة النطاق باستخدام مولنوبيرافير قبل توفر المزيد من البيانات حول مأمونية العقار. • يتعين أن يصاحب استخدام عقار مولنوبيرافير تطبيق استراتيجيات تخفيف الوطأة، من قبيل تجنب استخدام الدواء مع صغار البالغين بهدف الحد من الأضرار المحتملة، وبرامج التيقظ الصيدلاني النشط، ورصد البوليميراز الفيروسي والمتواليات الشوكية (انظر المبررات). • قد يُفضل استخدام معالجات بديلة فعالة ذات مرتسمات مأمونية مختلفة، توصي بها المنظمة، من قبيل الأجسام المضادة المستعدلة وحيدة النسيلة مثل عقار سوتروفيماب، أو مضادات الفيروسات (الخاضعة للتقييم من جانب المنظمة حالياً) حال توفرها.

معلومات عملية

المسار والجرعات والمدة: تُتاج اعتبارات إضافية في ملخص له رابط يشمل المسائل العملية (يمكن الاطلاع عليه [هنا](#)). وفيما يلي ملخص مختصر بالنقاط الرئيسية:

- الجرعة الموصى بها لعقار مولنوبيرافير قرص 800 ملغم كل 12 ساعة يوميًا لمدة 5 أيام، طبقًا لنظام العلاج الخاضع للتقييم في التجارب الكبرى التي استرشدت بها التوصية.
- يجب إعطاء الدواء مبكرًا قدر الإمكان أثناء المسار الزمني للمرض. يُذكر أنه تم إعطاء مولنوبيرافير خلال الدراسات المتضمنة خلال 5 أيام منذ بداية ظهور المرض.

البيّنات الداعمة لاتخاذ القرار

الفوائد والأضرار

لدى مرضى الحالات غير الوخيمة لعدوى كوفيد-19، قد يقلل عقار مولنوبيرافير المخاطر الموجبة للإدخال للمستشفى والمدة حتى زوال الأعراض، وقد يحد من معدل الوفيات. وتأثير مولنوبيرافير على التهوية الميكانيكية غير مؤكد تمامًا. ولا تؤدي المعالجة بهذا العقار إلى زيادة احتمالات حدوث تأثيرات ضائرة تؤدي إلى إيقاف الدواء.

غير أن الأضرار المحتملة طويلة المدى لعقار مولنوبيرافير لا تزال غير مؤكدة وتشكل أحد بواعث القلق، وذلك في ظل غياب البيانات السريرية. تشمل الأضرار المحتملة ظهور المقاومة، والضرر المحتمل المتأني من خطر التشوه الخلقي المستحث بسبب مولنوبيرافير. استندت هذه المداولات (انظر قسم المبررات) إلى آلية عمل عقار مولنوبيرافير والبيانات قبل السريرية المتاحة (انظر قسم آلية العمل).

وكان التوازن بين الفوائد والأضرار المحتملة وثيقًا، مع تفضيل العلاج لدى الأشد عرضة للمخاطر، وذلك في حالة تنفيذه إلى جانب استراتيجيات تخفيف الوطأة بهدف تجنب الضرر على مستوى آحاد المرضى وعلى مستوى فئات المرضى (انظر قسم استراتيجيات تخفيف الوطأة). وثمة خطر بأن المعالجة الأحادية باستخدام عقار مولنوبيرافير (كما هو الحال بالنسبة لسائر المعالجات الأحادية باستخدام مضادات الفيروسات) قد ترتبط بظهور مقاومة الدواء، على النحو المشهود مع سائر مضادات الميكروبات (انظر قسم آلية العمل).

تتوقف الفوائد المطلقة لعقار مولنوبيرافير بشأن الإدخال للمستشفيات على المآل. وقد حدد فريق إعداد المبادئ التوجيهية عتبة قدرها 6% لانخفاض المطلق في معدل الإدخال للمستشفيات لتمثل ما سيُقيّمه معظم المرضى بوصفه فائدة مهمة. ومن شأن عقار مولنوبيرافير أن يحقق هذه الفائدة لدى المرضى الأشد عرضة لخطر الإدخال للمستشفيات (فوق 10% من مخاطر خط الأساس) مثل من لم يتلقوا التطعيم ضد كوفيد-19، أو كبار السن، أو أولئك المصابين بنقص المناعة و/أو بأمراض مزمنة. وتعكس هذه التوصية المشروطة لصالح استخدام عقار مولنوبيرافير مع أولئك الأشد عرضة للمخاطر هذه العتبة: 60 أقل من حالات الإدخال للمستشفى لكل 1000 مريض، وفائدة مطقة متوقعة أكبر من حيث البقاء على قيد الحياة، على الرغم من أنه تعذر تقدير ذلك في ظل غياب البيانات.

ولم يتسن إجراء تحليلات المجموعات الفرعية المخطط في ظل غياب البيانات الخاصة بتلك المجموعات، المبلغ بها على المستوى العام أو المقدمة من الباحثين.

درجة اليقين في البيّنات

استرشد ملخص البيّنات بست تجارب شملت 4796 مشاركًا أُدرجوا في تحليل تلوي شبكي حي، ومن بينها دراسة "موف أوت" MOVE-OUT (19).

وُصّفت درجة اليقين في البيّنات باعتبارها: متوسطةً بالنسبة لانخفاض معدل الإدخال للمستشفيات (تم تخفيض التصنيف نتيجةً للمستوى الخطير من عدم الدقة)؛ ومنخفضةً بالنسبة لمعدل الوفيات (تم تخفيض التصنيف نتيجةً للمستوى الخطير من عدم الدقة وعدم المباشرة)؛ متوسطةً بالنسبة للمدة حتى زوال الأعراض (تم تخفيض التصنيف نتيجةً لخطر التحيز الجسيم)؛ ومنخفضةً جدًا بالنسبة للتهوية الميكانيكية (تم تخفيض التصنيف نتيجةً للمستوى الخطير للغاية من عدم الدقة وخطر التحيز)؛ ومرتفعةً بالنسبة للتأثيرات ضائرة التي تؤدي إلى إيقاف الدواء.

وتمثل القيود الموجودة في أدوات التنبؤ المتاحة المتطورة والمجربة لتحديد المخاطر التي توجب الإدخال للمستشفى، المصدر الرئيسي لعدم المباشرة، الذي حدا بفريق إعداد المبادئ التوجيهية إلى خفض درجة اليقين في البيّنات (22). وعلاوةً على ذلك، فقد رأى أعضاء الفريق أن هناك بعضاً من عدم المباشرة بسبب الظهور المحتمل لمتحورات للفيروس (بما فيها أوميكرون)، والذي قد تقل معه فعالية الأجسام المضادة المستعدّلة وحيدة النسيلة المتاحة حالياً. واتخذ الفريق قراراً ضد تخفيض تصنيف درجة اليقين لعدم دقة النتائج، حيث عكست معدلات الأحداث المنخفضة مخاطر خط أساس منخفضة جداً (معدل الوفيات على سبيل المثال).

التفضيلات والقيم

لدى تطبيق القيم والتفضيلات المتفق عليها (انظر القسم 7)، استنتج أعضاء فريق إعداد المبادئ التوجيهية، أن جميع المرضى المطلعين تقريباً، ممن يكون مستوى المخاطر التي تستوجب إدخالاً للمستشفى لديهم منخفضاً، سيحجمون عن تلقي عقار مولنوبرافير، وأن فقط أولئك الأشد عرضة للمخاطر (مثلاً: غير المتلقين للتطعيم، أو كبار السن، أو المصابون بالكبت المناعي) هم من سيختار تلقي هذا العلاج.

وفي ظل غياب بيّنات البحوث، أعرب الفريق في دراسة استقصائية سابقة (انظر التوصية الخاصة بعقاري كاسيريفيماب وإمديفيماب) عن رأي مفاده أن غالبية المرضى ممن تكتنفهم مخاطر تستوجب الإدخال للمستشفى أعلى من 10%، وبالتالي انخفاض المخاطر المطلقة بحوالي 6%، سوف يختارون تلقي المعالجة، بينما ستحجم عن ذلك غالبية من تتخضض لديهم المخاطر دون هذا المستوى. واستكمل الفريق دراسة استقصائية مماثلة بشأن هذه التوصية؛ وأعرب الفريق عن رأي مفاده أن غالبية المرضى سينظرون إلى انخفاض المخاطر المطلقة للوفاة بواقع 3 لكل 1000 (ارتفاع عدد الباقين على قيد الحياة من 995 إلى 998 لكل 1000 مريض) باعتباره نتيجة مهمة.

الموارد والاعتبارات الأخرى

المقبولية والجدوى

من غير المرجح أن يكون عقار مولنوبرافير متاحاً لجميع الأفراد الذين سيختارون تلقي هذه المعالجة في ظل الخيار متاح. ويعزز ذلك ضرورة أن يكون عقار مولنوبرافير مخصصاً لأولئك الأكثر عرضة للخطر.

ومما يثير القلق العقبات التي تحول دون الحصول عليه في البلدان ذات الدخل المنخفض والمتوسط بسبب تكلفته ومدى توافره (20). كما قد تزداد التحديات التي تواجه التشارك في اتخاذ القرارات والإبلاغ عن أضرار عقار مولنوبرافير مقابل فوائده في البلدان ذات الدخل المنخفض والمتوسط. وعلى سبيل المثال، يميل الأشخاص الذين يعانون من حرمان اجتماعي واقتصادي إلى الحصول على قدر أقل من الخدمات، بما في ذلك الاختبارات التشخيصية والعلاجات، في أول 5 أيام من ظهور الأعراض، وبالتالي يكونون أقل قدرة على الوصول إلى التدخلات. لذلك، إذا تلقى المرضى الأكثر عرضة للخطر هذه التدخلات، فقد يؤدي ذلك إلى تفاقم عدم المساواة الصحية. ومن المهم أن تدمج البلدان مسار الرعاية السريرية لكوفيد-19 في أجزاء النظام الصحي التي قد توفر الرعاية لمرضى الحالات غير الحرجة لعدوى كوفيد-19 (أي الرعاية الأولية، وأماكن الرعاية المجتمعية).

وينبغي أن توفر التوصيات حافزاً لانخراط جميع الآليات الممكنة في ذلك، سعياً لتحسين فرص الحصول على هذا التدخل على الصعيد العالمي. وكمثال على ذلك، نشرت منظمة الصحة العالمية في 17 كانون الأول/ديسمبر 2021 الدعوة السابعة الموجهة إلى مصنعي العلاجات المضادة لكوفيد-19 من أجل [إبداء الرغبة في تقييم المنتجات](#) إلى وحدة التأهيل المسبق التابعة للمنظمة، والتي شملت عقار مولنوبرافير. وإذا أثبت هذا التقييم أن منتجاً ما وما يقابله من موقع (مواقع) تصنيعية (وسريرية) يفي بالمعايير الموصى بها من قبل المنظمة، سيتم إدراجه في قائمة المنتجات الطبية التي تُعتبر مقبولة للشراء من قبل منظمات الأمم المتحدة وغيرها. وقد تقوم فرادى البلدان بصياغة مبادئ توجيهية خاصة بها في هذا الشأن، مع مراعاة الموارد المتاحة، وتحديد أولويات خيارات المعالجة وفقاً لذلك.

الوصول إلى وسائل تشخيص فيروس كورونا-سارس-2: بما أن هذه التوصية تؤكد على الحاجة إلى إعطاء العلاج باستخدام عقار مولنوبرافير في غضون 5 أيام من بدء ظهور الأعراض؛ فمن الضروري زيادة فرص الحصول على الاختبارات التشخيصية وضمان استخدامها على النحو المناسب. وبالتالي، هناك حاجة إلى توفير اختبارات موثوقة لتشخيص كوفيد-19 واستخدامها في الوقت المناسب (بما في ذلك استخدام اختبار تضخيم الحمض النووي والاختبارات التشخيصية السريعة لكشف المستضدات) لتحسين الوصول إلى الأدوية، وخاصة تلك التي تستهدف المرحلة المبكرة من المرض. ويمكن أن يؤدي الاستخدام المناسب للاختبارات التشخيصية السريعة لكشف المستضدات إلى تحسين التشخيص والوصول إلى الرعاية مبكراً، لا سيما في المجتمع المحلي وفي أماكن الرعاية الصحية الأولية. وينبغي للبرامج الوطنية أن تحسّن نظم اختباراتهما إلى الحد الأمثل لتعكس الحالة الوبائية المحلية، وأهداف الاستجابة، والموارد المتاحة واحتياجات سكانها.

المبشرات

أسهمت توليفة من البيّنات وشواغل الأمانة القائمة على البيانات قبل السريرية والقيم والتفضيلات والجدوى، في صدور التوصية المشروطة لاستخدام عقار مولنوبرافير فقط لمرضى الحالات غير الوخيمة لعدوى كوفيد-19، المعرضين لأشد المخاطر الموجبة للإدخال للمستشفى.

وتشمل الخصائص النموذجية للأشخاص الأكثر عرضة للخطر أولئك الذين لم يتم تطعيمهم، أو كبار السن، أو أولئك الذين يعانون من نقص المناعة و/أو الأمراض المزمنة (مثل مرض السكري).

ومن المرجح أن تحقق أقلية فقط من المرضى الأكثر عرضة للخطر فائدة كافية للتعويض عن مخاطر العلاج وغيرها من القيود والعيوب. ويشمل ذلك الانتقال إلى الأدوات الموثوقة لتحديد المرضى المعرضين لمخاطر عالية، ومحدودية توافر الدواء، والشواغل المتعلقة بالأمنية الموجزة أدناه.

- كانت لدى الفريق مخاوف بشأن خطر المقاومة الناشئة مع نشر مضاد جديد للفيروسات كعلاج أحادي (انظر قسم آلية العمل). هناك قدر كبير من عدم اليقين فيما يتعلق بمدى سرعة ظهور المقاومة؛ وفي غياب بيانات سريرية كافية، خلص الفريق إلى أنه لا تزال هناك شكوك كبيرة.
- فيما يتعلق بخاطر تشجيع الدواء على ظهور متحورات جديدة، لاحظ الفريق أن هناك احتمالاً ضئيلاً بأن يؤدي الدواء إلى ضغط انتقائي لمتحور جديد؛ ولا يزال هناك قدر كبير من عدم اليقين في غياب البيانات السريرية الكافية.
- عقار مولنوبيرافير هو عامل مُطَفِّر في خلايا الثدييات في المختبر، ولكن لا يوجد دليل على الإطْفار في النماذج الحيوانية أو البشر. ولذلك أقرّ الفريق بعدم اليقين فيما يتعلق بالسمية الجينية على المدى الطويل واحتمال حدوث ورم خبيث مرتبط بعقار مولنوبيرافير.
- بالنظر إلى البيانات المستمدة من إجراء الفئران بشأن تأثيره على سُمك صفيحة النمو، لا ينبغي استخدام عقار مولنوبيرافير للأطفال. وبالمثل، بما أن عقار مولنوبيرافير استثار فتكاً بالأجنة وتأثيراً مشوهاً للذرية عند إعطائه للحيوانات الحامل، فلا ينبغي استخدامه للنساء الحوامل أو المرضعات.
- أقرّ الفريق بأن تكوين الحيوانات المنوية قد يكون أيضاً عرضة بشكل خاص للآثار الطافرة لعقار مولنوبيرافير، ولكن كان هناك عدم يقين فيما يتعلق بالعواقب المترتبة للأطفال الذين يولدون من قبل آباء يتلقون عقار مولنوبيرافير أو تلقوه مؤخراً.

القابلية للتطبيق

يشوب عدم اليقين في الوقت الحالي قابلية هذه التوصية للتطبيق على الأطفال والمرضعات والحوامل، حيث ضمت التجارب المعشاة المصنّبة بالشواهد المدرجة بالغات غير حوامل فقط. ومع ذلك، خلص الفريق إلى أنه لا ينبغي تقديم عقار مولنوبيرافير للأطفال أو المرضعات أو الحوامل المصابات بكوفيد-19. وبالإضافة إلى ذلك، ينبغي توجيه الرجال الذين يخطون للإنجاب حول إمكانية حدوث تأثير وراثي مؤقت على إنتاج خلايا الحيوانات المنوية (انظر قسم استراتيجيات التخفيف). ومن المرجح أن يكون الخطر غير المعروف على المدى الطويل للسمية الجينية أعلى في المرضى الأصغر سناً مقارنةً بالمرضى الأكبر سناً، وبالتالي يجب تجنب استخدامه للبالغين الأصغر سناً غير المعرضين لخطر كبير. وكانت لدى الفريق أيضاً مخاوف بشأن ما إذا كان الدواء سيحتفظ بفاعليته ضد المتحورات الناشئة المثيرة للقلق مثل أوميكرون. وفي حين لا يوجد أساس جزيئي لفقدان الفاعلية، لاحظ الفريق أن الأحمال الفيروسية العالية وشدة المرض المرتبطة بها قد تؤثر على فعالية عقار مولنوبيرافير. ويمثل هذا مجالاً آخر من عدم اليقين، بالنظر إلى أن البيانات المتاحة حالياً لم تشمل المرضى الذين يعانون من متحورات أحدث، بما في ذلك أوميكرون (انظر القسم 9).

سؤال ذو صبغة سريرية/مقارنة تأثير الأدوية على المرضى

فئة المرضى: مرضى الحالات غير الوخيمة لعدوى كوفيد-19

التدخل: استخدام مولنوبيرافير

أساس المقارنة: الرعاية المعيارية

ملخص

ملخص البيانات

تم إبلاغ التحليل التلوي الشبكي الحي لعقار مولنوبيرافير من خلال ست تجارب معشاة مضبّطة بالشواهد سجلت 4827 مريضاً مصابين بحالات غير وخيمة في العيادات الخارجية؛ وتمكّن الفريق المعني بالتحليل التلوي الشبكي الحي من الوصول إلى البيانات الخاصة بـ4796 مريضاً. وسُجّلت جميع التجارب المعشاة المضبّطة بالشواهد؛ ولم يُنشر أيٌّ منها في المجالات التي يراجعها النظراء. ولم تسجل أيٌّ من الدراسات المدرجة الأطفال أو الحوامل. ويلخص [التذييل](#) خصائص الدراسة ومخاطر تصنيفات التحيز، وتقديرات الأثر حسب النتائج والأشكال البيانية المقارنة المرتبطة بها بالنسبة لعقار مولنوبيرافير مقابل الرعاية المعيارية.

وبالنسبة لمرضى الحالات غير الوخيمة من عدوى كوفيد-19، يوضح ملخص جدول الحاصلات وفقاً لنهج تصنيف التوصيات وقياسها وتطويرها وتقييمها (GRADE) التأثيرات النسبية والمطلقة لعقار مولنوبيرافير مقارنةً بالرعاية المعيارية من حيث النتائج محل الاهتمام، مع تحديد تصنيفات درجة اليقين، حسبما يفيد به التحليل التلوي الشبكي الحي (3).

تحليل المجموعات الفرعية

طلب الفريق خمسة تحليلات محددة مسبقاً للمجموعات الفرعية:

1- العمر: الأطفال (من تقل أعمارهم عن 19 عاماً) مقابل البالغين (20-60 عاماً) مقابل البالغين الأكبر سناً (من تزيد أعمارهم على 60 عاماً).

2- وخامة المرض في وقت بدء العلاج: غير وخيم مقابل وخيم مقابل حرج.

3- المدة من بداية الأعراض.

4- الحالة المصلية (إيجابية مصلية مقابل سلبية مصلية).

5- حالة التطعيم (غير ملقح مقابل ملقح).

ولم تُدرج الدراسات الأطفال، ولا المرضى الذين يعانون من أمراض خطيرة أو حرجة. وأدرجت جميع الدراسات الأفراد غير الملقحين مع مدة أقل من 5 أيام من بداية الأعراض. ولم يُبلغ عن البيانات المتعلقة بالحالة المصلية.

الإطار الزمني للنتيجة	نتائج الدراسة والقياسات	أساس المقارنة الرعاية المعيارية	التدخل مولنوبيرافير	درجة اليقين في البيانات (جودة البيانات)	ملخص نُعوي مبسط
الوفيات	نسبة الأرجحية 0,06 (ف.ث). 95% (0 - 0,4) استناداً إلى بيانات من 4796 مشاركاً في 6 دراسات. (مُعشاة مُضَبَّطة بالشواهد)	لكل 1000	0 لكل 1000	منخفضة	قد يكون لعقار مولنوبيرافير تأثيرٌ ضئيلٌ على معدل الوفيات.
التهوية الميكانيكية	نسبة الأرجحية 1 (ف.ث. 95% -0,0 - 59,74) استناداً إلى بيانات من 1220 مشاركاً في دراسة واحدة. (مُعشاة مُضَبَّطة بالشواهد)	لكل 1000	8 لكل 1000	منخفضة جداً	تأثير مولنوبيرافير على بسبب مخاطر التحيز الجسيمة والمستوى الخطير الميكانيكية غير مؤكد جداً من عدم الدقة ² تماماً.
مخاطر التجارب المؤدية إلى الدخول للمستشفى	نسبة الأرجحية 0,54 (ف.ث. 95% 0,3 - 0,89) استناداً إلى بيانات من 4688 مشاركاً في 5 دراسات. (مُعشاة مُضَبَّطة بالشواهد)	لكل 1000	19 لكل 1000	متوسطة	مولنوبيرافير ربما يقلل من دخول المستشفى
المخاطر الأعلى المؤدية إلى الدخول للمستشفى	نسبة الأرجحية 0,54 (ف.ث. 95% 0,3 - 0,89) استناداً إلى بيانات من 4688 مشاركاً في 5 دراسات. (مُعشاة مُضَبَّطة بالشواهد)	لكل 1000	33 لكل 1000	متوسطة	مولنوبيرافير ربما يقلل من دخول المستشفى
أعلى المخاطر المؤدية إلى الدخول للمستشفى	نسبة الأرجحية 0,54 (ف.ث. 95% 0,3 - 0,89) استناداً إلى بيانات من 4688 مشاركاً في 5 دراسات. (مُعشاة مُضَبَّطة بالشواهد)	لكل 1000	57 لكل 1000	متوسطة	مولنوبيرافير ربما يقلل من دخول المستشفى
التأثيرات الضائرة التي تؤدي إلى إيقاف استخدام الدواء	استناداً إلى بيانات مستمدة من 4796 مشاركاً في 6 دراسات. (مُعشاة مُضَبَّطة بالشواهد)	لكل 1000	0 لكل 1000	مرتفعة	هناك فرق ضئيل أو معدوم في التأثيرات الضائرة التي تؤدي إلى إيقاف استخدام الدواء

الإطار الزمني للنتيجة	نتائج الدراسة والقياسات	أساس المقارنة الرعاية المعيارية	التدخل مولنوبيرافير	درجة اليقين في البيانات (جودة البيانات)	ملخص نُغوي مبسط
المدة حتى زوال الأعراض	الأقل أفضل استناداً إلى بيانات مستمدة من: 3078 مشاركاً في 3 دراسات. (مُعشاة مُضَبَّطة بالشواهد)	9 وَسْطِي	5,6 متوسط	متوسطة	مولنوبيرافير ربما يقلل من مدة الأعراض
			الفرق: متوسط 3,4 أيام أقل (ف.ث. 95% 4,8 أقل - 1,7 أقل)	بسبب خطر كبير من التحيز ⁶	
أورام خبيثة			تشير الدراسات المخبرية والحيوانية إلى إمكانية توليد السرطان	منخفضة جداً لا توجد بيانات بشرية مع متابعة طويلة الأجل	تأثير مولنوبيرافير على السرطان غير مؤكد.

- 1- مستوى عدم المباشرة: خطير. إن المخاطر الأساسية بين جميع الفئات منخفضة للغاية، مما يعني أن أي تأثير على الوفيات سيكون ضئيلاً جداً. وهناك بعض الأشخاص المعرضين لمخاطر أساسية أعلى بكثير، والذين لا يمكن التعرف عليهم بسهولة. وبالنسبة لهؤلاء المرضى، قد يكون لعقار مولنوبيرافير تأثير مهم على الوفيات. مستوى عدم الدقة: خطير. لم يكن هناك سوى 11 حدثاً إجمالاً (10 أحداث في الأذرع الضابطة وحدث واحد في أذرع عقار مولنوبيرافير).
- 2- مخاطر التحيز: جسيمة. التجربة الوحيدة التي أبلغت عن التهوية الميكانيكية لم تكن محجوبة. مستوى عدم الدقة: خطير للغاية. عدد قليل جداً من الأحداث ، أسفرت عن فترات كبيرة جداً ذات مصداقية تشمل آثاراً مهمة وغير مهمة.
- 3- مستوى عدم الدقة: خطير. يتضمن الفاصل الزمني الأعلى مصداقية تأثيراً ضئيلاً وغير مهم على دخول المستشفى (4 أقل لكل 1000).
- 4- مستوى عدم الدقة: خطير. يتضمن الفاصل الزمني الأعلى مصداقية تأثيراً ضئيلاً وغير مهم على دخول المستشفى (4 أقل لكل 1000).
- 5- مستوى عدم الدقة: خطير. يتضمن الفاصل الزمني الأعلى مصداقية تأثيراً ضئيلاً وغير مهم على دخول المستشفى (4 أقل لكل 1000).
- 6- مخاطر التحيز: جسيمة. كانت جميع التجارب الثلاث معرضة لخطر تحيز مرتفع بسبب الانحرافات عن التدخل المقصود (عدم وجود حجب). وكانت إحدى التجارب معرضة لخطر تحيز مرتفع بسبب احتمال عدم كفاية إخفاء التعشية.

استراتيجيات التخفيف لمعالجة الشواغل المتعلقة بالمأمونية

جديد

إطار معلوماتي

في ظل الشواغل المتعلقة بمأمونية عقار مولنوبيرافير (انظر قسم آلية العمل)، تترك المنظمة الحاجة إلى التخفيف من المخاطر، سواء بالنسبة للمرضى الأفراد أو على مستوى السكان.

وتأخذ التوصية المشروطة في الاعتبار إحدى هذه الاستراتيجيات: أي قصر التدخل على المرضى الأكثر عرضة لخطر دخول المستشفى أو الوفاة. وتشمل الخصائص النموذجية للأشخاص الأكثر عرضة للخطر كبار السن وحالات نقص المناعة و/أو الأمراض المزمنة (مثل مرض السكري) وعدم التطعيم ضد كوفيد-19. وللاطلاع على قدر أكبر من المعلومات عن التطعيم ضد كوفيد-19، انظر توصيات [فريق الخبراء الاستشاري الاستراتيجي المعني بالتمنيع](#) التابع للمنظمة للوقوف على مزيد من التفاصيل.

وتشمل استراتيجيات التخفيف الأخرى ما يلي:

- يجب أن يتم اتخاذ القرارات حول العلاج باستخدام عقار مولنوبيرافير باستخدام نموذج مشترك لاتخاذ القرار، مما يضمن أن يكون الطبيب على دراية جيدة بالفوائد والأضرار المحتملة للعلاج وقادراً على شرحها للمريض من أجل اتخاذ قرارات مستنيرة. انظر قسم المعلومات العملية.
- لا ينبغي أن يعطى عقار مولنوبيرافير للحوامل أو المرضعات أو للأطفال. وفي حالة الشك في الحمل، يجب إجراء اختبار الحمل قبل بدء العلاج. وإذا نُظِرَ في علاج امرأة في سن الإنجاب، فيجب تسهيل المشورة بشأن تحديد النسل أثناء العلاج ولمدة 4 أيام بعد الجرعة الأخيرة من عقار مولنوبيرافير.
- يجب توجيه الرجال الذين يخططون للإنجاب حول إمكانية التأثير المؤقت للسمية الجينية على إنتاج خلايا الحيوانات المنوية، ويجب نصح أولئك النشطين جنسياً مع الإناث باستخدام وسائل منع الحمل أثناء العلاج ولمدة 3 أشهر على الأقل بعد الجرعة الأخيرة من عقار مولنوبيرافير (23).
- من المرجح أن يكون الخطر غير المعروف على المدى الطويل للسمية الجينية أعلى لدى المرضى الأصغر سناً مقارنةً بالمرضى الأكبر سناً؛ وبالتالي يجب أن يكون الاستخدام محدوداً للبالغين الأصغر سناً غير المعرضين لخطر كبير.
- يجب الترتيب لإجراء رصد نشط لتسلسل فيروس كورونا-سارس-2 المكتشف في عينات الجهاز التنفسي السريرية (بما قد يشمل البوليمراز والبروتين الشوكي) للمرضى الذين يتلقون العلاج، بما في ذلك الأفراد الأكثر عرضة للخطر (منقوصو المناعة).
- اليقظة الدوائية: يجب أن يكون استخدام عقار مولنوبيرافير مصحوباً ببرنامج قوي ونشط لليقظة الدوائية.

1-1-6 آلية العمل

عقار مولنوبيرافير هو مضاد للفيروسات متاح عن طريق الفم، تم تصميمه في الأصل كعلاج للإنفلونزا، رغم عدم الموافقة عليه. ويمنع الدواء استنساخ فيروس كورونا-سارس-2 بفاعلية مختبرية على نطاق واسع، على غرار عقار ريمديسيفير، وأعيد توظيفه في وقت مبكر من التطوير كمضاد لهذا الفيروس (24)(25).

ومولنوبيرافير هو عقار غير نشط متاح عن طريق الفم من نظير الريبونوكليوزيد (NHC) B-D-N4-hydroxycytidine وهو دواء نوكلوزيدي، لكن آلية العمل تنطوي على طفرات قاتلة للفيروس. وهذا يتناقض مع إنهاء السلسلة الذي شوهد مع النظائر الأخرى المضادة للفيروسات (مثل ريمديسيفير وتلك المستخدمة في فيروس العوز المناعي البشري أو فيروس التهاب الكبد الوبائي) (26). ويتم دمج نظير الريبونوكليوزيد NHC بواسطة بوليمراز الحمض النووي المعتمد على الحمض النووي الريبوزي لفيروس كورونا-سارس-2، بدلاً من نوكلوزيدات السيتوزين C أو اليوراسيل U، في الحمض النووي الريبوزي الجيني أو شبه الجيني أثناء نسخ جينوم قالب الحمض النووي الريبوزي. ثم تُستخدَم الأحماض النووية الريبية الناتجة المحتوية على نظير الريبونوكليوزيد NHC نفسها كقالب لإنتاج الأحماض النووية الريبية اللاحقة المتوقع أن تتحوّر ولا يُعتَقَد بالتالي أن تشكّل فيروسات وظيفية (26) (27).

ويتم إعطاء مولنوبيرافير عن طريق الفم مرتين يومياً على عكس ريمديسيفير، الذي يُعطى عن طريق التسريب داخل الوريد مرة واحدة يومياً. وفي المتطوعين الأصحاء، يحقق مولنوبيرافير (800 ملغ) أقصى تركيزات لبلازما مستقبّله النشط بواقع 3600 نانوغرام/مل (28). وهذا أعلى مما يحققه ريمديسيفير (2200 نانوغرام/مل) (29). ومع ذلك، فإن عمر النصف داخل الخلايا لمستقبّ مولنوبيرافير النشط أقصر في خطوط الخلايا البشرية (3 ساعات) مقارنةً بمستقبّ ريمديسيفير النشط (35 ساعة) (28).

وقد ثبت أن الجرعات العالية من مولنوبيرافير (250 مغ/كغ مرتين يومياً) فعالة في الهامستر الذهبي السوري المصاب بفيروس كورونا-سارس-2؛ ومع ذلك، لم يتم الإبلاغ عن أنّ الحرائك الدوائية للبلازما الحيوانية تُقاس بتلك التي شوهدت في البشر (30). وتتوفر أيضاً أدلة على النشاط المضاد للفيروسات من دراسة أُجريت على القوارض المصابة بفيروس كورونا-سارس-2 بجرعات أقل (31). وعندما تم الجمع بين مولنوبيرافير وفاببيرافير في الهامستر الذهبي السوري المصاب، كانت الفعالية أكبر مما كانت عليه عند إعطاء أيّ من العقارين وحده (32).

ويحتفظ مولنوبيرافير بمفعوله ضد متحوّري ألفا وبيتا في الجسم الحي (33)، ومتحوّري دلتا وأوميكرون في المختبر (34)(35). ولا توجد بيانات متاحة حالياً تثبت مفعوله ضد متحوّري دلتا أو أوميكرون في الجسم الحي، وبينما يبدو أنه لا يوجد أساس جزيئي لفقدان المفعول، يتنبّأ عدم يقين حول ما إذا كان ارتفاع معدل الاستنساخ أو الانتقال قد يؤثر على نجاعة الدواء.

ظهور المقاومة: يتباين ظهور مقاومة لبعض النيوكليوزيدات المستخدمة في فيروسات أخرى؛ حيث يظهر بعضها بسهولة، فيما يظهر البعض الآخر ببطء أكبر. ويُعتَبَر أنّ الحاجز أمام مقاومة دواء معين لفيروس معين بشكل عام يزداد مع عدد الطفرات المطلوبة لظهورها. ولا تتوفر حالياً بيانات كافية للتأكد من مدى ارتفاع حاجز مقاومة مولنوبيرافير لفيروس كورونا-سارس-2. واستناداً إلى الخبرات المكتسبة مع أدوية أخرى مضادة للفيروسات النيوكليوزيدية (بعضها لديه حاجز عالٍ أمام المقاومة وبعضها لديه حاجز منخفض)، فإنّ الدواء سيضع ضغطاً انتقائياً للطفرات المقاومة داخل الفرد، مع إمكانية الانتشار على مستوى السكان.

وتحدث المقاومة من خلال التباين المتأصل في التسلسلات الفيروسية التي تحدث تلقائياً مع تنسخ الفيروس. ويتم اختيار تباينات الصدفة، المعروفة باسم الضغط الانتقائي، عندما تمنح ميزة البقاء على قيد الحياة في وجود الدواء. وفي بعض الأحيان، يتسم الفيروس بالقدرة على إحداث طفرة ويمكن اختيار طفرات ثانوية لاحقاً لاستعادة تلك القدرة. ويتعلق عدم اليقين الرئيسي بمدى سرعة ظهور المقاومة أكثر مما إذا كانت ستظهر أم لا. وقد يكون هناك خطر أكبر للمقاومة في المرضى منقوصي المناعة بسبب طول ذيل الاستنساخ في هذه المجموعة. وقد يكون هناك أيضاً خطر أكبر للمقاومة في المرضى الذين يعانون من ضعف الالتزام حيث يتعرض الفيروس لتركيزات دوائية دون المستوى الأمثل. وسيكون معدل ظهور المقاومة أبداً إذا تم إعطاء الأدوية مجتمعة لأنه ستكون هناك حاجة إلى المزيد من الطفرات لإكساب المقاومة لأدوية متعددة أكثر مما سيكون مطلوباً لدواء واحد. وتجدر الإشارة إلى أن الدراسات التي أُجريت على الحيوانات أظهرت أيضاً أن تركيبات الأدوية أكثر فعالية. ويتمثل خطر المقاومة للمرضى الأفراد في فشل الدواء بسبب ضعف فاعليته. وإذا تم نقل المقاومة، فهناك خطر فشل الفاعلية على مستوى السكان وقد تكون المحاولات اللاحقة لدمج الدواء غير مجدية بسبب "العلاج الأحادي الوظيفي" بواسطة العامل الشريك. ولا يمكن تقدير الحاجز الجيني للمقاومة بدون بيانات. لذلك هناك حاجة إلى بيانات غير سريرية و/أو سريرية، وهي غير متوفرة حالياً بشأن مولنوبيرافير.

ظهور متحورات جديدة: أُشير إلى أن تولد الطفرات العشوائية الناشئة عن آلية عمل مولنوبيرافير قد يزيد من التنوع في التسلسلات الفيروسية مما قد يؤدي إلى ظهور متحورات جديدة بسرعة أكبر (36). وعلى عكس اعتبارات المقاومة، فإنه لا يوجد أساس مفاهيمي بشأن مولنوبيرافير يضع ضغطاً انتقائياً على ظهور متحورات جديدة. ويكون تباين التسلسل أقل نظراً لأن مولنوبيرافير مدمج فقط بدلاً من قاعدتين من قواعد النيوكليوتيدات الأربعة في الجينوم خلافاً لما سيكون عليه إذا تم دمجها بدلاً من أي نيوكليوتيد. ولا يوجد دليل مباشر لدعم أو دحض فرضية المتحورات، وبالتالي فإن الخطر غير قابل للقياس الكمي حالياً.

واعترف بأن معدل ظهور المقاومة وخطر التنوع الإضافي في الجينوم الفيروسي الذي يؤدي إلى متحورات جديدة يزداد مع ارتفاع عدد المرضى الذين يتلقون التدخل.

المأمونية غير السريرية: استعرض الفريق البيانات المتاحة للجمهور حول المأمونية غير السريرية بشأن مولنوبيرافير من وثائق اجتماع إدارة الأغذية والعقاقير للترخيص باستخدام مولنوبيرافير في حالات الطوارئ (30 تشرين الثاني/نوفمبر 2021) (37). وتم تسليط الضوء على الشواغل التالية المتعلقة بالمأمونية:

- أظهرت بيانات علم السموم الوراثة أن مولنوبيرافير عامل مطفر في المختبر، ولكن لم يكن هناك دليل على إطفار في النماذج الحيوانية. وأقر الفريق بأوجه عدم اليقين في البيانات المتاحة وخلص إلى أنه استناداً إلى المعلومات المتاحة قد يكون أو لا يكون مولنوبيرافير مسرطناً في البشر.
- لوحظت زيادة في سُمك صفيحة النمو مرتبطة بانخفاض تكوين العظام في الجرذان سريعة النمو ولكن ليس في الفئران أو الجرذان أو الكلاب. وقرّر الفريق أنه لا ينبغي بالتالي إعطاء مولنوبيرافير للمرضى الأطفال.
- الأهم من ذلك، أمكن اكتشاف تركيزات منخفضة من نظير الريبونوكليوزيد NHC (0,09% من حالات تعرض الأمهات) في أجزاء الفئران البالغة من العمر 10 أيام مما يشير إلى أن نظير الريبونوكليوزيد NHC موجود في حليب الثدي. وقرّر الفريق أنه لا ينبغي إعطاء مولنوبيرافير للمرضعات.

- في تقييمات علم السميات الإنمائية والإنجابية، لوحظ انخفاض أوزان أجسام الأجنة في الجرذ والأرانب، مع ارتباط ارتفاع حالات التعرض أيضاً بالفتك بالنطفة-الجنين والمسوخ في الجرذان. ووفقاً لذلك، لا ينبغي إعطاء مولنوبرافير أثناء الحمل.
- لم تكن هناك بيانات متاحة تتعلق بتكوين الحيوانات المنوية، الذي قد يكون عرضة بشكل خاص لتأثير الطفرات لدى الذكور البالغين. ولا تتوفر بيانات لتحديد عواقب ذلك على النطف/الأجنة التي ينجبها آباء كانوا يتناولون مولنوبرافير أو تناولوه مؤخراً.

6-2 مثبّطات جانوس كيناز (Janus kinase) (نُشِرَت في 14 كانون الثاني/يناير 2022)

إطار معلوماتي

نُشرت توصيات بشأن مثبّطات Janus kinase (JAK)، تحديداً باريسيتينيب وروكسوليتينيب وتوفاسيتينيب، لمرضى الحالات الوخيمة أو الحرجة لعدوى كوفيد-19 في 14 كانون الثاني/يناير 2022 ضمن [الإصدار الثامن](#) لمبادئ المنظمة التوجيهية القابلة للتعديل وفي المجلة الطبية البريطانية بعنوان [توصيات سريعة](#). وجاءت بعد توافر ثلاث من التجارب المعشّاة المضبّطة بالشواهد بشأن باريسيتينيب، واثنين بشأن روكسوليتينيب، وواحدة بشأن توفاسيتينيب، وفقاً للتحليل التلوي الشبكي الحي المتعلق بالعلاجات الدوائية (3). ولم تُجر أيّ تغييرات بالنسبة للتوصيات الخاصة بمثبّطات JAK في هذا الإصدار التاسع للمبادئ التوجيهية.

عقار باريسيتينيب، لمرضى الحالات الوخيمة أو الحرجة لعدوى كوفيد-19

توصية قوية بالاستخدام

نوصي بالعلاج بعقار باريسيتينيب (توصية قوية بالاستخدام).

- جنباً إلى جنب مع عقار باريسيتينيب، ينبغي أيضاً إعطاء الكورتيكوستيرويدات لمرضى الحالات الوخيمة أو الحرجة لعدوى كوفيد-19 (انظر القسم 6-11).
- سبقت التوصية بحاصرات مستقبلات الإنترلوكين-6 (توسيليزوماب أو ساريلوماب) لعلاج مرضى الحالات الوخيمة أو الحرجة لعدوى كوفيد-19 (انظر القسم 6-6). ولا ينبغي إعطاء حاصرات مستقبلات الإنترلوكين-6 وباريسيتينيب معاً، وإنّما يجب النظر إليها على أنّها بدائل. ويعتمد اختيار ما إذا كنت تريد استخدام باريسيتينيب أو مانع مستقبلات الإنترلوكين-6 على توافرها، بالإضافة إلى العوامل السريرية والسياقية (انظر المبررات).

معلومات عملية

يمكن الاطلاع على اعتبارات إضافية في [موجز للمسائل العملية](#). ويمكن أيضاً العثور على معلومات مفيدة في صحيفة الوقائع الصادرة عن إدارة الغذاء والدواء الأمريكية لمقدمي الرعاية الصحية، استناداً إلى الترخيص باستخدام باريسيتينيب في حالات الطوارئ (38). ونُورِد فيما يلي ملخصاً موجزاً للنقاط الرئيسية:

المسار والجرعة والمدة:

- الجرعة الموصى بها هي 4 ملغ يومياً عن طريق الفم للبالغين الذين يبلغ معدّل الترشّيح الكُبيبي لديهم 60 مل/دقيقة/1,73 م² أو أكثر.
- مدة العلاج الكلي 14 يوماً أو حتى الخروج من المستشفى، أيهما أقرب. المدة المثلى للعلاج غير معروفة، وتعكس المدة المقترحة ما تمّ استخدامه في التجارب التي توفر بيانات على آثار العلاج بعقار باريسيتينيب.

تعديل نظام الجرعة:

- المرضى الذين يعانون من نقص الكريات البيض أو القصور الكلوي أو القصور الكبدي (ملاحظة: يجب مراقبة هذه المعالم أثناء العلاج)؛
 - المرضى الذين يتناولون مثبّطات ناقل الأنيون العضوي القوي 3 (مثل بروبنيسيد)، هناك تفاعلات دوائية تستدعي تخفيض الجرعة.
- التوقيت:** ينبغي البدء في إعطاء باريسيتينيب (مثل حاصرات مستقبلات الإنترلوكين-6، بالتزامن مع الكورتيكوستيرويدات الجهازية؛ وليس هناك توقيت محدد خلال فترة الإدخال للمستشفى أو مسار المرض.

البيّنات الداعمة لاتخاذ القرار

الفوائد والأضرار

فيما يتعلق بمرضى الحالات الوخيمة أو الحرجة، ربما يقلل باريسيتينيب من الوفيات ومدة التهوية الميكانيكية، ويحدّ من مدة الإقامة في المستشفى. ومن المحتمل أن يؤدي إلى زيادة طفيفة أو معدومة في الأحداث السلبية الخطيرة.

أجريت تحليلات لمجموعات فرعية بشأن مثبّطات جانوس كيناز كفتة (وليس على أدوية فردية) ولم تكشف عن أيّ بيّنة على وجود تأثير في المجموعة الفرعية على الخطر النسبي لدى المرضى الأصغر سناً (أقلّ من 70 سنة) مقابل المرضى الأكبر سناً؛ وأصحاب الحالات الحرجة مقابل الحالات الخطيرة لكوفيد-19؛ وأولئك الذين يتلقون أو لا يتلقون الكورتيكوستيرويدات عند خط الأساس؛ وأولئك الذين يتناولون ريمديسيفير ولا يتناولونه عند خط الأساس.

درجة اليقين في البيّنات

صنّف اليقين بشأن البيّنات على أنه: متوسط بالنسبة لانخفاض معدل الوفيات (صنّف من عالٍ بالنسبة لتجربة موسعة جارية قد تُغيّر تقديرات الأثر وعدم المباشرة بسبب فترة المتابعة القصيرة نسبياً التي تقترب من 28 يوماً والتي ربما تكون غير كافية لالتقاط جميع الأحداث ذات الصلة)؛ وعالٍ بالنسبة للحدّ من مدة الإقامة في المستشفى؛ ومتوسط بالنسبة لتقليل مدة التهوية الميكانيكية وحدوث زيادة طفيفة أو معدومة في الأحداث السلبية الخطيرة، حيث تراجع تصنيف كليهما بسبب انعدام الدقة بشكل خطير؛ ومنخفض بالنسبة للحاجة إلى التهوية الميكانيكية، حيث تراجع التصنيف بسبب انعدام الدقة بدرجة بالغة الخطورة.

ولاحظ الفريق على وجه الخصوص أنّ خطر الإصابة بعدوى خطيرة (بكتيرية وفطرية) قد يختلف اختلافاً كبيراً في أجزاء مختلفة من العالم وفقاً لمعدلات انتشار العدوى الأساسية (مثل السل). وربما لا يكون لذلك أهمية تُذكر بسبب قصر مسار عقار باريسيتينيب المستخدم لعلاج كوفيد-19، لكنّ البيّنات محدودة نظراً لمحدودية الانتشار الجغرافي للتجارب المشمولة وقصر فترات المتابعة.

التفضيلات والقيم

بتطبيق القيم والتفضيلات المتفق عليها (انظر القسم 7)، استنتج الفريق أنّ مرضى الحالات الخطيرة أو الحرجة لكوفيد-19 المطلعين جميعهم تقريباً يرغبون في تناول باريسيتينيب بسبب الانخفاض المرجح في الوفيات، والبيّنات المتوسطة اليقين بشأن زيادة ضئيلة أو معدومة في الأحداث الضائرة الخطيرة. واعتُبرت فائدة باريسيتينيب فيما يتعلق بالوفيات ذات أهمية حاسمة للمرضى، واطمأنّ الفريق من خلال البيّنات المتوسطة اليقين بشأن زيادة ضئيلة أو معدومة في الأحداث الضائرة الخطيرة. وتوقع الفريق وجود تباين طفيف في القيم والتفضيلات بين المرضى بالنسبة لهذا التدخل.

الموارد والاعتبارات الأخرى

الآثار المتعلقة بالموارد والإنصاف وحقوق الإنسان

بالمقارنة مع بعض العلاجات المرشحة الأخرى لكوفيد-19، يُعتبر عقار باريسيتينيب مكلفاً. ولا تأخذ التوصية في الحسبان فعالية التكلفة. ويمثل الحصول على هذه الأدوية تحدياً في أجزاء كثيرة من العالم. ومن المرجح، إذا لم تتضافر الجهود في هذا الشأن، أن يبقى الأمر كذلك، لاسيما في المناطق الشحيحة الموارد. لذلك، فإنّ هذه التوصية القوية يمكن أن تقاوم قضية عدم المساواة في مجال الصحة. وعلى الجانب الآخر، وبالنظر إلى الفوائد الظاهرة للمرضى، فإنها يمكن أن توفر حافزاً أيضاً لإشراك جميع الأجهزة والآليات الممكنة لتحسين فرص الحصول على هذه المعالجات على الصعيد العالمي. وقد تقوم فرادى البلدان بصياغة مبادئ توجيهية خاصة بها في هذا الشأن، مع مراعاة الموارد المتاحة، وتحديد أولويات خيارات المعالجة وفقاً لذلك. وقد نشرت منظمة الصحة العالمية في 17 كانون الأول/ديسمبر 2021 الدعوة السابعة الموجهة إلى مصنّعي العلاجات الدوائية المضادة لكوفيد-19 من أجل [إبداء الرغبة في تقييم المنتجات إلى وحدة التأهيل المسبق التابعة للمنظمة](#)، بما يشمل عقار باريسيتينيب.

وفي ظل نقص الأدوية، قد يكون من الضروري تحديد أولوية استخدام باريسيتينيب من خلال الفرز السريري (6)، من قبيل إعطاء الأولوية للمرضى الذين يعانون من أعلى خط أساس لخطر الوفاة (مثلاً: تفضيل أصحاب الحالات الحرجة على الوخيمة)؛ حيث ستكون الفائدة المطلقة للعلاج لديهم هي الأكبر. ومن بين المقترحات الأخرى لتحديد الأولوية، والتي تنقُر إلى بيّنات مباشرة، التركيز على المرضى الذين يتدهور مسارهم السريري بشكل سريع، وتجنب العلاج بعقار باريسيتينيب لأولئك الذين لديهم فشل مؤكد لأعضاء متعددة (الذين يرجح أن تكون الفائدة لديهم أقل).

المقبولية والجدوى

نظراً لأنّ عقار باريسيتينيب يتم إعطاؤه عن طريق الفم مرة واحدة يومياً، يجب أن يجد المرضى في المستشفى أنه من السهل قبول هذا العلاج. وفي المرضى الذين لا يستطيعون ابتلاع الأقراص، يمكن سحق باريسيتينيب، وتذويبه في الماء، وإعطاؤه عبر أنبوب أنفي معدي (انظر المعلومات العملية).

المبشرات

عند الانتقال من البيئات إلى التوصية القوية باستخدام باريسيتينيب لمرضى الحالات الحادة أو الحرجة من كوفيد-19، أكد الفريق على فوائده بالنسبة للبقاء على قيد الحياة وتقليل مدة الإقامة في المستشفى مع سهولة إعطائه وقلة أو انعدام احتمال وقوع أحداث سلبية خطيرة تُعزى إلى الدواء. وأقر الفريق بأن بعض الأحداث الضائرة الخطيرة، مثل الالتهابات الفطرية، ربما لم يتم التقاطها بدقة خلال فترة المتابعة القصيرة نسبياً في التجارب المشمولة. وبسبب اختلاف آليات العمل، نظر الفريق في باريسيتينيب بشكل منفصل عن مثبطات جانوس كينيز الأخرى (على النحو المبين أدناه). ومثلت التكاليف وفرص الحصول على الدواء اعتبارات مهمة، وأدرك الفريق حقيقة أنّ هذه التوصية يمكن أن تقاوم مسألة عدم المساواة في مجال الصحة. وستوفر هذه التوصية القوية حافزاً للتصدي لهذه المخاوف وتعظيم فرص الحصول على هذا الدواء في جميع المناطق والبلدان. ولم يتوقع الفريق وجود تباينات مهمة في قيم المرضى وتفضيلاتهم، وارتأى أن العوامل السياقية الأخرى لن تستوجب تغيير التوصية (انظر البيئات الداعمة لاتخاذ القرار).

البيئات الناشئة

نظر الفريق بعناية في الآثار المترتبة على تجربة RECOVERY كبرى بعد أن تم تصنيف المرضى عشوائياً إلى معالّجين أو غير معالّجين بعقار باريسيتينيب ووفق إمكانية قيام المحققين بالإبلاغ عن نتائجهم في المستقبل القريب نسبياً. وتشمل الشكوك المتعلقة بهذه التجربة نسبة المرضى الذين تلقوا أيضاً حاصرات مستقبلات الإنترلوكين-6 (انظر أدناه)، ومتى ستكون المعلومات متاحة. واعتبر الفريق أنّ فوائد الباريسيتينيب، مدعومةً ببيئات متوسطة إلى عالية اليقين، كافية لتقديم توصية قوية فورية لاستخدام الدواء، مع الاستعداد لتحديث المبادئ التوجيهية الحية حسب الضرورة بمجرد نشر بيانات التجربة.

دور حاصرات مُستقبّلات الإنترلوكين-6 وعقار باريسيتينيب

التوصيات: سبق أن قدّم الفريق توصية قوية لاستخدام حاصرات مستقبلات الإنترلوكين-6 (توسيليزوماب وساريلوماب) لمرضى الحالات الوخيمة أو الحرجة لعدوى كوفيد-19. ونظر الفريق بعناية فيما إذا كان ينبغي، استناداً إلى البيئات الحالية، إعطاء عقار باريسيتينيب كبديل لحاصرات مستقبلات الإنترلوكين-6 أو بالإضافة إليها. ذلك أنّ الجمع بينهما قد يزيد بشكل غير مقبول من الأضرار، بما في ذلك الالتهابات البكتيرية والفطرية الثانوية. وفي غياب البيئات على تزايد الفائدة، ينصح الفريق بالألا يعطي الأطباء السريريون الدواءين معاً.

عندئذٍ تنشأ المسألة المتعلقة بأساس الاختيار بين حاصرات مُستقبّلات الإنترلوكين-6 وعقار باريسيتينيب (انظر بيئات البحث). فهذه الأدوية لم تخضع لمقارنات مباشرة، وبالتالي فإن أفضل بيئة على آثارها النسبية تأتي من المقارنات غير المباشرة المتولّدة عن التحليل التلوي الشبكي الحي الذي تسترشد به هذه المبادئ التوجيهية. وقد يقلل عقار باريسيتينيب من الوفيات قياساً على حاصرات مستقبلات الإنترلوكين-6 (درجة يقين منخفضة)، وقد يحدّ من مدة التهوية الميكانيكية (درجة يقين منخفضة). وقد يكون هناك اختلاف ضئيل أو معدوم في تأثير العوامل على التهوية الميكانيكية (درجة يقين منخفضة)، وربما يكون هناك فرق ضئيل أو معدوم في الأحداث السلبية التي تؤدي إلى إيقاف الاستخدام (درجة يقين متوسطة) (انظر جدول ملخص النتائج في بيئات البحث).

ورأى الفريق أن البيئات ذات درجة اليقين المنخفضة لا تبرر توصية تؤيد استخدام عقار باريسيتينيب مقابل حاصرات مُستقبّلات الإنترلوكين-6 على أساس تأثيرها على الفوائد والأضرار المهمة للمريض. لذلك، عندما يكون كلا العاملين متاحاً، يجب على الأطباء السريريين الاختيار بينهما بناءً على اعتبارات أخرى. وقد تشمل هذه الاعتبارات الخبرة والراحة في استخدام الأدوية؛ والسياسات المؤسسية المحلية؛ ومسار الإعطاء (عقار باريسيتينيب عن طريق الفم؛ وحاصرات مُستقبّلات الإنترلوكين-6 عن طريق الوريد)؛ والتكلفة.

القابلية للتطبيق

لم يدرج أيٌّ من التجارب المعشّاة والمضبّطة بالشواهد أطفالاً فيها. وعلى ذلك، فإنّ قابلية تطبيق هذه التوصية على الأطفال تظلّ غير مؤكدة. ولا يزال الغموض قائماً أيضاً فيما يتعلق بإعطاء باريسيتينيب للحوامل أو المرضعات. ويجب اتخاذ القرار بشأن استخدام هذا العلاج بين الحامل ومقدم الرعاية الصحية لها أثناء مناقشة ما إذا كانت الفائدة المحتملة تبرر المخاطر المحتملة على الأم والجنين (انظر بيّنات البحث وعلامات تبويب المعلومات العملية).

سؤال ذو صبغة سريرية/مقارنة تأثير الأدوية على المرضى

فئة المرضى: مرضى الحالات الوخيمة أو الحرجة لعدوى كوفيد-19

التدخل: استخدام باريسيتينيب

أساس المقارنة: الرعاية المعيارية

ملخص

ملخص البيّنات

تمّ توجيه التحليل التلوي الشبكي الحي لعقار باريسيتينيب من خلال ثلاث تجارب معشّاة مضبّطة بالشواهد سجلت 2659 مريضاً عبر وخامة المرض (39)(40)(41). وقد سُجّلت كل التجارب المعشّاة المضبّطة بالشواهد، ونُشرت اثنتان منها في مجلات طبية مُحكّمة (41)(40)؛ وكانت إحدى الدراسات نسخة أولية قبل الطباعة (39). وسجلت جميع التجارب الثلاث المعشّاة المضبّطة بالشواهد مرضى في أماكن المرضى الداخليين. ولم تسجل أيٌّ من الدراسات المشمولة أطفالاً أو حوامل. ويبيّن [الجدول](#) خصائص التجارب المعشّاة المضبّطة بالشواهد.

وبالنسبة لمرضى الحالات الوخيمة أو الحرجة من عدوى كوفيد-19، يوضح ملخص جدول الحاصلات وفقاً لنهج تصنيف التوصيات وقياسها وتطويرها وتقييمها (GRADE) التأثيرات النسبية والمطلقة لعقار باريسيتينيب مقارنةً بالرعاية المعيارية من حيث النتائج محل الاهتمام، مع تحديد تصنيفات درجة اليقين، حسبما يفيد به التحليل التلوي الشبكي الحي (1).

تقديرات خط الأساس للمخاطر

كان تقدير مخاطر خط الأساس المطبّق على الحصيلة الحاسمة الأهمية للوفيات بين الحالات الوخيمة والحرجة هو 13% (130 لكل ألف). أما بالنسبة للتوصيات الأخرى ذات الصلة في هذه المبادئ التوجيهية، فإنّ التقديرات مستمدة من تجربة SOLIDARITY فيما يتعلق بمرضى الحالات الوخيمة والحرجة بعد تعديلها بحيث تتوافق مع تأثيرات المعالجة بالكورتيكوستيرويدات. وفيما يخص الحاصلات الأخرى، استخدمنا متوسط ذراع الضبط للتجارب المعشّاة المضبّطة بالشواهد التي ساهمت في تحديد هذه البيّنات (انظر القسم 7).

تحليل المجموعات الفرعية

تم إجراء أربعة تحليلات جماعية فرعية محددة مسبقاً لمتنبات جينوس كينار كفئة بدلاً من الأدوية الفردية:

- 1- العمر: البالغون الأصغر سناً (من تقل أعمارهم عن 70 عاماً) مقابل البالغين الأكبر سناً (بعمر 70 عاماً أو أكثر).
- 2- وخامة المرض في وقت بدء العلاج: غير وخيم مقابل وخيم مقابل حرج.
- 3- الاستخدام المتزامن للكورتيكوستيرويدات عند خط الأساس
- 4- الاستخدام المصاحب لعقار ريمديسيفير عند خط الأساس.

ولم يتم الوقوف على أيّ بيّنة بشأن التأثيرات على المجموعات الفرعية فيما يتعلق بالمخاطر النسبية للحصائل الحرجة عبر جميع مُعدّلات التأثير المحددة مسبقاً.

الإطار الزمني للنتيجة	نتائج الدراسة والقياسات	أساس المقارنة الرعاية المعيارية	التدخل باريسيتينيب	درجة اليقين في البيّنات (جودة البيّنات)	ملخص لغوي مبسط
الوفيات	نسبة الأرجحية: 0,62 (- 0,85) استناداً إلى بيانات مستمدة من 2659 مشاركاً في 3 دراسات. (مُعشّاة مُضبّطة بالشواهد)	130 لكل 1000	85 لكل 1000	متوسطة بسبب الاستقطاب الجاري في تجربة كبرى مُعشّاة مُضبّطة بالشواهد	قد يقلل باريسيتينيب من معدل الوفيات.
التهوية الميكانيكية	نسبة الأرجحية: 0,8 (ف.ث. 95% -0,52) 1,19 استناداً إلى بيانات مستمدة من 2434 مشاركاً في دراستين. (مُعشّاتين مُضبّطتين بالشواهد)	116 لكل 1000	95 لكل 1000	منخفضة بسبب انعدام الدقة بدرجة خطيرة جداً ¹	قد يقلل باريسيتينيب من الحاجة إلى التهوية الميكانيكية.
التأثيرات الضائرة التي تؤدي إلى إيقاف استخدام الدواء	استناداً إلى بيانات مستمدة من 1611 مشاركاً في دراستين. (مُعشّاتين مُضبّطتين بالشواهد)	0 لكل 1000	5 لكل 1000	متوسطة بسبب المستوى الخطير من عدم الدقة ²	قد يؤدي باريسيتينيب إلى زيادة طفيفة أو لا زيادة على الإطلاق في الأحداث السلبية الخطيرة.

الإطار الزمني للنتيجة	نتائج الدراسة والقياسات	أساس المقارنة الرعاية المعيارية	التدخل باريسيتينيب	درجة اليقين في البيانات (جودة البيانات)	ملخص لغوي مبسط
مدة البقاء في المستشفى	الأقل أفضل استناداً إلى بيانات مستمدة من: 2652 مشاركاً في 3 دراسات. (مُعشَّاة مُضَبَّطَة بالشواهد)	12,8 يوماً (متوسط)	11,4 يوماً (متوسط)	مرتفعة	باريسيتينيب يقلل من مدة الاستشفاء.
مدة التهوية الميكانيكية	الأقل أفضل استناداً إلى بيانات مستمدة من: 328 مشاركاً في دراستين. (مُعشَّاتين مُضَبَّطَتين بالشواهد)	14,7 يوماً (متوسط)	11,5 يوماً (متوسط)	متوسطة بسبب المستوى الخطير من عدم الدقة ³	باريسيتينيب ربما يقلل من مدة التهوية الميكانيكية.
المدة حتى استقرار الحالة السريرية	الأقل أفضل استناداً إلى بيانات مستمدة من: 2558 مشاركاً في دراستين. (مُعشَّاتين مُضَبَّطَتين بالشواهد)	9,9 أيام (متوسط)	8,9 أيام (متوسط)	منخفضة بسبب المستوى الخطير جداً من عدم الدقة ⁴	باريسيتينيب قد يقلل من المدة حتى استقرار الحالة السريرية

- 1- مستوى عدم الدقة: خطير جداً. يتضمن الفاصل الزمني الموثوق به انخفاضاً مهماً وزيادة في التهوية الميكانيكية.
- 2- مستوى عدم الدقة: خطير. يتضمن الفاصل الزمني الموثوق به زيادة مهمة في الآثار الضارة.
- 3- مستوى عدم الدقة: خطير. يتضمن الفاصل الزمني الموثوق به عدم وجود فرق مهم.
- 4- مستوى عدم الدقة: خطير جداً. يتضمن الفاصل الزمني الموثوق به أضراراً مهمة وفوائد مهمة (باستخدام عتبة قوامها يوم واحد لفرق الحد الأدنى للأهمية).

سؤال ذو صبغة سريرية/مقارنة تأثير الأدوية على المرضى

فئة المرضى: مرضى الحالات الوخيمة أو الحرجة لعدوى كوفيد-19

التدخل: استخدام باريسيتينيب

أساس المقارنة: حاصرات مُستقبّلات الإنترلوكين-6

الإطار الزمني للنتيجة	نتائج الدراسة والقياسات	أساس المقارنة: حاصرات مُستقبّلات الإنترلوكين-6	التدخل باريسيتينيب	درجة اليقين في البيّنات (جودة البيّنات)	ملخص لغوي مبسط
الوفيات	نسبة الأرجحية: 0,77 (ف.ث. 95% -0,53) (1,1) استناداً إلى بيانات مستمدة من 2659 مشاركاً في 3 دراسات. (تمعّشة مُضبّطة بالشواهد)	118 لكل 1000	96 لكل 1000	منخفضة بسبب المستوى الخطير من عدم الدقة والاستقطاب الجاري في تجربة كبرى مُعشّاة مُضبّطة بالشواهد ¹	قد يقلل باريسيتينيب من معدل الوفيات.
التوهية الميكانيكية	نسبة الأرجحية: 1,01 (ف.ث. 95% -0,61) (1,6) استناداً إلى بيانات مستمدة من 2434 مشاركاً في دراستين. (مُعشّاتين مُضبّطتين بالشواهد)	94 لكل 1000	96 لكل 1000	منخفضة بسبب المستوى الخطير جداً من عدم الدقة ²	قد يكون هناك فرق ضئيل أو لا فرق على الإطلاق في التوهية الميكانيكية.
التأثيرات الضائرة التي تؤدي إلى إيقاف استخدام الدواء	استناداً إلى بيانات مستمدة من 2309 مشاركين في 4 دراسات (مُعشّاة مُضبّطة بالشواهد)	0 لكل 1000	1 لكل 1000	متوسطة بسبب المستوى الخطير من عدم الدقة ³	ربما كان هناك فرق ضئيل إلى منعدم في التأثيرات الضائرة التي تؤدي إلى إيقاف استخدام الدواء.
		الفرق: 22 أقل لكل 1000 (ف.ث. 95% أقل - 9 أكثر)			
		الفرق: 2 أكثر لكل 1000 (ف.ث. 95% أقل - 44 أكثر)			
		الفرق: 1 أكثر لكل 1000 (ف.ث. 95% أقل - 15 أكثر)			

الإطار الزمني للنتيجة	نتائج الدراسة والقياسات	أساس المقارنة: حاصرات مُستقبّلات الإنترلوكين-6	التدخل باريسيتينيب	درجة اليقين في البيانات (جودة البيانات)	ملخص لغوي مبسط
مدة البقاء في المستشفى	الأقل أفضل استناداً إلى بيانات مستمدة من: 2652 مشاركاً في 3 دراسات. (مُعشّاة مُضبطّة بالشواهد)	8,1 أيام (متوسط)	11,2 يوماً (متوسط)	منخفضة جداً بسبب مخاطر التحيز الجسيمة، والمستوى الخطير من عدم الاتساق، والمستوى الخطير جداً من عدم الدقة ⁴	التأثير على مدة البقاء في المستشفى غير مؤكد تماماً.
مدة الميكانيكية التهوية	الأقل أفضل استناداً إلى بيانات مستمدة يومياً (متوسط) من: 328 مشاركاً في دراستين. (مُعشّاتين مُضبطّتين بالشواهد)	13,8 يوماً (متوسط)	11,6 يوماً (متوسط)	منخفضة بسبب مخاطر التحيز الجسيمة وعدم الدقة ⁵	قد يقلل باريسيتينيب من مدة التهوية الميكانيكية.
المدة حتى استقرار الحالة السريرية	الأقل أفضل استناداً إلى بيانات مستمدة أيام (متوسط) من: 2558 مشاركاً في دراستين. (مُعشّاتين مُضبطّتين بالشواهد)	8,4 أيام (متوسط)	8,9 أيام (متوسط)	منخفضة بسبب مخاطر التحيز الجسيمة وعدم الدقة ⁶	قد لا يكون هناك تأثير مهم على المدة المطلوبة لاستقرار الحالة السريرية.

- 1- مستوى عدم الدقة: خطير. لا يتضمن الفاصل الزمني الموثوق به أي فرق مهم.
- 2- مخاطر التحيز: غير جسيمة. معظم البيانات حول حاصرات مستقبلات إنترلوكين-6 تأتي من تجارب لم تكن محجوبة. مستوى عدم الدقة: خطير جداً. يتضمن الفاصل الزمني الموثوق به فوائد مهمة وأضراراً مهمة.
- 3- مستوى عدم الدقة: خطير. يتضمن الفاصل الزمني الموثوق به أضراراً طفيفة لكنها مهمة.
- 4- مخاطر التحيز: جسيمة. تأتي معظم البيانات حول حاصرات مستقبلات إنترلوكين-6 من تجارب لم تكن محجوبة. مستوى عدم الاتساق: خطير. كانت للتجارب التي درست حاصرات مستقبلات الإنترلوكين-6 نتائج متناقضة: فبعضها زاد من مدة الإقامة بالمستشفى، والبعض الآخر قلل منها. مستوى عدم الدقة: خطير جداً. يتضمن الفاصل الزمني الموثوق به فوائد مهمة وأضراراً مهمة.
- 5- مخاطر التحيز: جسيمة. تأتي معظم البيانات حول حاصرات مستقبلات إنترلوكين-6 من تجارب لم تكن محجوبة. مستوى عدم الدقة: خطير. لا يتضمن الفاصل الزمني الموثوق به أي فرق مهم.
- 6- مخاطر التحيز: جسيمة. تأتي معظم البيانات حول حاصرات مستقبلات إنترلوكين-6 من تجارب لم تكن محجوبة. مستوى عدم الدقة: خطير. يتضمن الفاصل الزمني الموثوق به أضراراً مهمة وفوائد مهمة (باستخدام عتبة قوامها يوم واحد لفرق الحد الأدنى للأهمية).

عقار روكسوليتينيب وتوفاسيتينيب، لمرضى الحالات الوخيمة أو الحرجة لعدوى كوفيد-19

توصية مضادة مشروطة

نقترح عدم استخدام عقار روكسوليتينيب أو توفاسيتينيب (توصية مشروطة ضد الاستخدام).

- يجب على الأطباء السريريين التفكير في استخدام هذه الأدوية فقط إذا لم يكن أيٌّ من عقار باريسيتينيب أو حاصرات مُستقبِلات الإنترلوكين-6 (توسيليزوماب أو ساريلوماب) متاحاً.
- شدّد الفريق على الحاجة إلى مزيد من بيانات التجارب لإثراء التوصيات بشكل أفضل.

معلومات عملية

المسار والجرعة والمدة: نحيل إلى جدول خصائص التجارب (روكسوليتينيب وتوفاسيتينيب) لتوجيه إعطاء هذه العوامل، في غياب أي معلومات أخرى متاحة.

التوقيت: ينبغي البدء في إعطاء عقار روكسوليتينيب أو توفاسيتينيب (مثل حاصرات مُستقبِلات الإنترلوكين-6) مع الكورتيكوستيرويدات الجهازية؛ وليس هناك توقيت محدد خلال فترة الإدخال للمستشفى أو مسار المرض.

البيانات الداعمة لاتخاذ القرار

الفوائد والأضرار

لا تزال آثار عقار روكسوليتينيب أو توفاسيتينيب على معدل الوفيات والحاجة إلى التهوية الميكانيكية ومدة الإقامة في المستشفى غير مؤكدة. وقد يزيد توفاسيتينيب من الأحداث السلبية الخطيرة التي تؤدي إلى إيقاف استخدام الدواء.

وقد أجريت تحليلات لمجموعات فرعية بشأن مُتَبَّطات JAK كفاءة (وليس على أدوية فردية) ولم تكشف عن أيّ بيّنة على وجود تأثير في المجموعة الفرعية على الخطر النسبي لدى المرضى الأصغر سناً (أقل من 70 سنة) مقابل المرضى الأكبر سناً؛ وأولئك الذين يتلقون أو لا يتلقون الكورتيكوستيرويدات؛ وأصحاب الحالات الوخيمة مقابل الحالات الحرجة لعدوى كوفيد-19؛ وأولئك الذين يتناولون عقار ريمديسيفير من عدمه.

درجة اليقين في البيانات

في ظل المستوى الخطير من عدم الدقة بسبب صِغَر المجموعات (عقار روكسوليتينيب: اثنتان من التجارب المعشّاة المضبّطة بالشواهد، 475 مريضاً؛ عقار توفاسيتينيب: تجربة واحدة معشّاة مضبّطة بالشواهد، 289 مريضاً) مع عدد قليل من الأحداث ومستوى خطير من عدم المباشرة (فيما يتعلق بالتجارب المعشّاة المضبّطة بالشواهد لعقار روكسوليتينيب، لم يتلقَ معظم المرضى أيّ كورتيكوستيرويدات)، وتم تصنيف درجة اليقين من البيانات على أنها منخفضة جداً لجميع الحاصلات ذات الأولوية لكلا الدواءين.

التفضيلات والقيم

بتطبيق القيم والأفضليات المتفق عليها (انظر القسم 7)، استنتج الفريق أنه بالنظر إلى البيّنات المنخفضة أو المنخفضة اليقين جداً بشأن معدل الوفيات وغيره من حصائل الفوائد ذات الأولوية والاحتمال المتبقي لحدوث آثار ضارة خطيرة، فإنّ غالبية المرضى المطلّعين جيداً لن يرغبوا في تناول عقار روكسوليتينيب أو توفاسيتينيب. غير أنّ الفريق توقع أنّه نظراً لعدم استبعاد الفائدة، وإزاء احتمال وجود تأثير فئوي لمثبّطات JAK (بحيث يقدم عقار بارسييتينيب بيّنات غير مباشرة على فائدة مثبّطات جانوس كيناز الأخرى)، فإنّ أقلية من المرضى المطلّعين جيداً سيختارون تناول دواء أو دواء آخر في الظروف التي لا يتوفر فيها أيّ من عقار بارسييتينيب أو حاصرات مُستقبّلات الإنترلوكين-6 (توسيليزوماب أو ساريلوماب).

الموارد والاعتبارات الأخرى

الآثار المتعلقة بالموارد والإنصاف وحقوق الإنسان

أشار الفريق إلى أنّه بالنظر إلى التوصية بعدم استخدام عقار روكسوليتينيب أو توفاسيتينيب، ينبغي أن تركز الجهود الرامية إلى ضمان الحصول على الأدوية على تلك الموصى بها حالياً.

المقبوليّة والجدوى

نظراً لأنّ عقاري روكسوليتينيب وتوفاسيتينيب يتمّ إعطاؤهما عن طريق الفم مرتين يومياً، يجب أن يكون من السهل قبول هذا العلاج لمرضى الحالات الحادة والحرّة لعدوى كوفيد-19 في المستشفيات. وفي المرضى غير القادرين على ابتلاع أقراص كاملة، يمكن تزويدها في الماء لتناولها عن طريق الفم أو عن طريق أنبوب أنفي مَعدي (انظر المعلومات العملية).

المبررات

عند الانتقال من البيّنات إلى التوصية المشروطة بعدم استخدام عقار روكسوليتينيب أو توفاسيتينيب لمرضى الحالات الوخيمة أو الحرّة لعدوى كوفيد-19، أكّد الفريق على البيّنات المنخفضة إلى المنخفضة اليقين جداً لمعدل الوفيات، ومدة التهوية الميكانيكية والزيادة المحتملة في الأحداث الضائرة الخطيرة (خاصةً بالنسبة لعقار توفاسيتينيب).

وشدّد الفريق على الحاجة إلى مزيد من بيّنات التجارب لإثراء التوصيات بشكل أفضل؛ ومن المتوقع حدوث ذلك من خلال التجارب الجارية لمثبّطات JAK المذكورة.

القابلية للتطبيق

لم يسجّل الأطفال في أيّ من التجارب المعنّاة المضبّطة بالشواهد؛ ولذلك، فإنّ إمكانية تطبيق هذه التوصية على الأطفال تظل غير مؤكدة. ولا يزال الغموض قائماً أيضاً فيما يتعلق بإعطاء عقار روكسوليتينيب أو توفاسيتينيب للحوامل أو المرضعات.

سؤال ذو صبغة سريرية/مقارنة تأثير الأدوية على المرضى

فئة المرضى: مرضى الحالات الوخيمة أو الحرّة لعدوى كوفيد-19

التدخل: استخدام روكسوليتينيب

أساس المقارنة: الرعاية المعيارية

ملخص

ملخص البيانات

استرشد التحليل التلوي الشبكي الحي المتعلق بعقار روكسوليتينيب باثنتين من التجارب المعشاة المضبوطة بالشواهد تضمنتا 475 مريضاً عبر المجموعات الفرعية لمرضى الحالات غير الوخيمة والوخيمة والحرجة (42/43). وقد تم تسجيل كلتا التجريبتين، ونُشرت واحدة في مجلة استعراضها النظراء، وكانت واحدة مسجلة تجريبياً فقط. وتضمنت كلتا التجريبتان مرضى في أماكن المرضى الداخليين. ولم تسجل أي من الدراسات المشمولة أطفالاً أو حوامل. ويبين الجدول خصائص التجارب المعشاة المضبوطة بالشواهد.

وبالنسبة لمرضى الحالات الوخيمة أو الحرجة من عدوى كوفيد-19، يوضح ملخص جدول الحصائل وفقاً لنهج تصنيف التوصيات وقياسها وتطويرها وتقييمها (GRADE) التأثيرات النسبية والمطلقة لعقار روكسوليتينيب مقارنةً بالرعاية المعيارية من حيث الحصائل محل الاهتمام، مع تحديد تصنيفات درجة اليقين. انظر القسم 7 للاطلاع على مصادر تقديرات مخاطر خط الأساس التي يُسترشد بها في تحديد التقديرات المطلقة للتأثير.

تحليل المجموعات الفرعية

حدّد الفريق مسبقاً العديد من تحليلات المجموعات الفرعية ذات الأهمية عبر جميع مُتَبَطّات JAK المهمة؛ ومن بين هذه التحليلات، لم يتم العثور على آثار نسبية يُعتدّ بها على مستوى المجموعات الفرعية. يرجى الاطلاع على الملخص المرفق بالتوصية الخاصة بعقار باريسيتينيب لمزيد من التفاصيل.

الإطار الزمني للنتيجة	نتائج الدراسة والقياسات	أساس المقارنة الرعاية المعيارية	التدخل روكسوليتينيب	درجة اليقين في البيانات (جودة البيانات)	ملخص لغوي مبسط
الوفيات	نسبة الأرجحية: 0,87 (ف.ث. 95% -0,27 -2,85) استناداً إلى بيانات مستمدة من 472 مشاركاً في دراستين. (مُعشَّاتين مُضَبَّطتين بالشواهد)	لكل 1000	لكل 1000	منخفضة جداً بسبب المستوى الخطير من عدم المباشرة والمستوى الخطير جداً من عدم الدقة ¹	تأثير روكسوليتينيب غير مؤكد تماماً.
التهوية الميكانيكية	نسبة الأرجحية: 0,87 (ف.ث. 95% -0,36 -2,04) استناداً إلى بيانات مستمدة من 472 مشاركاً في دراستين. (مُعشَّاتين مُضَبَّطتين بالشواهد)	لكل 1000	لكل 1000	منخفضة جداً بسبب المستوى الخطير من عدم المباشرة والمستوى الخطير جداً من عدم الدقة ²	تأثير روكسوليتينيب غير مؤكد تماماً.

الإطار الزمني للنتيجة	نتائج الدراسة والقياسات	أساس المقارنة الرعاية المعيارية	التدخل روكسوليتينيب لكل 1000	درجة اليقين في البيانات (جودة البيانات)	ملخص لغوي مبسط
التأثيرات الضائرة التي تؤدي إلى إيقاف استخدام الدواء	استناداً إلى بيانات مستمدة من 484 مشاركاً في دراسة واحدة. (مُعشاة مُضَبَّطَة بالشواهد)	0 لكل 1000	5 لكل 1000	منخفضة بسبب المستوى الخطير جداً من عدم الدقة بالغة الخطورة ³	قد لا يؤدي روكسوليتينيب إلى زيادة مهمة في التأثيرات الضائرة التي تؤدي إلى إيقاف استخدام الدواء.
مدة البقاء في المستشفى	استناداً إلى بيانات من 484 مشاركاً في دراسة واحدة. (تجربة مُعشاة مُضَبَّطَة بالشواهد)	12,8 يوماً (متوسط)	11,4 يوماً (متوسط)	منخفضة جداً بسبب المستوى الخطير من عدم المباشرة والمستوى الخطير جداً من عدم الدقة ⁴	تأثير روكسوليتينيب على مدة البقاء في المستشفى غير مؤكد تماماً.
مدة التهوية الميكانيكية	الأقل أفضل استناداً إلى بيانات مستمدة من: 3 مشاركين في دراسة واحدة. (مُعشاة مُضَبَّطَة بالشواهد)	14,7 يوماً (متوسط)	منخفضة جداً بيانات غير كافية ⁵	تأثير روكسوليتينيب على الحاجة إلى التهوية الميكانيكية غير معروف.	
المدة حتى استقرار الحالة السريرية	الأقل أفضل استناداً إلى بيانات مستمدة من: 472 مشاركاً في دراستين. (مُعشأتين مُضَبَّطَتين بالشواهد)	9,9 أيام (متوسط)	9,8 أيام (متوسط)	منخفضة جداً بسبب المستوى الخطير من عدم المباشرة والمستوى الخطير جداً من عدم الدقة ⁶	تأثير روكسوليتينيب على المدة حتى استقرار الحالة السريرية مؤكد تماماً.

1- مستوى عدم المباشرة: خطير. يُحتمل أن يكون معظم المرضى لم يتناولوا الكورتيكوستيرويدات عند خط الأساس. ويعزز الاستخدام المتزامن للكورتيكوستيرويدات التأثير المفيد لحاصرات مُستقبِلات الإنترلوكين-6. ويقع الإنترلوكين-6 في المرحلة النهائية لمسار Janus kinase. لذلك، ربما كان تأثير عقار روكسوليتينيب سيصبح أكبر لو كان معظم المرضى قد تلقوا الستيرويدات. وعلاوةً على ذلك، يُحتمل أن تكون تجربة عقار روكسوليتينيب قد شملت العديد من مرضى الحالات غير الوخيمة. وقد يقتصر التأثير المفيد لمثبطات Janus kinase على مرضى الحالات الوخيمة أو الحرجة. مستوى عدم الدقة: خطير جداً. يتضمن الفاصل الزمني الموثوق به أضراراً مهمة وفوائد مهمة.

2- مستوى عدم المباشرة: خطير. يُحتمل أن يكون معظم المرضى لم يتناولوا الكورتيكوستيرويدات عند خط الأساس. ويعزز الاستخدام المتزامن للكورتيكوستيرويدات التأثير المفيد لحاصرات مُستقبِلات الإنترلوكين-6. ويقع الإنترلوكين-6 في المرحلة النهائية لمسار Janus kinase. لذلك، ربما كان تأثير عقار روكسوليتينيب سيصبح أكبر لو كان معظم المرضى قد تلقوا الستيرويدات. وعلاوةً على ذلك، يُحتمل أن تكون تجربة عقار روكسوليتينيب قد شملت العديد من مرضى الحالات غير الوخيمة. وقد يقتصر التأثير المفيد لمثبطات Janus kinase على مرضى الحالات الوخيمة أو الحرجة. مستوى عدم الدقة: خطير جداً. يتضمن الفاصل الزمني الموثوق به أضراراً مهمة وفوائد مهمة.

3- مستوى عدم الدقة: خطير جداً. كان هناك حدث واحد فقط في التجربة الوحيدة التي أُبلغت عن هذه الحصيلة، من 424 مريضاً مسجلين في الدراسة.

4- مستوى عدم المباشرة: خطير. يُحتمل أن يكون معظم المرضى لم يتناولوا الكورتيكوستيرويدات عند خط الأساس. ويعزز الاستخدام المتزامن للكورتيكوستيرويدات التأثير المفيد لحاصرات مُستقبِلات الإنترلوكين-6. ويقع الإنترلوكين-6 في المرحلة النهائية لمسار Janus kinase. لذلك، ربما كان تأثير عقار روكسوليتينيب سيصبح أكبر لو كان معظم المرضى قد تلقوا الستيرويدات. وعلاوةً على ذلك، يُحتمل أن تكون تجربة عقار روكسوليتينيب قد شملت العديد من مرضى الحالات

غير الوخيمة. وقد يقتصر التأثير المفيد لمتبّطات Janus kinase على مرضى الحالات الوخيمة أو الحرجة. مستوى عدم الدقة: خطر جداً. يتضمن الفاصل الزمني الموثوق به فوائد مهمة وأضراراً مهمة.

5- مخاطر التحيز: جسيمة. مستوى عدم المباشرة: خطر. مستوى عدم الدقة: خطر جداً.

6- مستوى عدم المباشرة: خطر. يُحتمل أن يكون معظم المرضى لم يتناولوا الكورتيكوستيرويدات عند خط الأساس. ويعزز الاستخدام المتزامن للكورتيكوستيرويدات التأثير المفيد لحاصرات مُستقبّلات الإنترلوكين-6. ويقع الإنترلوكين-6 في المرحلة النهائية لمسار Janus kinase. لذلك، ربما كان تأثير عقار روكسوليتينيب سيصبح أكبر لو كان معظم المرضى قد تلقوا الستيرويدات. وعلاوةً على ذلك، يُحتمل أن تكون تجربة عقار روكسوليتينيب قد شملت العديد من مرضى الحالات غير الوخيمة. وقد يقتصر التأثير المفيد لمتبّطات Janus kinase على مرضى الحالات الوخيمة أو الحرجة. مستوى عدم الدقة: خطر جداً. يتضمن الفاصل الزمني الموثوق به أضراراً مهمة وفوائد مهمة (باستخدام عتبة قوامها يوم واحد لفرق الحد الأدنى للأهمية).

سؤال ذو صبغة سريرية/مقارنة تأثير الأدوية على المرضى

فئة المرضى: مرضى الحالات الوخيمة أو الحرجة لعدوى كوفيد-19

التدخل: استخدام توفاسيتينيب

أساس المقارنة: الرعاية المعيارية

ملخص

ملخص البيانات

استرشد التحليل التلوي الشبكي الحي المتعلق بعقار توفاسيتينيب بتجربة مُعشّاة مُضَبّطة بالشواهد تضمّنت 289 مريضاً عبر المجموعات الفرعية لمرضى الحالات غير الوخيمة والوخيمة والحرجة (44). وسُجّلت التجربة، وتم نشرها في مجلة طبية مُحكّمة؛ واستُبعِدَ منها الأطفال والحوامل. وبيّن [الجدول](#) خصائص التجربة المعشّاة المضبّطة بالشواهد.

وبالنسبة لمرضى الحالات الوخيمة أو الحرجة من عدوى كوفيد-19، يوضح ملخص جدول الحاصلات وفقاً لنهج تصنيف التوصيات وقياسها وتطويرها وتقييمها (GRADE) التأثيرات النسبية والمطلقة لعقار توفاسيتينيب مقارنةً بالرعاية المعيارية من حيث الحاصلات محل الاهتمام، مع تحديد تصنيفات درجة اليقين. انظر القسم 7 للاطلاع على مصادر تقديرات مخاطر خط الأساس التي يُسترشد بها في تحديد التقديرات المطلقة للتأثير.

تحليل المجموعات الفرعية

حدّد الفريق مسبقاً العديد من تحليلات المجموعات الفرعية ذات الأهمية عبر جميع متبّطات JAK المهمة؛ ومن بين هذه التحليلات، لم يتم العثور على آثار نسبية يُعتدّ بها على مستوى المجموعات الفرعية. ويرجى الاطلاع على الملخص المرفق بالتوصية الخاصة بعقار باريسيتينيب لمزيد من التفاصيل.

الإطار الزمني للنتيجة	نتائج الدراسة والقياسات	أساس المقارنة الرعاية المعيارية	التدخل توفاسيتينيب	درجة اليقين في البيانات (جودة البيانات)	ملخص لغوي مبسط
الوفيات	نسبة الأرجحية: 0,47 (ف.ث. 95% -0,11 1,63)	130 لكل 1000	78 لكل 1000	منخفضة جداً	تأثير توفاسيتينيب غير مؤكد.
	استناداً إلى بيانات مستمدة من 289 مشاركاً في دراسة واحدة. (مُعشاة مُضبطة بالشواهد)	الفرق: 52 أقل لكل 1000 (ف.ث. 95% أقل 113 - 69 أكثر)		بسبب المستوى الخطير للغاية من عدم الدقة ¹	
التهوية الميكانيكية	نسبة الأرجحية: 0,5 (ف.ث. 95% 1,37-0,17)	116 لكل 1000	68 لكل 1000	منخفضة جداً	تأثير توفاسيتينيب غير مؤكد.
	استناداً إلى بيانات مستمدة من 289 مشاركاً في دراسة واحدة. (مُعشاة مُضبطة بالشواهد)	الفرق: 48 أقل لكل 1000 (ف.ث. 95% أقل 94 - 35 أكثر)		بسبب المستوى الخطير للغاية من عدم الدقة ²	
التأثيرات الضائرة التي تؤدي إلى إيقاف استخدام الدواء	استناداً إلى بيانات مستمدة من 284 مشاركاً في دراسة واحدة. (مُعشاة مُضبطة بالشواهد)	0 لكل 1000	77 لكل 1000	منخفضة	قد يزيد توفاسيتينيب من الأحداث السلبية الخطيرة التي تؤدي إلى إيقاف استخدام الدواء.
		الفرق: 77 أكثر لكل 1000 (ف.ث. 95% أكثر 17 - 138 أكثر)		بسبب المستوى الخطير جداً من عدم الدقة ³	
مدة البقاء في المستشفى	الأقل أفضل استناداً إلى بيانات مستمدة من: 289 مشاركاً في دراسة واحدة. (مُعشاة مُضبطة بالشواهد)	12,8 يوماً (متوسط)	11,7 يوماً (متوسط)	منخفضة	قد يقلل توفاسيتينيب من مدة البقاء في المستشفى.
		الفرق: متوسط 1,1 يوماً أقل (ف.ث. 95% أقل 2,8 - 0,6 أكثر)		بسبب المستوى الخطير جداً من عدم الدقة ⁴	
مدة التهوية الميكانيكية	(تجربة مُعشاة مُضبطة بالشواهد)	14,7 يوماً (متوسط)		منخفضة جداً	تأثير توفاسيتينيب على مدة التهوية الميكانيكية غير معروف.
المدة حتى استقرار الحالة السريرية	(تجربة مُعشاة مُضبطة بالشواهد)	9,9 أيام (متوسط)		منخفضة جداً	تأثير توفاسيتينيب على المدة حتى استقرار الحالة السريرية غير معروف.

- 1- عدم الدقة: مستوى خطير للغاية. يتضمن الفاصل الزمني الموثوق به فوائد مهمة وأضراراً مهمة. لم يكن هناك سوى 12 حدثاً إجمالاً.
- 2- عدم الدقة: مستوى خطير للغاية. يتضمن الفاصل الزمني الموثوق به فوائد مهمة وأضراراً مهمة. لم يكن هناك سوى 18 حدثاً إجمالاً.
- 3- مستوى عدم الدقة: خطير جداً. عدد قليل جداً من الأحداث: فقط 21 إجمالاً (142/16) في ذراع توفاسيتينيب و142/5 في ذراع الدواء الوهمي).
- 4- مستوى عدم الدقة: خطير جداً. لا يتضمن الفاصل الزمني الموثوق به أي فرق مهم.

1-2-6 آلية العمل

مُسْتَقْبَلَات السيتوكين من النوع الأول والنوع الثاني هي عائلة من المُسْتَقْبَلَات المستخدمة في أكثر من 50 من الإنترلوكينات، والإنترفيرونات، والعوامل المحفزة للانتشار، والهرمونات (45). وتنتقل الإشارات التي تسببها هذه المُسْتَقْبَلَات داخل الخلايا بواسطة مُثَبِّطَات Janus kinases (JAKs)، وهي عائلة صغيرة من المنشطات الإنزيمية تشمل JAK1 و JAK2 و JAK3 والمنشط الإنزيمي تايروزين 2 (TYK2). وتشمل السيتوكينات من النوع الأول IL-2 و IFN- γ و IL-12 و TNF β ، أما السيتوكينات من النوع الثاني فتشمل IL-4 و IL-5 و IL-6 و IL-10 و IL-13.

ومثَبِّطَات JAK هي فئة من الأدوية التي تُبْطِل الإشارات داخل الخلايا من خلال تأثيرات متعددة العوامل على إشارات السيتوكين. ونتيجة لذلك، فإنها تتداخل مع العديد من الاستجابات الخلوية، بما في ذلك الاستجابات المضادة للفيروسات، والتعبير الجيني للإنزيم المحوّل للأنجيوستين 2 (ACE2)، ووظيفة الخلايا التيموسية ونمايزها، والتنشيط البُلْعَمِيّ (45).

ويمثل باريسيتينيب وروكسوليتينيب وتوفاسيتينيب ثلاثة من تسعة مثَبِّطَات JAK على الأقل. وعموماً تُعْتَبَر جميع هذه الأدوية الثلاثة جميعها بمثابة مثَبِّطَات JAK غير محددة، ولكن الاختلافات في نوعية وفعالية هذه المثَبِّطَات المختلفة واضحة. وقد حُدِد باريسيتينيب بالوصف JAK1/JAK2، وروكسوليتينيب بالوصف JAK1/JAK2 > TYK2، وتوفاسيتينيب بالوصف JAK2/TYK2 > JAK3/JAK1؛ كما سبق وصف فروق أخرى (45)(46)(47).

وأجريت دراسات لتقييم استخدام مُثَبِّطَات جينوس كينازيز لعلاج كوفيد-19 بجرعات عالية مماثلة أو أعلى من تلك المعتمدة لدواعي استعمال أخرى، مثل التهاب المفاصل الروماتويدي والتَلْبُف النقي والتهاب القولون التقرحي. لذلك، فإنّ المعقولية تعتمد على دور إشارات السيتوكين في كوفيد-19، وليس على ما إذا كانت الحرائك الدوائية في الجرعة المدروسة كافية لتنشيط البروتينات المستهدفة. وهناك اختلافات ملحوظة في الجرعات المعتمدة، والجدول الزمني، والحرائك الدوائية، وموانع ودواعي استعمال هذه الأدوية لأغراض أخرى. وإجمالاً، فإنّ هذه الاختلافات تحدّ من الثقة المطلوبة لطرح توصية على مستوى الفئات باستخدام البيانات المتاحة حالياً.

3-6 عقار سوتروفيماب (نُشِرَت في 14 كانون الثاني/يناير 2022)

إطار معلوماتي

نُشرت توصيات بشأن استخدام سوتروفيماب لمرضى الحالات غير الوخيمة لعدوى كوفيد-19 في 14 كانون الثاني/يناير 2022 كإصدار ثامن لمبادئ المنظمة التوجيهية القابلة للتعديل وفي المجلة الطبية البريطانية كتوصيات سريعة. وذلك في ظل توافر تجربة مُعشاة مُضَبَّطة بالشواهد للحالات غير الوخيمة، وفقاً للتحليل التلوي الشبكي الحي بشأن الأجسام المضادة والعلاجات الخلوية (2). ولم تُجرَ أيّ تغييرات بالنسبة للتوصيات الخاصة بعقار سوتروفيماب في هذا الإصدار التاسع للمبادئ التوجيهية.

مرضى الحالات غير الوخيمة لعدوى كوفيد-19

توصية مشروطة

نقترح العلاج بعقار سوتروفيماب، شريطة استخدامه لأولئك الأكثر عرضةً لخطر دخول المستشفى (توصية مشروطة بالاستخدام).

- على حين يحقق سوتروفيماب انخفاضاً كبيراً في الخطر النسبي الذي يستوجب إدخالاً للمستشفى، فإنَّ الفائدة المطلقة ستكون ضئيلة من حيث القيمة المطلقة، باستثناء أولئك المعرضين لأعلى درجات خطورة دخول المستشفى، بما يستوجب استبقاء هذا التدخل من أجلهم.
- حدّد الفريق مستوى يتجاوز 10٪ للمخاطر التي تستوجب الإدخال للمستشفى بسبب عدوى كوفيد-19 ليمثل عتبة، قد يرغب غالبية الناس أن يعالجوا عندها بعقار سوتروفيماب.
- في ظل غياب أدوات موثوقة للتنبؤ بالمخاطر التي تستوجب الإدخال للمستشفى لدى الأشخاص المصابين بعدوى كوفيد-19، فإن السمات النمطية للأشخاص الذين يكونون معرضين لأعلى درجات المخاطر في هذا الخصوص، تتضمن أولئك الذين لم يتلقوا التطعيم، أو كبار السن، أو أولئك المصابين بنقص المناعة و/أو بأمراض مزمنة (مثل: السكري).
- أوصي أيضاً بشروط بعقاري كاسيريفيماب-إمديفاب (انظر القسم 5-6) وهما يمثلان بديلاً عن سوتروفيماب؛ ولا ينبغي إعطاء الدواءين معاً. ويعتمد اختيار الأجسام المضادة وحيدة النسيلة التي يجب استخدامها على مدى توافرها، وكذلك العوامل السريرية والسياقية، بما في ذلك المعلومات الناشئة حول الفعالية مع المتحورات المختلفة (انظر المبررات).
- مرضى الحالات الوخيمة أو الحرجة لعدوى كوفيد-19: استناداً إلى البيانات الحالية، لا تزال فائدة سوتروفيماب لمرضى الحالات الوخيمة أو الحرجة لعدوى كوفيد-19 السلبين مصلياً (انظر التوصية الخاصة بعقاري كازيريفيماب-إمديفاب في القسم 5-6) غير واضحة. ويعني هذا وجوب تطبيق حكم تقديري سريري دقيق حال عدم توفر عقاري كازيريفيماب-إمديفاب والنظر في استخدام سوتروفيماب. نُشرت بيانات تجربة جديدة بشأن سوتروفيماب بعد إعداد توصيات هذا الإصدار الجديد، وسيُنظر فيها جنباً إلى جنب مع البيانات الأخرى الناشئة المتاحة علناً عند إعداد توصيات في المستقبل.

معلومات عملية

المسار والجرعة والمدة: يمكن الاطلاع على اعتبارات إضافية في [موجز للمسائل العملية](#). وتُوردُ فيما يلي ملخصاً موجزاً للنقاط الرئيسية:

- الجرعة المصرح بها لعقار سوتروفيماب هي تسريب وريدي واحد بواقع 500 ملغ على مدى 30 دقيقة، يُعطى في أقرب وقت ممكن بعد اختبار فيروسي إيجابي لفيروس كورونا-سارس-2 وفي غضون 10 أيام من بدء ظهور الأعراض.
- يتوفر عقار سوتروفيماب كمحلول مركز، ويجب تخفيفه قبل تناوله.
- يجب مراقبة المرضى سريرياً أثناء التسريب، وملاحظتهم لمدة 1 ساعة على الأقل بعد اكتمال التسريب.

البيانات الداعمة لاتخاذ القرار

الفوائد والأضرار

في مرضى الحالات غير الوخيمة، يُحتمل أن يقلل سوتروفيماب من دخول المستشفى، بتأثير ضئيل أو معدوم على تفاعلات التسريب، مع عدم وجود بيانات في الوقت المحدد للتحسين السريري. ومن المحتمل أن يكون لعقار سوتروفيماب تأثير ضئيل أو معدوم على الوفيات وعلى التهوية الميكانيكية. ولم يتسن إجراء تحليلات المجموعات الفرعية المخطط لها في غياب وجود بيانات يبلغ عنها المحققون علناً أو يقدمونها بشأن المجموعات الفرعية.

درجة اليقين في البيانات

تمّ إبلاغ ملخص البيانات من خلال تجربة مُعَشَّاة مُضَبَّطة بالشواهد، مع إدراج 1057 مريضاً (COMET-ICE) في تحليل تلوي شبكي حي (51). وتوفر هذه التجربة بيانات ذات درجة يقين متوسطة عن الحدّ من دخول المستشفى (بسبب المستوى الخطير من عدم الدقة)، وعالية عن عدم وجود تفاعلات للتسريب، ومتوسطة (بسبب المستوى الخطير من عدم المباشرة) عن انعدام أو ضآلة الفرق في معدل الوفيات، ومنخفضة (بسبب المستوى الخطير من عدم المباشرة وعدم الدقة) عن انعدام أو ضآلة الفرق في التهوية الميكانيكية.

وتمثل القيود الموجودة في أدوات التنبؤ المطوّرة تجريبياً لتحديد المخاطر التي توجب إدخال المرضى للمستشفى، المصدر الرئيسي لعدم المباشرة، مما حدا بفريق إعداد المبادئ التوجيهية إلى خفض درجة اليقين في البيانات. وعلاوةً على ذلك، فقد رأى أعضاء الفريق أنّ هناك بعضاً من عدم المباشرة بسبب الظهور المحتمل لمتحورات للفيروس، بما قد يقلل فعالية الأجسام المضادة وحيدة النسيلة المتاحة حالياً. وعند تصنيف الدقة، نظر الفريق في تقديرات المخاطر المطلقة. وبناءً على ذلك، وفي سياق معدلات الأحداث المنخفضة جداً (مثل الانخفاض الشديد في خطر الوفاة بين مرضى الحالات غير الوخيمة)، لم يخفّض الفريق التصنيف بسبب عدم الدقة رغم المخاطر النسبية التي تكتنف اتساع فواصل الثقة.

التفضيلات والقيم

لدى تطبيق القيم والتفضيلات المتفق عليها (انظر القسم 7)، استنتج أعضاء فريق إعداد المبادئ التوجيهية أنّ المرضى المطلعين جيداً جميعهم تقريباً، ممن يكون مستوى المخاطر التي تستوجب إدخالاً للمستشفى لديهم منخفضاً، سيجمعون عن تلقّي سوتروفيماب، وأنّ أولئك المعرضين لأعلى المخاطر (مثلاً: غير المتلقّين للتطعيم، أو كبار السن، أو المصابون بالكبت المناعي) هم فقط من سيختار تلقّي هذا العلاج.

وفي غياب بيانات البحث، أعرب الفريق في استقصاء سابق (انظر التوصية المؤيِّدة لعقاري كازيريفيماب-إمديفيماب) عن رأي مفاده أنّ غالبية المرضى ممن تكتنفهم مخاطر بنسبة أعلى من 10% تستوجب الإدخال للمستشفى، مما يخفض المخاطر المطلقة بحوالي 6%، سوف يختارون تلقّي المعالجة، في حين سيجمع عن ذلك معظم من تنخفض لديهم المخاطر دون هذا المستوى. وقد استُخدمت هذه العتبات هنا أيضاً.

الموارد والاعتبارات الأخرى

المقبولية والجدوى

أشار فريق إعداد المبادئ التوجيهية إلى أنّ من غير المرجح أن يكون عقار سوتروفيماب متاحاً لجميع الأفراد الذين سيختارون تلقّي هذه المعالجة في ظل الخيار متاح. وهذا الأمر يدعم كذلك الإرشادات التي تصبّ في اتجاه الاحتفاظ بعقار سوتروفيماب لمن هم أشد عرضةً للمخاطر التي تستوجب الإدخال للمستشفى.

وتشمل التحديات الإضافية شرط الإعطاء عن طريق الوريد للمرضى الذين يعالجون عادةً في المنزل. وقد تكون هناك حاجة إلى عيادات متخصصة لضمان إعطاء سوتروفيماب بطريقة آمنة وفعالة. ولكي يحقق هذا التدخل فائدة كبيرة، سيكون على نظم الرعاية الصحية مواجهة هذه التحديات ومعالجتها.

وبالنظر إلى عوامل تكلفة وتوافر عقار سوتروفيماب، فإنّ العتبات التي تحول دون ضمان وصوله إلى البلدان ذات الدخل المنخفض والمتوسط قد تكون هائلة. وعلى سبيل المثال، يميل الأشخاص الذين يعانون من حرمان اجتماعي واقتصادي إلى الحصول على الخدمات بوتيرة أقل في أول خمسة أيام من ظهور الأعراض، وبالتالي يكونون أقل قدرةً على الوصول إلى التدخلات. وعلى ذلك، فإنّ اقتراح الفريق بأن يتلقّى المرضى الأكثر عرضةً للخطر هذه التدخلات قد يؤدي إلى تقاوم العُبن في المجال الصحي. من ناحية أخرى، وبالنظر إلى الفوائد المثبتة للمرضى وكون التغطية باللقاحات لا تزال منخفضة في بعض البلدان ذات الدخل المنخفض والمتوسط والبلدان المنخفضة الدخل، قد يكون عقار سوتروفيماب أداة مفيدة للحدّ من دخول السكان غير الملقّحين للمستشفى بسبب كوفيد-19. وينبغي أن توفر التوصيات أيضاً حافزاً لانخراط جميع الأجهزة والآليات الممكنة في ذلك، سعياً لتحسين فرص الحصول على هذا التدخل على الصعيد العالمي. وقد تقوم فرادى البلدان بصياغة مبادئ توجيهية خاصة بها في هذا الشأن، مع مراعاة الموارد المتاحة، وتحديد أولويات خيارات المعالجة وفقاً لذلك. وقد نشرت منظمة الصحة العالمية في 17 كانون الأول/ديسمبر 2021 الدعوة السابعة الموجهة إلى مُصنّعي العلاجات الدوائية المضادة لكوفيد-19 من أجل إبداء الرغبة في تقييم المنتجات إلى وحدة التأهيل المسبق التابعة للمنظمة، بما يشمل عقار سوتروفيماب.

المبررات

أسهمت توليفة من البيّنات والقيم والتفضيلات وتقديرات الجدوى في صدور التوصية المشروطة لاستخدام عقار سوتروفيماب فقط لأصحاب الحالات غير الوخيمة لعدوى كوفيد-19، المعرضين لأشد المخاطر الموجبة للإدخال للمستشفى. وتشمل الخصائص النموذجية للأشخاص الأكثر عرضة للخطر أولئك الذين لم يتم تطعيمهم، أو كبار السن، أو أولئك الذين يعانون من نقص المناعة و/أو الأمراض المزمنة (مثل مرض السكري).

ورغم وجود بيّنات على درجة متوسطة من اليقين بشأن حدوث انخفاض كبير نسبياً في المخاطر المؤدية إلى الإدخال للمستشفى، فإنّ قلة فقط من المرضى الأشدّ عرضةً للمخاطر هي التي يُرجَّح أن تتحقق لها استفادة كافية لتعويض مخاطر هذا العلاج وقيوده وعيوبه الأخرى. ويشمل ذلك الافتقار إلى أدوات موثوقة لتحديد المرضى المعرضين لمخاطر عالية، وتقديم العلاج بالحقن للمرضى الذين عادةً ما يتم الاعتناء بهم في المجتمع المحلي، ومحدودية توافر الدواء.

دور عقاقير سوتروفيماب وكاسيريفيماب وإمديفيماب

يوصى أيضاً بمزيج آخر من الأجسام المضادة وحيدة النسيلة، كازيريفيماب-إمديفيماب، بشكل مشروط لمرضى الحالات غير الوخيمة من عدوى كوفيد-19 الأكثر عرضةً لمخاطر تستوجب دخول المستشفى. وقد نصح فريق إعداد المبادئ التوجيهية بالألا يعطي الأطباء السريريون الدواءين معاً، نظراً لعدم وجود بيّنات على فائدة إضافية لهذين الدواءين عند إعطائهما معاً، وانخفاض احتمال تحقّق فائدة إضافية من ناحية الآليات.

ثم نظر الفريق في كيفية الاختيار بين الدواءين. ولا توجد تجارب توفر مقارنات مباشرة وجهاً لوجه. ومع متحوّري ألفا وديلتا، قد يكون هناك اختلاف ضئيل أو معدوم في تأثير هذين العاملين على الحصائل الحرجة، وفقاً لمقارنة غير مباشرة من تحليل تلوي شبكي حي (انظر جدول ملخص النتائج GRADE في بيّنات البحث).

وسيعتمد اختيار الأجسام المضادة وحيدة النسيلة، الآن وفي المستقبل، على المعلومات الناشئة المتعلقة بالفعالية مع المتحورات المختلفة ومدى توافرها، وكذلك العوامل السريرية والسياقية. وتجدر الإشارة إلى أن التجارب المعشّاة المصنّبة بالشواهد المشمولة في التحليل التلوي الشبكي الحي أُجريت قبل ظهور متحوّر أوميكرون. ويعكف الفريق الآن على النظر بشكل كامل في كيفية تأثير متحوّر أوميكرون على الفاعلية.

وبعد نشر توصية مشروطة سابقة لعقاري كازيريفيماب-إمديفيماب، ظهرت بيّنات في المرحلة قبل السريرية تشير إلى أنّ هذا المزيج من الأجسام المضادة وحيدة النسيلة يفتقر إلى نشاط التحييد ضد متحوّر أوميكرون في المختبر (48). وتمّ الإبلاغ عن أنّ سوتروفيماب يحتفظ بمفعوله ضدّ أوميكرون في اختبارات الفيروسات الزائفة، ولكنّ ذلك يستلزم تركيزات أعلى للتحييد (49). وهناك حاجة إلى مزيد من البيانات للتأكد مما إذا كان سيتم الحفاظ على الفاعلية ضد متحوّر أوميكرون بالجرعات المدروسة للأجسام المضادة وحيدة النسيلة، وسيتمّ تحديث التوصيات عندما تتاح بيانات إضافية.

القابلية للتطبيق

الأطفال والحوامل: لم تسجل التجارب المعشاة المضبّطة بالشواهد المشمولة سوى البالغات غير الحوامل؛ ولذلك، فإنّ إمكانية التطبيق على الأطفال والحوامل تظل غير مؤكدة. ولم تتوفر لدى فريق إعداد المبادئ التوجيهية أيّ أسباب تحمله على الاعتقاد بأنّ الأطفال أو الحوامل من المصابين بكوفيد-19 سيستجيبون بشكل مختلف للمعالجة بعقار سوتروفيماب. بيد أنّه بما أنّ المخاطر التي تستوجب إدخال الأطفال للمستشفيات منخفضة بدرجة شديدة عموماً، فقد استنتج أعضاء الفريق أنّه عند غياب الكبت المناعي أو أيّ عامل خطر كبير آخر، لا ينبغي للأطفال أن يحصلوا على هذا التدخل.

الحالات الوخيمة والحرجة لعدوى كوفيد-19: من خلال تجربة معشاة مضبّطة بالشواهد نُشِرت مؤخراً، خضع 546 شخصاً بالغاً في المستشفى مصابين بكوفيد-19 تمّ اختيارهم عشوائياً لعلاجات تحييديين للأجسام المضادة وحيدة النسيلة (عقار سوتروفيماب و BII-196 بالإضافة إلى BII-198) أو دواء وهمي (50). ولم تُظهر النتائج فوائد من هذين العلاجات للأجسام المضادة، بما في ذلك تحليل مجموعة فرعية أُجريَ على مرضى يعانون من حالة إيجابية مصلية مقابل حالة سلبية مصلية. ورغم أنّ دور سوتروفيماب في الحالات الوخيمة والحرجة لعدوى كوفيد-19 لا تدعمه التجربة الجديدة، فإنّه لم يتمّ تقييمه من قِبَل أعضاء الفريق، حيث ركّزوا على مرضى الحالات غير الوخيمة لعدوى كوفيد-19 حيثما أُتحت بيّنات في وقت طرح التوصية؛ وسينظر الفريق بصورة كاملة في هذه التجربة، وأيّ بيّنات جديدة أخرى متاحة للجمهور، فيما يتعلق بالتوصيات المستقبلية بشأن سوتروفيماب.

سؤال ذو صبغة سريرية/مقارنة تأثير الأدوية على المرضى

فئة المرضى: مرضى الحالات غير الوخيمة لعدوى كوفيد-19

التدخل: استخدام سوتروفيماب

أساس المقارنة: الرعاية المعيارية

ملخص

استرشد تحليل تلوي شبكي حي لعقار سوتروفيماب بتجربة مُعشَّاة مُضَبَّطة بالشواهد (COMET-ICE) اختير عشوائياً من خلالها 1057 مريضاً لم يدخلوا إلى المستشفى يعانون من أعراض كوفيد-19 (بعد 5 أيام أو أقل من ظهور الأعراض) ولديهم عامل خطر واحد على الأقل لتطور المرض. ومن بين الـ 1057 مريضاً الذين اختيروا عشوائياً، تمكّن الفريق المعني بالتحليل التلوي الشبكي الحي من الوصول إلى البيانات الخاصة بـ 1044 مريضاً. وتم اختيار المرضى المشمولين عشوائياً لتلقي تسريب واحد من سوتروفيماب بجرعة مقدارها 500 ملغ، أو دواء وهمي. وكان متوسط عمر المرضى 53 عاماً؛ بنسبة 46% من الذكور. وبلغ متوسط مدة المتابعة لدى الفئة التي تعتمز العلاج 72 يوماً. وتم استبعاد المرضى الذين تم تطعيمهم من التجربة (51).

ويوضح ملخص جدول الحصائل وفقاً لنهج تصنيف التوصيات وقياسها وتطويرها وتقييمها (GRADE) التأثيرات النسبية والمطلقة لعقار سوتروفيماب مقارنةً بالرعاية المعيارية (المضَبَّطة بشواهد وهمية)، من حيث الحصائل محل الاهتمام، مع تحديد تصنيفات درجة اليقين.

تحليل المجموعات الفرعية

طلب فريق إعداد المبادئ التوجيهية أربعة تحليلات محددة مسبقاً للمجموعات الفرعية:

- 1- العمر: الأطفال مقابل البالغين (من تقل أعمارهم عن 70 عاماً) مقابل البالغين الأكبر سناً (بعمر 70 عاماً أو أكبر).
- 2- درجة وخامة المرض في وقت بدء العلاج: غير وخيمة مقابل وخيمة مقابل حرجة.
- 3- توقيت بداية الأعراض.
- 4- الحالة المصلية.

ولم تتوفر أي بيانات في التجربة لإجراء هذه التحليلات.

الإطار الزمني للنتيجة	نتائج الدراسة والقياسات	أساس المقارنة الرعاية المعيارية	التدخل سوتروفيماب	درجة اليقين في البيانات (جودة البيانات)	ملخص لغوي مبسط
الوفيات	نسبة الأرجحية: 0,11 (ف.ث. 95% 0-2,6) استناداً إلى بيانات مستمدة من 1044 مشاركاً في دراسة واحدة. (مُعشاة مُضَبَّطة بالشواهد)	لكل 1000	0 لكل 1000	متوسطة	قد يكون لعقار سوتروفيماب تأثير ضئيل من عدم المباشرة وبعض المخاوف بشأن عدم الدقة ¹ الوفيات.
التهوية الميكانيكية	نسبة الأرجحية: 0,11 (ف.ث. 95% 0-2,6) استناداً إلى بيانات مستمدة من 1044 مشاركاً في دراسة واحدة. (مُعشاة مُضَبَّطة بالشواهد)	لكل 1000	2 لكل 1000	منخفضة	قد يكون لعقار سوتروفيماب تأثير ضئيل أو معدوم على التهوية الميكانيكية.
مخاطر التجارب المؤدية إلى الإدخال للمستشفى	نسبة الأرجحية: 0.19 (ف.ث. 95% 0.06 - 0.51) استناداً إلى بيانات مستمدة من 1044 مشاركاً في دراسة واحدة. (مُعشاة مُضَبَّطة بالشواهد)	لكل 1000	7 لكل 1000	متوسطة	قد يحدّ عقار سوتروفيماب من الإدخال للمستشفى.
المخاطر المؤدية إلى الإدخال للمستشفى	نسبة الأرجحية: 0.19 (ف.ث. 95% 0.06 - 0.51) استناداً إلى بيانات من 1044 مشاركاً في دراسة واحدة. (مُعشاة مُضَبَّطة بالشواهد)	لكل 1000	12 لكل 1000	متوسطة	قد يحدّ عقار سوتروفيماب من الإدخال للمستشفى.

الإطار الزمني للنتيجة	نتائج الدراسة والقياسات	أساس المقارنة الرعاية المعيارية	التدخل سوتروفيماب	درجة اليقين في البيانات (جودة البيانات)	ملخص لغوي مبسط
أعلى المخاطر المؤدية للإدخال للمستشفى	نسبة الأرجحية: 0.19 (ف.ث. 95% - 0.06 - 0.51) استناداً إلى بيانات مستمدة من 1044 مشاركاً في دراسة واحدة. (مُعشاة مُضَبطة بالشواهد)	100 لكل 1000	21 لكل 1000	متوسطة	قد يحدّ عقار سوتروفيماب من الإدخال للمستشفى.
التفاعلات ذات الصلة بالتسريب	استناداً إلى بيانات مستمدة من 1044 مريضاً في دراسة واحدة. (مُعشاة مُضَبطة بالشواهد)	0 لكل 1000	0 لكل 1000	مرتفعة	تنتج عن سوتروفيماب زيادة طفيفة أو معدومة في تفاعلات التسريب.
المدة حتى تحسّن الحالة السريرية	الفرق: 79 أقل لكل 1000 (ف.ث. 95% 93 أقل-46 أقل)	0 لكل 1000	0 لكل 1000	لا توجد بيانات	تأثير سوتروفيماب غير معروف.

- 1- مستوى عدم المباشرة: خطير. المخاطر الأساسية بين جميع الفئات منخفضة للغاية، مما يعني أن أيّ تأثير على معدل الوفيات سيكون ضئيلاً جداً. وهناك بعض الأشخاص المعرضين لمخاطر أساسية أعلى بكثير لا يمكن التعرف عليها بسهولة. وبالنسبة لهؤلاء المرضى، قد يكون لعقار سوتروفيماب تأثير مهم على معدل الوفيات. مستوى عدم الدقة: غير خطير. لم يكن هناك سوى أربع وفيات (جميعها في مجموعة الدواء الوهمي) في التجربة الوحيدة التي درست سوتروفيماب.
- 2- مستوى عدم المباشرة: خطير. المخاطر الأساسية بين جميع الفئات منخفضة للغاية، مما يعني أن أيّ تأثير على معدل الوفيات سيكون ضئيلاً جداً. وهناك بعض الأشخاص المعرضين لمخاطر أساسية أعلى بكثير لا يمكن التعرف عليها بسهولة. وبالنسبة لهؤلاء المرضى، قد يكون لعقار سوتروفيماب تأثير مهم على التهوية الميكانيكية. مستوى عدم الدقة: خطير. عدد قليل جداً من الأحداث - تلقى أربعة مرضى فقط تهوية ميكانيكية باضعة في التجربة الوحيدة (جميعهم في مجموعة الدواء الوهمي).
- 3- مستوى عدم الدقة: خطير. عدد قليل من الأحداث (25 إجمالاً: 4 في مجموعة سوتروفيماب و 21 في مجموعة الدواء الوهمي)؛ لا يفي بحجم المعلومات الأمثل.
- 4- مستوى عدم الدقة: خطير. عدد قليل من الأحداث (25 إجمالاً: 4 في مجموعة سوتروفيماب و 21 في مجموعة الدواء الوهمي)؛ لا يفي بحجم المعلومات الأمثل.
- 5- مستوى عدم الدقة: خطير. عدد قليل من الأحداث (25 إجمالاً: 4 في مجموعة سوتروفيماب و 21 في مجموعة الدواء الوهمي)؛ لا يفي بحجم المعلومات الأمثل.

سؤال ذو صبغة سريرية/مقارنة تأثير الأدوية على المرضى

فئة المرضى: مرضى الحالات غير الوخيمة لعدوى كوفيد-19

التدخل: استخدام سوتروفيماب

أساس المقارنة: توليفة كاسيريفيماب-إمديفيماب

الإطار الزمني للنتيجة	نتائج الدراسة والقياسات	أساس المقارنة كاسيريفيماب-إمديفيماب	التدخل سوتروفيماب	درجة اليقين في البيانات (جودة البيانات)	ملخص لغوي مبسط
الوفيات	نسبة الأرجحية: 0,53 (ف.ث. 95% -0,09 (2,12) تجربة مُعشَّاة مُضَبَّطة بالشواهد)	2 لكل 1000	1 لكل 1000	متوسطة بسبب المستوى الخطير من عدم المباشرة وبعض المخاوف بشأن عدم الدقة ¹	قد يكون هناك فرق ضئيل أو معدوم في معدل الوفيات.
التهوية الميكانيكية	نسبة الأرجحية: 0 (ف.ث. 95% 0-0,01) تجربة مُعشَّاة % مُضَبَّطة بالشواهد)	6 لكل 1000	2 لكل 1000	متوسطة بسبب المستوى الخطير من عدم المباشرة وبعض المخاوف بشأن عدم الدقة ²	قد يكون هناك فرق ضئيل أو معدوم بشأن التهوية الميكانيكية.
الإدخال للمستشفى	نسبة الأرجحية: 0,68 (ف.ث. 95% -0,21 (1,97) تجربة مُعشَّاة مُضَبَّطة بالشواهد)	35 لكل 1000	24 لكل 1000	متوسطة بسبب المستوى الخطير من عدم المباشرة وبعض المخاوف بشأن الدقة ³	قد يكون هناك فرق ضئيل أو معدوم في الإدخال للمستشفى.
التفاعلات ذات الصلة بالتسريب	تجربة مُعشَّاة مُضَبَّطة بالشواهد)	0 لكل 1000	0 لكل 1000	مرتفعة	هناك فرق ضئيل أو معدوم في تفاعلات التسريب.
المدة حتى تحسُّ الحالة السريرية				لا توجد بيانات	تأثير سوتروفيماب غير معروف.

- 1- **مستوى عدم المباشرة: خطير.** المخاطر الأساسية بين جميع الفئات منخفضة للغاية، مما يعني أن أي تأثير على معدل الوفيات سيكون ضئيلاً جداً. وهناك بعض الأشخاص المعرضين لمخاطر أساسية أعلى بكثير لا يمكن التعرف عليها بسهولة. وبالنسبة لهؤلاء المرضى، فإن التأثير على معدل الوفيات غير مؤكد. **مستوى عدم الدقة: غير خطير.** لم تكن هناك سوى وفاة واحدة (ضمن مجموعة الدواء الوهمي) في التجربة الوحيدة التي درست سوتروفيماب.
- 2- **مستوى عدم المباشرة: خطير.** المخاطر الأساسية بين جميع الفئات منخفضة للغاية، مما يعني أن أي تأثير على التهوية الميكانيكية سيكون ضئيلاً جداً. وهناك بعض الأشخاص المعرضين لمخاطر أساسية أعلى بكثير لا يمكن التعرف عليها بسهولة. وبالنسبة لهؤلاء المرضى، من غير المؤكد ما إذا كان هناك فرق مهم في التهوية الميكانيكية. **مستوى عدم الدقة: غير خطير.** عدد قليل جداً من الأحداث - تلقى مريضان فقط تهوية ميكانيكية باضعة في التجربة الوحيدة (كلاهما في مجموعة الدواء الوهمي).
- 3- **مستوى عدم المباشرة: خطير.** لا يمكن التعرف بسهولة على المرضى المعرضين لخطر كبير. **مستوى عدم الدقة: غير خطير.**

1-3-6 آلية العمل

عقار سوتروفيماب (VIR-7831; GSK4182136) هو جسم مضاد وحيد النسيلة بشري مفرد يرتبط بظاهرة محفوظة من البروتين الشوكي لفيروس كورونا-سارس-2، مما يحول دون دخول الفيروس إلى الخلايا.

وستروفيماب هو أحد الأجسام المضادة وحيدة النسيلة من مجموعة الغلوبولين المناعي IgG ، وهو مطور هندسياً وفق نموذج الشدفة المتبلورة ويتوقع أن يكون عمره النصفى أطول من الأجسام المضادة وحيدة النسيلة غير المعدلة من مجموعة الغلوبولين المناعي IgG ، ولكن لا توجد بيانات متاحة للجمهور فيما يتعلق بعمره النصفى لدى البشر. ولم تكن هناك بيانات منشورة قبل المرحلة السريرية أو بيانات عن الحرائك الدوائية البشرية متاحة لاستعراضها؛ ولذلك استند التقييم إلى المعلومات التنظيمية العامة ودراسة إفرادية لمنتجات GSK (52).

وقد تم إثبات النشاط المضاد للفيروسات المسببة لعدوى فيروس كورونا-سارس-2 في نموذج الهامستر الذهبي السوري بواقع 5 ملغم/كغم في الوريد، ولكن مع نسخة من الجسم المضاد لم يتم تطويرها هندسياً وفق نموذج الشدفة المتبلورة (52). وتتحقق تحييد فيروس كورونا-سارس-2 (USA WA1/2020) في خلايا Vero E6 بقيمة EC90 مقدارها 0,19 نانوغرام/مل (53). ووفرت تركيزات مصل سوتروفيماب في COMET-ICE (تسريب واحد بواقع 500 ملغ في الوريد) متوسطاً هندسياً Cmax (في نهاية التسريب الوريدي لمدة ساعة) قدره 117,6 نانوغرام/مل (N=129, CV% 40)، ومتوسطاً هندسياً لتركيز المصل في اليوم 29 يبلغ 24,5 نانوغرام/مل (53). ولذلك من المتوقع أن يكون المتوسط السكاني لتركيزات المصل أعلى بمقدار 129 ضعفاً بعد 29 يوماً من التركيزات اللازمة في المختبر لتحييد السلالة الأصلية من فيروس كورونا-سارس-2.

ويشير مخطوط مراجع مع مؤلفي Vir Biotechnology إلى فقدان للتحييد بأقل من 10 أضعاف باستخدام سوتروفيماب لجميع المتحورات المثيرة للقلق الخاضعة للاختبار، والتي لم تشمل في ذلك الوقت أوميكرون (54).

وتشير المعلومات الواردة في [ترخيص الاستخدام الطارئ لإدارة الأغذية والعقاقير](#) أيضاً إلى "عدم حدوث تغيير" في نشاط عقار سوتروفيماب ضد Alpha, Beta, Gamma, Epsilon, Iota, Kappa, Delta (بما في ذلك K417N) و Lambda و Mu في مقاييسات تحييد الجسيمات الشبيهة بالفيروس الزائف (53). وتم منذ ذلك الحين الإبلاغ عن أن سوتروفيماب يحتفظ بمفعوله ضد أوميكرون في اختبارات الفيروسات الزائفة، ولكن ذلك يستلزم تركيزات أعلى للتحييد مقارنةً بالفيروس الجامح (49). وستكون هناك حاجة إلى فهم أفضل لعلاقة حركات الدواء-تأثير الأدوية للتأكد من عواقب هذا النشاط المنخفض على الفاعلية.

ووصفت مقاومة الأجسام المضادة وحيدة النسيلة الأخرى المنتشرة كعوامل مفردة بأنها تظهر بسرعة في المرضى، ولكن لم يتم وصف ذلك سريرياً لعقار سوتروفيماب حتى الآن. ومع ذلك، ظهر استبدال للأحماض الأمينية E340A في ظاهرة البروتين الشوكي المحفوظة تحت ضغط انتقائي في مستنبت الخلايا، وأدى التوصيف اللاحق باستخدام فحص فيروس زائف إلى انخفاض أكثر من 100 ضعف في الحساسية الدوائية لعقار سوتروفيماب (53). كما وصفت ستة عشر استبدالات أخرى تم إدخالها في الظاهرة بأنها تقلل من التحييد بواسطة عقار سوتروفيماب بنسبة تتراوح بين 5,4 وأكثر من 297 ضعفاً (53). لذلك، يمكن أن تظهر مقاومة لعقار سوتروفيماب في ظل الظروف التجريبية، ولكن هناك عدم يقين بشأن السرعة التي سيحدث بها ذلك في المرضى والعواقب السريرية النهائية.

4-6 بلازما الناقلين (نُشِرَت في 7 كانون الأول/ديسمبر 2021)

إطار معلوماتي

نُشِرَت التوصيات المتعلقة ببلازما الناقلين لمرضى الحالات غير الوخيمة والوخيمة والحرجة لعدوى كوفيد-19 في 7 كانون الأول/ديسمبر 2021 ضمن الإصدار السابع لمبادئ المنظمة التوجيهية القابلة للتعديل وفي المجلة الطبية البريطانية بعنوان توصيات سريعة. وذلك في ظل توافر 16 تجربة مُعَشَّاة مُضَبَّطَة بالشواهد لجميع درجات وخامة المرض، وفقاً للتحليل التلوي الشبكي الحي بشأن الأجسام المضادة والعلاجات الخلوية (2). ولم تُجرَ أيّ تغييرات بالنسبة للتوصيات الخاصة ببلازما الناقلين في هذا الإصدار التاسع للمبادئ التوجيهية.

لمرضى الحالات غير الوخيمة لعدوى كوفيد-19 (الذين لا يستوفون معايير الإصابة الوخيمة أو الحرجة لهذه العدوى)

توصية مضادة

نوصي بعدم العلاج ببلازما الناقلين (توصية قوية ضد الاستخدام).

معلومات عملية

أصدر فريق إعداد المبادئ التوجيهية توصيةً قويةً ضد استخدام بلازما الناقلين لمعالجة المرضى المصابين بحالات غير وخيمة لعدوى كوفيد-19، وأصدر توصيةً قويةً ضد استخدام بلازما الناقلين لدى أولئك المصابين بحالات وخيمة أو حرجة لعدوى كوفيد-19 خارج سياق التجارب السريرية. ونظراً لذلك، فلن ننظر إلى التفاصيل المتعلقة بالعديد من المسائل العملية المتصلة ببلازما الناقلين، والتي تشمل ما يلي على سبيل المثال لا الحصر: تحديد واستقطاب المتبرعين المحتملين، وجمع البلازما، وتخزين البلازما وتوزيعها، وتسريب بلازما الناقلين لجسم المرضى.

البيانات الداعمة لاتخاذ القرار

الفوائد والأضرار

فيما يتعلق بمرضى الحالات غير الوخيمة، لا تؤدي بلازما الناقلين إلى تأثير مهم على معدل الوفيات. ومن المحتمل ألا يكون لبلازما الناقلين تأثير على التهوية الميكانيكية. ولم تتوفر بيانات تُقيّم خطر الإدخال للمستشفيات في ظل استخدام بلازما الناقلين، ومن ثم يكتنف أثرها قدرٌ كبيرٌ من عدم اليقين.

وقد لا تؤدي بلازما الناقلين إلى زيادات مهمة في مخاطر إصابة الرئة الحادة المرتبطة بنقل الدم (TRALI)، أو الحمل الدوري الزائد المرتبط بنقل الدم (TACO)، أو التفاعلات الأرجية.

درجة اليقين في البيّنات

بلغت درجة اليقين فيما يتعلق بمعدل الوفيات مستوى مرتفعًا، بينما سجلت فيما يتعلق بالتهوية الميكانيكية مستوى متوسطًا، بسبب مخاطر التحيز الجسيمة. وصُنّفت البيّنات بدرجة يقين متوسطة بالنسبة لإصابة الرئة الحادة المرتبطة بنقل الدم والحمل الدوري الزائد المرتبط بنقل الدم، بسبب مخاطر التحيز الجسيمة، وبالنسبة للتفاعلات الأرجية، بسبب مخاوف تتعلق بخطر التحيز وعدم الدقة.

التفضيلات والقيم

استنتج فريق إعداد المبادئ التوجيهية، إلى جانب القيم والتفضيلات المتفق عليها (انظر القسم 7)، أن جميع المرضى المطلعين تقريبًا لا يرغبون في تلقي بلازما الناقلين بناءً على البيّنات المتاحة بشأن فوائدها النسبية وأضرارها. ومن المنظور السكاني، فإن الجدوى والمقبولية والإنصاف والتكلفة أمورٌ تشكل عناصر مهمة أخرى ينبغي وضعها في الحسبان، على النحو الوارد بالتفصيل في القسم 7. أما بالنسبة لمرضى الحالات غير الوخيمة، فقد رأى الفريق أنه يمكن التوسع في المسائل المتعلقة بالموارد والجدوى في أماكن المرضى الخارجيين، وأن الجدوى من حشد استخدام بلازما الناقلين على نطاق واسع ستكون على الأرجح محل شك.

الموارد والاعتبارات الأخرى

المقبولية والجدوى

لاحظ فريق إعداد المبادئ التوجيهية أن استخدام بلازما الناقلين يرتبط بمتطلبات كبيرة من الموارد تشمل تحديد المتبرعين المحتملين، وفحص المتبرعين للتأكد من كفاية عيارات الأجسام المضادة لفيروس كورونا-سارس-2، وجمع البلازما من المتبرعين، وتخزين البلازما، ونقل البلازما إلى مكان المتلقين، وإعطاء البلازما. وتتفاقم هذه القضايا المتعلقة بالموارد والجدوى بالنسبة لأولئك المصابين بحالات غير وخيمة من المرض ممن هم في الغالب الأعم مرضى خارجيون. وكذلك، فإن هذه العملية مكلفة وتستغرق وقتًا طويلًا. وفي ضوء عدد المرضى المصابين بحالات غير وخيمة من المرض، وانخفاض معدل الأحداث في هذه المجموعة الفرعية من المرضى، فإن الجدوى من حشد استخدام بلازما الناقلين على نطاق واسع ستكون على الأرجح محل شك.

وعلى الرغم من أن نقل الدم إجراءً مقبولًا للغالبية، توجد مجموعة فرعية من السكان لن يقبلوا نقل الدم الخيفي. كما أن ثمة تحديات تنظيمية في معظم الولايات القضائية تتعلق بنقل منتجات الدم.

المبررات

أسهمت توليفة من البيّنات والقيم والتفضيلات والجدوى في صدور التوصية القوية ضد استخدام بلازما الناقلين لمرضى الحالات غير الوخيمة لعدوى كوفيد-19. والأهم من ذلك، نظرًا لعدم وجود فائدة مثبتة في أي من النتائج الحاسمة الأهمية أو المهمة، سواء لحالات كوفيد-19 غير الوخيمة أو الحالات الحرجة/الوخيمة، لم يرَ فريق إعداد المبادئ التوجيهية أي مبرر للموارد (بما في ذلك الوقت والتكلفة) التي سترتبط

بإعطاء بلازما الناقلين. كما أخذت التوصية أيضًا بعين الاعتبار الأضرار المحتملة ذات الصلة (على الرغم من عدم إثباتها في ملخص البيانات، فثمة احتمالات بصفة دائمة لوقوع أضرار تصاحب عملية نقل منتجات الدم)، وقلّة مخاطر خط الأساس المتعلقة بالوفيات والتدهور الميكانيكية والإدخال للمستشفيات في حالات الإصابة غير الوخيمة، والتحديات المتعلقة بالجدوى من إعطاء بلازما الناقلين.

العيارات

اتسمت عيارات الأجسام المضادة المستعدلة بالتباين الكبير فيما بين التجارب المدرجة، حيث لم يتناول أكثر من نصف التجارب بالتقارير والبحث العيارات لدى المتلقين على الإطلاق. وفي الواقع، فإن التجربة الأكبر، وهي تجربة (RECOVERY)، لم ترفع تقارير عن عيارات الأجسام المضادة لدى المتبرعين على الإطلاق. وحتى عند رفع تقارير بالعيارات، شاب التباين أسلوب الفحص وكمية البلازما المحقونة. وجعل ذلك من المستحيل تقديم أي تحليل استنادًا إلى مستويات العيارات لدى المتبرعين، أو تقييم تأثيرات المجموعات الفرعية الموثوقة.

القابلية للتطبيق

يشوب عدم اليقين في الوقت الحالي قابلية هذه التوصية للتطبيق على الأطفال أو الحوامل، حيث ضمت التجارب المعشّاة المضبّطة بالشواهد المدرجة بالغات غير حوامل. ولم تتوفر لدى فريق إعداد المبادئ التوجيهية أي أسباب تحمله على الاعتقاد بأن الأطفال المصابين بكوفيد-19 سيستجيبون بأي شكل مختلف للمعالجة ببلازما الناقلين. بيد أن خطر إدخال الأطفال للمستشفيات منخفضٌ بدرجة شديدة عمومًا، واستنتج أعضاء الفريق أنه عند غياب الكبت المناعي أو أي عامل خطر كبير آخر، لا ينبغي للأطفال أن يحصلوا على هذا التدخل.

سؤال ذو صبغة سريرية/نتائج تأثير الأدوية على المرضى

فئة المرضى: مرضى الحالات غير الوخيمة لعدوى كوفيد-19

التدخل: استخدام بلازما الناقلين

أساس المقارنة: الرعاية المعيارية

ملخص

ملخص البيانات

اشتملت التحليلات التلوية الشبكية الحية المتعلقة ببلازما الناقلين على 16 تجربة معشّاة مضبّطة بالشواهد ضمت 16236 مريضًا عبر المجموعات الفرعية لمرضى الحالات غير الوخيمة والوخيمة والحرّة. سُجّلت كل التجارب المعشّاة المضبّطة بالشواهد، وتم نشر 80% منها في مجلات طبية مُحكّمة؛ وكان 20% منها متاحًا كطبقات أولية. وأدرج 99% من المشاركين في التجارب من أماكن المرضى الداخليين؛ أُدخِل 15% منهم إلى وحدة العناية المركزة. وأدرج ما نسبته واحد في المائة من المرضى من أماكن المرضى الخارجيين. ولم تضم أيّ من الدراسات المدرجة أطفالًا أو حوامل. يوضح الجدول خصائص التجارب المعشّاة المضبّطة بالشواهد، والتي استخدمت تجربتان منها مقارنات مع البلازما كعلاج غفل ولم يتم إدراجهما في ملخصات البيانات. ونحن على علمٍ باثنتين من التجارب الإضافية المعشّاة المضبّطة بالشواهد قارنتا بين بلازما الناقلين وبين الرعاية المعيارية أو العلاج الغفل (55/56). لم تُدرج هذه التجارب في أحدث تحليل معروض على فريق إعداد المبادئ التوجيهية، والذي تم إصدار التوصيات استنادًا إليه.

بالنسبة لمرضى الحالات غير الوخيمة من عدوى كوفيد-19، يوضح ملخص جدول الحصائل وفقًا لنهج تصنيف التوصيات وقياسها وتطويرها وتقييمها (GRADE) التأثيرات النسبية والمطلقة لبلازما الناقلين مقارنةً بالرعاية المعتادة، من حيث النتائج محل الاهتمام، مع

تحديد تصنيفات درجة اليقين. استرشد ملخص البيانات هذا بتحليلات تلوية شبكية حية (2)، وتجميع للبيانات المأخوذة من 16,2 من المرضى في 4 تجارب مُعشَّاة مُضَبَّطة بالشواهد، من حيث النتائج المتعلقة بمعدل الوفيات، مع توفر قدر أقل من البيانات بشأن النتائج الأخرى، باستثناء التفاعلات الأرجية (8 تجارب مُعشَّاة مُضَبَّطة بالشواهد، 243 مريضاً). انظر القسم 7 للاطلاع على مصادر تقديرات مخاطر خط الأساس التي يُسترشد بها في تحديد التقديرات المطلقة لتأثير بلازما الناقلين.

تحليل المجموعات الفرعية

حددنا سلفاً التحليلات التالية محل الاهتمام الخاصة بالمجموعات الفرعية:

- 1- العمر: البالغون الأصغر سناً (من تقل أعمارهم عن 70 عاماً) مقابل البالغين الأكبر سناً (من تزيد أعمارهم على 70 عاماً).
- 2- وخامة المرض (في وقت الشروع في المعالجة): الحالات غير الوخيمة مقابل الحالات الوخيمة والحرجة.
- 3- جرعة المعالجة: بلازما من عيار أعلى مقابل بلازما من عيار أقل.

ومن بين المجموعات الفرعية التي توفر لها القدر الكافي من البيانات، لم نجد تأثيرات كبيرة في المجموعات الفرعية من حيث وخامة المرض (الاحتمال = 0,80) والعمر (الاحتمال = 0,84) على معدل الوفيات، أو من حيث وخامة المرض (الاحتمال = 0,17) على التهوية الميكانيكية.

الإطار الزمني للنتيجة	نتائج الدراسة والقياسات	أساس المقارنة	التدخل	درجة اليقين في البيانات (جودة البيانات)	ملخص لغوي مبسط
الوفيات الأقرب إلى 90 يوماً	نسبة الأرجحية: 0,83 (ف. ث. 95% - 0,43 - 1,46) استناداً إلى بيانات مستمدة من 1602 من المرضى في 4 دراسات. ¹ (مُعشَّاة مُضَبَّطة بالشواهد)	3 لكل 1000	2 لكل 1000	مرتفعة ²	لا تؤدي بلازما الناقلين إلى تأثير مهم على معدل الوفيات.
التهوية الميكانيكية الأقرب إلى 90 يوماً	نسبة الأرجحية: 0,71 (ف. ث. 95% - 0,18 - 1,77) استناداً إلى بيانات مستمدة من 705 من المرضى في 3 دراسات. ³ (مُعشَّاة مُضَبَّطة بالشواهد)	6 لكل 1000	4 لكل 1000	متوسطة	قد لا تؤثر بلازما الناقلين على التهوية الميكانيكية.
إصابة الرئة الحادة المرتبطة بنقل الدم خلال 28 يوماً	استناداً إلى بيانات مستمدة من 1365 مريضاً في 4 دراسات. ⁵ (مُعشَّاة مُضَبَّطة بالشواهد)	0 لكل 1000	0 لكل 1000	متوسطة	قد لا تؤدي بلازما الناقلين إلى زيادة مهمة في إصابة الرئة الحادة المرتبطة بنقل الدم.

الإطار الزمني للنتيجة	نتائج الدراسة والقياسات	أساس المقارنة عدم استخدام بلازما الناقلين	التدخل استخدام بلازما الناقلين	درجة اليقين في البيّنات (جودة البيّنات)	ملخص لغوي مبسط
الحمل الدوري الزائد المرتبط بنقل الدم خلال 28 يوماً	استناداً إلى بيانات مستمدة من 1442 من المرضى في 4 دراسات. ⁷ (مُعشاة مُضَبَّطة بالشواهد)	0 لكل 1000	5 لكل 1000	متوسطة	قد لا تؤدي بلازما الناقلين إلى زيادة مهمة في الحمل الدوري الزائد المرتبط بنقل الدم.
التفاعلات الأرجية خلال 28 يوماً	نسبة الأرجحية: 3.25 (ف. ث. %95 - 1.27 - 9.3) استناداً إلى بيانات مستمدة من 15243 مريضاً في 8 دراسات. ⁹ (مُعشاة مُضَبَّطة بالشواهد)	3 لكل 1000	10 لكل 1000	منخفضة	قد لا تؤدي بلازما الناقلين إلى زيادة مهمة في التفاعلات الأرجية.

- 1- مراجعة منهجية. خط الأساس/أساس المقارنة: ذراع شواهد مرجعي يُستخدم لأغراض خاصة بالتدخل. المراجع الداعمة: [57]، [58]، [60]، [61].
- 2- مخاطر التحيز: غير جسيمة. لم يخفض فريق إعداد المبادئ التوجيهية مخاطر التحيز بسبب غياب التعمية.
- 3- مراجعة منهجية. خط الأساس/أساس المقارنة: ذراع شواهد مرجعي يُستخدم لأغراض خاصة بالتدخل. المراجع الداعمة: [57]، [58]، [61].
- 4- مخاطر التحيز: جسيمة. مستوى عدم الدقة: غير خطير. لم يخفض فريق إعداد المبادئ التوجيهية مستوى عدم الدقة، لأن الفاصل الزمني الموثوق يستبعد وجود فائدة مهمة أو ضرر مهم.
- 5- مراجعة منهجية. خط الأساس/أساس المقارنة: ذراع شواهد مرجعي يُستخدم لأغراض خاصة بالتدخل. المراجع الداعمة: [58]، [59]، [62]، [63].
- 6- مخاطر التحيز: جسيمة. أُدرج معظم المرضى في دراسات غير مُعمّاة. مستوى عدم الدقة: غير خطير. قرر فريق إعداد المبادئ التوجيهية عدم خفض مستوى عدم الدقة، لأن الفاصل الموثوق يستبعد تأثيراً مهماً، ولأن مخاطر خط الأساس منخفضة جداً.
- 7- مراجعة منهجية. خط الأساس/أساس المقارنة: ذراع شواهد مرجعي يُستخدم لأغراض خاصة بالتدخل. المراجع الداعمة: [57]، [59]، [62]، [63].
- 8- مخاطر التحيز: جسيمة. أُدرج معظم المرضى في دراسات غير مُعمّاة. مستوى عدم الدقة: غير خطير. قرر فريق إعداد المبادئ التوجيهية عدم خفض مستوى عدم الدقة، لأن الفاصل الموثوق يستبعد تأثيراً مهماً، ولأن مخاطر خط الأساس منخفضة جداً.
- 9- مراجعة منهجية. خط الأساس/أساس المقارنة: ذراع شواهد مرجعي يُستخدم لأغراض خاصة بالتدخل. المراجع الداعمة: [57]، [59]، [60]، [62]، [63]، [64]، [65]، [66].
- 10- مخاطر التحيز: جسيمة. كانت مخاطر التحيز منخفضة في تجربتين (491 مريضاً؛ 3% من الإجمالي) مقابل 6 تجارب (14910 مريضاً) كانت مخاطر التحيز مرتفعة فيها. مستوى عدم الدقة: خطير. اتفق فريق إعداد المبادئ التوجيهية على أن الفاصل الزمني الموثوق يثير بعض القلق بشأن التفاعلات الأرجية، وعلى الرغم من ذلك يعترف الفريق بأن مخاطر خط الأساس منخفضة.

لمرضى الحالات الوخيمة أو الحرجة لعدوى كوفيد-19

في سياقات البحوث فقط

نوصي بعدم استخدام بلازما الناقلين لمعالجة كوفيد-19، إلا في سياق التجارب السريرية.
(نوصى بها في سياقات البحوث فقط)

معلومات عملية

أصدر فريق إعداد المبادئ التوجيهية توصيةً ضد استخدام بلازما الناقلين لدى أولئك المصابين بحالات وخيمة أو حرجة لعدوى كوفيد-19 خارج سياق التجارب السريرية، وأصدر توصيةً قويةً ضد استخدام بلازما الناقلين لمعالجة المرضى المصابين بحالات غير وخيمة لعدوى كوفيد-19. ونظراً لذلك، فلن نتطرق إلى التفاصيل المتعلقة بالعديد من المسائل العملية المتصلة ببلازما الناقلين، والتي تشمل ما يلي على سبيل المثال لا الحصر: تحديد واستقطاب المتبرعين المحتملين، وجمع البلازما، وتخزين البلازما وتوزيعها، وتسريب بلازما الناقلين لجسم المتلقين.

البيانات الداعمة لاتخاذ القرار

الفوائد والأضرار

لدى مرضى الحالات الوخيمة/الحرجة، قد لا تؤدي بلازما الناقلين إلى تأثير مهم على معدل الوفيات، أو التهوية الميكانيكية، أو الزمن حتى تحسن الأعراض، أو مدة الإدخال للمستشفى، أو الأيام دون استخدام أجهزة التنفس الصناعي. وقد لا تؤدي بلازما الناقلين إلى زيادات مهمة في مخاطر إصابة الرئة الحادة المرتبطة بنقل الدم، أو الحمل الدوري الزائد المرتبط بنقل الدم، أو التفاعلات الأرجية. غير أن ثمة احتمالات بصفة دائمة لوقوع أضرار تصاحب عملية نقل منتجات الدم، على الرغم من عدم إثباتها في ملخص البيانات.

درجة اليقين في البيانات

بلغت درجة اليقين فيما يتعلق بمعدل الوفيات مستوى منخفضاً بسبب مخاوف تتعلق بعدم المباشرة ومخاطر التحيز وعدم الدقة. وخفض فريق إعداد المبادئ التوجيهية درجة اليقين إلى المستوى المنخفض فيما يتعلق بالتهوية الميكانيكية، ومدة الإدخال للمستشفى، والأيام دون استخدام أجهزة التنفس الصناعي، بسبب مخاطر التحيز الجسيمة والمستوى الخطير لعدم الدقة، وإلى منخفضة فيما يتعلق بالزمن حتى تحسن الأعراض، بسبب المستوى الخطير لعدم الدقة.

صُنِفَت البيانات بدرجة يقين متوسطة بالنسبة لإصابة الرئة الحادة المرتبطة بنقل الدم والحمل الدوري الزائد المرتبط بنقل الدم، بسبب مخاطر التحيز الجسيمة، وبالنسبة للتفاعلات الأرجية، بسبب مخاوف تتعلق بخطر التحيز وعدم الدقة.

التفضيلات والقيم

استنتج أعضاء فريق إعداد المبادئ التوجيهية، إلى جانب القيم والتفضيلات المتفق عليها (انظر القسم 7)، أن جميع المرضى المطلعين تقريباً لا يرغبون في تلقي بلازما الناقلين بناءً على البيّنات المتاحة بشأن فوائدها النسبية وأضرارها. ومن المنظور السكاني، فإن الجدوى والمقبولية والإنصاف والتكلفة أمورٌ تشكل عناصر مهمة أخرى ينبغي وضعها في الحسبان، على النحو الوارد بالتفصيل في القسم 7.

الموارد والاعتبارات الأخرى

المقبولية والجدوى

لاحظ فريق إعداد المبادئ التوجيهية أن استخدام بلازما الناقلين يرتبط بمتطلبات كبيرة من الموارد تشمل تحديد المتبرعين المحتملين، وفحص المتبرعين للتأكد من كفاية عيارات الأجسام المضادة لفيروس كورونا-سارس-2، وجمع البلازما من المتبرعين، وتخزين البلازما، ونقل البلازما إلى مكان المتلقين، وإعطاء البلازما. وكذلك، فإن هذه العملية مكلفة وتستغرق وقتاً طويلاً. وعلى الرغم من أن نقل الدم إجراءً مقبولاً للغالبية، توجد مجموعة فرعية من السكان لن يقبلوا نقل الدم الخيفي. كما أن ثمة تحديات تنظيمية في معظم الولايات القضائية تتعلق بنقل منتجات الدم.

المبررات

بعد مناقشة مستفيضة، قرر فريق إعداد المبادئ التوجيهية إصدار توصية ضد استخدام بلازما الناقلين لمرضى الحالات الوخيمة/الحرجة لعدوى كوفيد-19، إلا في سياق التجارب السريرية. ونظراً لانخفاض درجة اليقين في البيّنات التي تشير إلى ضآلة أو انعدام التأثير على معدل الوفيات والتهوية الميكانيكية والزمن حتى تحسن الأعراض، مع وجود أضرار مصاحبة محتملة (على الرغم من عدم إثباتها في ملخص البيّنات، ثمة احتمالات بصفة دائمة لوقوع أضرار تصاحب عملية نقل منتجات الدم)، فقد اتفق الفريق على أنه سيكون من المفيد الاضطلاع بمزيد من البحوث التي تتناول هذه النتائج المهمة للمرضى. كما استرشد محور تركيز هذه البحوث، المنصب على الحالات الوخيمة/الحرجة، بجوانب الجدوى (المرضى موجودون في المستشفيات بالفعل) ومخاطر خط الأساس المتعلقة بالوفيات والاحتياج إلى تدخلات دعم الحياة (بدرجة أعلى في الحالات الوخيمة/الحرجة). وحدد الفريق منتجات مرتفعة العيار كأولوية قصوى في البحوث المستقبلية، علاوةً على الحاجة إلى رفع تقارير عن العيارات المتاحة من المتبرعين وكمية البلازما المحقونة، وهو ما يمكن أن يعطي فكرةً عن تخفيف العيارات لدى المتلقين. وبالمثل، حدد الفريق مجموعة مرضى عدوى كوفيد-19 سلبية المصل كأولوية قصوى في البحوث المستقبلية المعنية ببلازما الناقلين. تُعتبر التوصية باستخدام دواء ما في إطار التجارب السريرية فقط مناسبةً عندما تكون درجة اليقين في البيّنات منخفضة، ويكون هناك احتمال أن تسفر البحوث في المستقبل عن خفض درجة عدم اليقين بشأن تأثيرات التدخل، وأن يتم ذلك بتكلفة معقولة.

سؤال ذو صبغة سريرية/نتائج تأثير الأدوية على المرضى

فئة المرضى: مرضى الحالات الوخيمة والدرجة لعدوى كوفيد-19

التدخل: استخدام بلازما الناقلين

أساس المقارنة: الرعاية المعيارية

ملخص

ملخص البيانات المتعلقة ببلازما الناقلين

يُرجى الاطلاع على الملخص الخاص بمرضى الحالات غير الوخيمة لعدوى كوفيد-19 أعلاه. يقدم الملخص تفاصيل عن التحليلات التلوية الشبكية الحية والتجارب الست عشرة المدرجة عبر درجات وخامة المرض، علاوةً على تحليلات المجموعات الفرعية التي لم تكشف عن وجود تأثيرات موثوقة بناءً على العمر، أو درجة وخامة المرض، أو جرعة بلازما الناقلين.

يوضح ملخص جدول الحاصلات وفقاً لنهج تصنيف التوصيات وقياسها وتطويرها وتقييمها (GRADE) التأثيرات النسبية والمطلقة لبلازما الناقلين مقارنةً بالرعاية المعتادة، من حيث النتائج محل الاهتمام لمرضى الحالات الوخيمة والدرجة لعدوى كوفيد-19، مع تحديد تصنيفات درجة اليقين. استرشد ملخص البيانات هذا بتحليلات تلوية شبكية حية (2)، وتجميع للبيانات المأخوذة من 14366 مريضاً في 10 دراسات من حيث النتائج المتعلقة بمعدل الوفيات، مع توفر قدر أقل من البيانات بشأن النتائج الأخرى.

تقديرات مخاطر خط الأساس

كان تقدير مخاطر خط الأساس المطبّق بالنسبة للنتيجة الحاسمة الأهمية الخاصة بالوفيات بين الحالات الوخيمة والدرجة، 13% (130 لكل ألف). أما بالنسبة للتوصيات الأخرى ذات الصلة في هذه المبادئ التوجيهية، فإن التقديرات مستمدة من تجربة SOLIDARITY فيما يتعلق بمرضى الحالات الوخيمة والدرجة بعد تعديلها بحيث تتوافق مع تأثيرات المعالجة بالكورتيكوستيرويدات. وبالنسبة للنتائج الأخرى، فقد استخدمنا وسطي ذراع الشواهد للتجارب المعشاة المضطّبة بالشواهد التي ساهمت في تحديد هذه البيانات (انظر القسم 7).

تحليل المجموعات الفرعية

حددنا سلفاً التحليلات التالية محل الاهتمام الخاصة بالمجموعات الفرعية:

- 1- العمر: البالغون الأصغر سناً (من تقل أعمارهم عن 70 عاماً) مقابل البالغين الأكبر سناً (من تزيد أعمارهم على 70 عاماً).
- 2- وخامة المرض (في وقت الشروع في المعالجة): الحالات غير الوخيمة مقابل الحالات الوخيمة والدرجة.
- 3- جرعة المعالجة: بلازما من عيار أعلى مقابل بلازما من عيار أقل.

لم يتوفر لغالبية المجموعات الفرعية ما يكفي من بيانات عبر النتائج محل الاهتمام لمواصلة تحليلات المجموعات الفرعية.

ومن بين المجموعات الفرعية التي توفّر لها القدر الكافي من البيانات، لم نجد تأثيرات كبيرة في المجموعات الفرعية من حيث وخامة المرض (الاحتمال = 0,80) والعمر (الاحتمال = 0,84) على معدل الوفيات، أو من حيث وخامة المرض (الاحتمال = 0,17) على التهوية الميكانيكية.

الإطار الزمني للنتيجة	نتائج الدراسة والقياسات	أساس المقارنة عدم استخدام بلازما الناقلين	التدخل استخدام بلازما الناقلين	درجة اليقين في البيانات (جودة البيانات)	ملخص لغوي مبسط
الوفيات الأقرب إلى 90 يوماً	نسبة الأرجحية: 0,92 (ف. ث. 95% - 0,7 - 1,12) استناداً إلى بيانات مستمدة من 14366 مريضاً في 10 دراسات. ¹ (مُعشاة مُضَبَّطة بالشواهد)	لكل 1000	121 لكل 1000	منخفضة جداً بسبب مخاوف تتعلق بعدم المباشرة، ومخاطر التحيز، وعدم الدقة ²	قد يكون لبلازما الناقلين تأثيرٌ ضئيلٌ أو منعدمٌ على معدل الوفيات.
التهوية الميكانيكية الأقرب إلى 90 يوماً	نسبة الأرجحية: 0,92 (ف. ث. 95% - 0,46 - 1,68) استناداً إلى بيانات مستمدة من 623 مريضاً في 5 دراسات. ³ (مُعشاة مُضَبَّطة بالشواهد)	لكل 1000	80 لكل 1000	منخفضة بسبب مخاطر التحيز الجسيمة والمستوى الخطير من عدم الدقة ⁴	قد لا يكون لبلازما الناقلين تأثيرٌ على التهوية الميكانيكية.
إصابة الرئة الحادة المرتبطة بنقل الدم خلال 28 يوماً	استناداً إلى بيانات مستمدة من 1365 مريضاً في 4 دراسات. ⁵ (مُعشاة مُضَبَّطة بالشواهد)	لكل 1000:	0 لكل 1000	متوسطة بسبب مخاطر التحيز الجسيمة ⁶	قد لا تؤدي بلازما الناقلين إلى زيادة مهمة في إصابة الرئة الحادة المرتبطة بنقل الدم.
الحمل الدوري الزائد المرتبطة بنقل الدم خلال 28 يوماً	استناداً إلى بيانات مستمدة من 1442 مريضاً في 4 دراسات. ⁷ (مُعشاة مُضَبَّطة بالشواهد)	لكل 1000:	5 لكل 1000	متوسطة بسبب مخاطر التحيز الجسيمة ⁸	قد لا تؤدي بلازما الناقلين إلى زيادة مهمة في الحمل الدوري الزائد المرتبطة بنقل الدم.

الإطار الزمني للنتيجة	نتائج الدراسة والقياسات	أساس المقارنة عدم استخدام بلازما الناقلين	التدخل استخدام بلازما الناقلين	درجة اليقين في البيانات (جودة البيانات)	ملخص لغوي مبسط
التفاعلات الأرجبية خلال 28 يوماً	نسبة الأرجبية: 3,25 (ف. ث. 95% - 1,27 - 9,3) استناداً إلى بيانات مستمدة من 15243 مريضاً في 8 دراسات. ⁹ (مُعشاة مُضَبَّطة بالشواهد)	لكل 1000	لكل 1000	منخفضة	قد لا تؤدي بلازما الناقلين إلى زيادة مهمة في التفاعلات الأرجبية.
المدة حتى تحسن الأعراض	الأقل أفضل استناداً إلى بيانات مستمدة من: 472 مريضاً في 3 دراسات. ¹ (مُعشاة مُضَبَّطة بالشواهد)	15 (متوسط)	15 (متوسط)	منخفضة	قد لا تؤثر بلازما الناقلين بسبب المخاطر تتعلق بعدم الدقة ¹⁰
مدة البقاء في المستشفى	تُقاس بواسطة: الأيام، الأقل أفضل استناداً إلى بيانات مستمدة من: 1015 مريضاً في 7 دراسات. ¹³ (مُعشاة مُضَبَّطة بالشواهد)	11,7 يوماً (متوسط)	11 يوماً (متوسط)	منخفضة	بسبب مخاطر التحيز قد لا تؤثر بلازما الناقلين الجسيمة والمستوى الخطير على مدة الإدخال من عدم الدقة ¹⁴
عدد الأيام دون استخدام أجهزة التنفس الصناعي خلال 28 يوماً	تُقاس بواسطة: الأيام، الأعلى أفضل استناداً إلى بيانات مستمدة من: 2859 مريضاً في 3 دراسات. ¹⁵ (مُعشاة مُضَبَّطة بالشواهد)	13,7 يوماً (متوسط)	13 يوماً (متوسط)	منخفضة	قد لا تؤثر بلازما الناقلين على عدد الأيام دون استخدام أجهزة التنفس الصناعي. من عدم الدقة ¹⁶

- 1- مراجعة منهجية. خط الأساس/أساس المقارنة: ذراع شواهد مرجعي يُستخدم لأغراض خاصة بالتدخل. المراجع الداعمة: [60]، [62]، [63]، [64]، [65]، [66]، [67]، [68]، [69]، [70].
- 2- مخاطر التحيز: جسيمة. مستوى عدم المباشرة: خطير. مستوى عدم الدقة: خطير. تتضمن الفواصل الزمنية الموثوقة وجود فائدة مهمة وضرر مهم على حد سواء.
- 3- مراجعة منهجية. خط الأساس/أساس المقارنة: ذراع شواهد مرجعي يُستخدم لأغراض خاصة بالتدخل. المراجع الداعمة: [59]، [63]، [66]، [67]، [69].
- 4- مخاطر التحيز: جسيمة. مستوى عدم الدقة: خطير. قرر فريق إعداد المبادئ التوجيهية أن الفواصل الزمنية الموثوقة تستدعي خفض الدرجة مرة واحدة فقط بشأن عدم الدقة.
- 5- مراجعة منهجية. خط الأساس/أساس المقارنة: ذراع شواهد مرجعي يُستخدم لأغراض خاصة بالتدخل. المراجع الداعمة: [58]، [59]، [62]، [63].
- 6- مخاطر التحيز: جسيمة. أُدرج معظم المرضى في دراسات غير مُعمّاة. مستوى عدم الدقة: غير خطير. قرر فريق إعداد المبادئ التوجيهية عدم خفض تصنيف عدم الدقة، لأن الفاصل الزمني الموثوق يستبعد تأثيراً مهماً، ولأن مخاطر خط الأساس منخفضة.
- 7- مراجعة منهجية. خط الأساس/أساس المقارنة: ذراع شواهد مرجعي يُستخدم لأغراض خاصة بالتدخل. المراجع الداعمة: [57]، [59]، [62]، [63].
- 8- مخاطر التحيز: جسيمة. أُدرج معظم المرضى في دراسات غير مُعمّاة. مستوى عدم الدقة: غير خطير. قرر فريق إعداد المبادئ التوجيهية عدم خفض تصنيف عدم الدقة، لأن الفاصل الزمني الموثوق يستبعد تأثيراً مهماً، ولأن مخاطر خط الأساس منخفضة.
- 9- مراجعة منهجية. خط الأساس/أساس المقارنة: ذراع شواهد مرجعي يُستخدم لأغراض خاصة بالتدخل. المراجع الداعمة: [57]، [59]، [60]، [62]، [63]، [64]، [65]، [66].
- 10- مخاطر التحيز: جسيمة. كانت مخاطر التحيز منخفضة في تجربتين (491 مريضاً؛ 3 % من الإجمالي) مقابل 6 تجارب (14910 مريضاً) كانت مخاطر التحيز مرتفعة فيها. مستوى عدم الدقة: خطير. اتفق فريق إعداد المبادئ التوجيهية على أن الفاصل الزمني الموثوق يثير بعض القلق بشأن التفاعلات الأرجية، وعلى الرغم من ذلك يعترف الفريق بأن مخاطر خط الأساس منخفضة.
- 11- مراجعة منهجية. خط الأساس/أساس المقارنة: ذراع شواهد مرجعي يُستخدم لأغراض خاصة بالتدخل. المراجع الداعمة: [63].
- 12- مستوى عدم الدقة: خطير جداً.
- 13- مراجعة منهجية. خط الأساس/أساس المقارنة: ذراع شواهد مرجعي يُستخدم لأغراض خاصة بالتدخل. المراجع الداعمة: [62]، [63]، [66]، [67]، [68]، [69]، [70].
- 14- مخاطر التحيز: جسيمة. جميع الدراسات لم تكن مُعمّاة بالقدر الكافي، ماعدا دراسة واحدة. مستوى عدم الدقة: خطير. لا يستبعد الفاصل الزمني الموثوق فائدةً محدودةً بل مهمةً.
- 15- مراجعة منهجية. خط الأساس/أساس المقارنة: ذراع شواهد مرجعي يُستخدم لأغراض خاصة بالتدخل. المراجع الداعمة: [62]، [64]، [66].
- 16- مخاطر التحيز: جسيمة. وُزِع كل المرضى تقريباً عشوائياً على تجارب لم تكن مُعمّاة. مستوى عدم الدقة: خطير. لا يستبعد الفاصل الزمني الموثوق فائدةً مهمةً.

6-4-1 آلية العمل

تتطوي آلية العمل الأساسية المقترحة بشأن بلازما الناقلين على نقل الأجسام المضادة المستعدلة التي تُنتج بشكل ذاتي والموجودة في البلازما من المرضى المتعافين الذين سبق لهم إصابتهم بالعدوى إلى المرضى المصابين بعدوى نشطة (71). ومن ثم تعتمد المعقولة الأساسية لآلية العمل هذه على مدى بقاء تركيزات كافية من الأجسام المضادة عقب تخفيف البلازما من المتبرع إلى المتلقي. وهكذا فثمة أهمية على الأرجح لعيارات الأجسام المضادة المستعدلة في بلازما المتبرع علاوةً على كمية البلازما المعطاة. وقد أثبتت البيانات المستنبطة بشأن الهامستر الذهبي السوري نجاعة بلازما الناقلين في مكافحة فيروس كورونا -سارس-2 بعبارة قدره 1: 2560، ولكن ليس بعبارة قدره 1: 320، وذلك عند إعطاء كمية قدرها 1 مليلتر، تُستنبط بناءً على متوسط كمية الدم إلى كمية الجرعة البشرية البالغة 300 مليلتر (72).

وعلى طرفي النقيض من الدراسات التي أخضعت بلازما الناقلين للاستقصاء سريريًا وأبلغت عن الجرعة من حيث عيار الأجسام المضادة المستَعْدلة والكمية المعطاة، فمن المتوقع أن يؤدي إعطاء كمية قدرها 200 مليلتر إلى متوسط تخفيف قدره 25 مثلاً، بينما يُتوقع أن يؤدي إعطاء كمية قدرها 1000 مليلتر إلى متوسط تخفيف قدره 5 أمثال، من العيارات الموجودة في الدورة الدموية للمتبرعين أنفسهم (بافتراض متوسط كمية دم بشري قدرها 5 لترات (73)). وينبغي كذلك إدراك أن تركيزات (عيارات) الأجسام المضادة المستَعْدلة الموجودة في بلازما الناقلين تتباين بشكل كبير فيما بين المتبرعين وأن هناك منهجيات مختلفة متاحة لقياسها (74).

وعيارات الأجسام المضادة، والمنهجية المستخدمة، وكمية بلازما الناقلين المعطاة، تختلف جميعها اختلافاً واسعاً عبر الدراسات التي تحرّت هذا النهج بشأن فيروس كوفيد-19. كما يجب ملاحظة أنه في بعض التجارب كان عيار الأجسام المضادة المبلغ عن صلاحيته أعلى من العيار المبلغ عنه للأجسام المضادة الموجودة في بلازما المتبرعين والتي جرى استخدامها، وذلك بسبب الاختلافات في المنهجية المستخدمة لكلا التقييمين (مثال: الغلوبولين المناعي لصلاحية المتبرعين، مع إجراء تقييم لاحق لعيار أجسام مضادة مُستَعْدلة معيّنة (55)). وثمة قدر واضح من عدم اليقين يكتنف جرعة الأجسام المضادة المستَعْدلة المعطاة في مختلف التجارب، ونقدم فيما يلي عرضاً موجزاً لجوانب عدم اليقين هذه:

بالنسبة للتجارب المُجرّاة على مرضى الحالات الوخيمة/الحرّجة:

- عدم تطبيق القَطع مع عيار الأجسام المضادة المستَعْدلة لدى المتبرعين في 9 دراسات من 16 دراسة.
- عدم تسجيل عيار الأجسام المضادة في بلازما المتبرعين في 12 تجربة من 16 تجربة، وهو ما يعني أن العيار ربما كان مرتفعاً أو ربما كان منخفضاً. غير أنه في 3 من التجارب التي لم يُسجَل بها العيار لدى المتبرعين، تم تطبيق قَطع أقل عند عيار قدره إما 1:160 (في تجربتين) أو 1:400.
- لم تبلغ تجربة RECOVERY الكبرى عن عيار الأجسام المضادة من المتبرعين على الرغم من أن المتبرعين الذين لديهم عيار أعلى من 1:100 فقط كانوا مؤهلين.
- لم تقدم تجربة واحدة من 16 تجربة معلومات حول كمية البلازما التي تم إعطاؤها، وهو ما يعني أن الكمية ربما كانت كبيرة أو ربما كانت صغيرة.
- لم تُعرّف الكمية ولا العيار لدى المتبرعين سوى في 6 تجارب من 16 تجربة. كانت العيارات لدى المتبرعين 1:80، و1:87، و1:300، و1:320، و1:526، و1:640، مع كميات قدرها 300، و500، و400-600، وتقريباً 480، و750-975، و300 مليلتر، على التوالي (نطاق الجرعة المقدّرة 6 أمثال).

بالنسبة للتجارب المُجرّاة على مرضى الحالات غير الوخيمة:

- أُجريت ثلاث تجارب فقط على مرضى الحالات غير الوخيمة باستخدام عيارات أجسام مضادة بلغت 1:40، و1:292، و1:3200، مع كميات مُعطاة قدرها 250-300 مليلتر، و400 مليلتر، و250 مليلتر، على التوالي (نطاق الجرعة المقدّرة 100 مثلاً).
- تناولت تجربتان بالدراسة مرضى الحالات غير الوخيمة والحالات الوخيمة/الحرّجة على حد سواء، ولم تسجل إحدى التجريبتين عيار الأجسام المضادة، في حين استخدمت التجربة الأخرى 200-250 +/- 75 مليلتر من البلازما بعيار قدره 1:160.

5-6 عقارا كاسيريفيماب وإمديفيماب (أجسام مضادة مُستَعْدِلَة وحيدة النسيلة) (نُشرت في 24 أيلول/سبتمبر 2021)

إطار معلوماتي

نُشرت التوصيات المتعلقة بالأجسام المضادة المُستَعْدِلَة وحيدة النسيلة (كاسيريفيماب وإمديفيماب) لمرضى الحالات غير الوخيمة والوخيمة والدرجة لعدوى كوفيد-19 في 24 أيلول/سبتمبر 2021 ضمن [الإصدار السادس](#) لمبادئ المنظمة التوجيهية القابلة للتعديل وفي المجلة الطبية البريطانية بعنوان [توصيات سريعة](#). وقد جاء هذا الإصدار في أعقاب إتاحة النتائج الأولية لأربع تجارب، تُجرى في إطار البروتوكول الرئيسي العشوائي التكيفي الأكبر الذي يعالج مرضى الحالات غير الوخيمة من هذه العدوى، وكذلك نتائج تجربة RECOVERY، التي تتناول مرضى الحالات الوخيمة والدرجة لهذه العدوى (9)(10)(11). ولم تُجرَ أي تغييرات بالنسبة للتوصيات الخاصة بكاسيريفيماب وإمديفيماب في هذا الإصدار التاسع للمبادئ التوجيهية.

وبعد نشر توصية مشروطة سابقة لعقاري كاسيريفيماب وإمديفيماب، ظهرت بيانات إضافية قبل المرحلة السريرية (انظر آلية العمل) (76). وهناك مجموعة كبيرة من البيانات المخبرية قبل المرحلة السريرية، إضافةً إلى تقييم تأكدي في الجسم الحي، مما يدل على عدم فاعلية كاسيريفيماب وإمديفيماب ضد متحور أوميكرون BA1 (انظر آلية العمل). ونتيجةً لذلك، لم يعد يوصى باستخدام توليفة كاسيريفيماب-إمديفيماب لعلاج كوفيد-19 إلا في الحالات التي يتوفر فيها تنميط جيني فيروسي سريع يؤكد الإصابة بمتحور لفيروس كورونا-سارس-2 (مثل دلتا) يكون عرضة للنشاط المُستَعْدِل لهذا المزيج من الأجسام المضادة وحيدة النسيلة.

لمرضى الحالات غير الوخيمة لعدوى كوفيد-19

توصية مشروطة

مُحدّثة

نقترح المعالجة بتوليفة كاسيريفيماب-إمديفيماب، شريطة أن تكون لأولئك المعرضين لأشد المخاطر التي تستوجب إدخالاً للمستشفى، وحيث يمكن للتنميط الجيني الفيروسي تأكيد وجود متحور حساس لفيروس كورونا-سارس-2 (أي باستثناء أوميكرون BA1) (توصية مشروطة بالاستخدام).

• على حين يحقق عقارا كاسيريفيماب وإمديفيماب انخفاضاً كبيراً في الخطر النسبي الذي يستوجب إدخالاً للمستشفى، فإن الفائدة المطلقة ستكون ضئيلة، أو غير مهمة من حيث القيمة المطلقة للجميع، باستثناء أولئك المعرضين لأعلى درجات الخطورة التي تستوجب استبقاء هذا التدخل من أجلهم.

حدد الفريق مستوى يتجاوز 10٪ للمخاطر التي تستوجب الإدخال للمستشفى بسبب عدوى كوفيد-19 لتمثل عتبة، قد يرغب غالبية الناس أن يعالجوا عندها بعقاري كاسيريفيماب وإمديفيماب.

• في ظل غياب أدوات موثوقة للتنبؤ بالمخاطر التي تستوجب الإدخال للمستشفى لدى الأشخاص المصابين بعدوى كوفيد-19، فإن السمات النمطية للأشخاص الذين يكونون معرضين لأعلى درجات المخاطر في هذا الخصوص، تتضمن عدم تلقي التطعيم، أو كبار السن، أو أولئك المصابين بنقص المناعة و/أو بأمراض مزمنة (مثل: السكري).

معلومات عملية

الجرعات ومسار إعطائها: اختلفت الجرعة الكلية لتوليفة الأجسام المضادة وحيدة النسيلة، التي تُعطى بالحقن الوريدي، في تجارب مرضى الحالات غير الوخيمة، لتتألف من جرعة كلية قوامها 1200 ملغم - 8000 ملغم (600 ملغم - 4000 ملغم لكل نوع من هذه الأجسام المضادة)، مظهره نجاعة لجميع الجرعات، بما في ذلك أقل جرعة جرى اختبارها، والتي بلغت 1200 ملغم كجرعة كلية (600 ملغم لكل نوع من هذه الأجسام المضادة). وفي مواجهة إمكانية الإتاحة المحدودة والاعتبارات ذات الصلة بالموارد، فإن النظم الصحية ستواجه خيارات تتعلق بجرعة توليفة كاسيريفيماب-إمديفيماب، وكذلك ما إذا كانا سيعطيان بالحقن الوريدي أم بالحقن تحت الجلد. يرجى الرجوع إلى القسم الخاص بالمقبولية والجدوى (تحت عنوان البيّنات الداعمة لاتخاذ القرار)، للاطلاع على بعض المداولات التي تساعد على اتخاذ تلك الخيارات في إطار النطاق المحتمل للجرعة الكلية، التي تتراوح بين 1200 ملغم - 2400 ملغم.

المراقبة: على الرغم من أن التجارب المتاحة لم تُظهر، على نحو مقنع، أن توليفة كاسيريفيماب-إمديفيماب تسبب تفاعلات أرجية، فإن هذه الإمكانية تظل قائمة. وينبغي إعطاؤها عن طريق خط تسريب وريدي يحتوي على مرشح داخلي أو إضافي معقم، بكفاءة ترشيح 0,2 ميكرون. ويتعين خضوع المرضى للمراقبة بعد إعطائهما تحسباً لأي حساسية مفرطة وخيمة قد تحدث لهم.

البيّنات الداعمة لاتخاذ القرار

الفوائد والأضرار

قد تقلل توليفة كاسيريفيماب-إمديفيماب المخاطر الموجبة للإدخال للمستشفى ومدة ظهور الأعراض لدى مرضى الحالات غير الوخيمة للعدوى. ومن غير المحتمل أن يكون لهذين الدواءين تأثيرات ضائرة خطيرة، بما في ذلك التفاعلات الأرجية.

درجة اليقين في البيّنات

تمثل القيود الموجودة في أدوات التنبؤ المتاحة، المطوّرة تجريبياً لتحديد المخاطر التي توجب إدخال المرضى للمستشفى، المصدر الرئيسي لعدم المباشرة الذي حدا بفريق إعداد المبادئ التوجيهية إلى خفض درجة اليقين في البيّنات (22). وعلاوة على ذلك، فقد رأى أعضاء الفريق أن هناك بعضاً من عدم المباشرة بسبب الظهور المحتمل لمتحورات للفيروس، والذي قد تقل معه فعالية هذا التدخل. وعلى ذلك، فقد خفض الفريق درجة اليقين في البيّنات إلى المستوى المتوسط، فيما يتعلق بنتيجتي الإدخال للمستشفى ومدة بقاء الأعراض. كما خفض الفريق درجة اليقين في البيّنات أيضاً إلى المستوى المتوسط بالنسبة للتفاعلات الأرجية بسبب عدم الدقة. غير أنه اعتبر أنّ الحصيلة ذات الصلة بعدم وجود تأثيرات ضائرة خطيرة تمثل بيّنة ذات درجة يقين مرتفعة.

التفضيلات والقيم

لدى تطبيق القيم والتفضيلات المتفق عليها (انظر القسم 7)، استنتج أعضاء فريق إعداد المبادئ التوجيهية أن جميع المرضى المطلعين تقريباً، ممن يكون مستوى المخاطر التي تستوجب إدخالاً للمستشفى لديهم منخفضاً، سيجمعون عن تلقي توليفة كاسيريفيماب-إمديفيماب، وأن فقط أولئك المعرضين لمخاطر أعلى (مثلاً: غير المتلقين للتطعيم، أو كبار السن، أو المصابون بالكبت المناعي) هم من سيختار تلقي هذا العلاج.

شكلت محدودية توافر توليفة كاسيريفيماب-إمديفيماب، مقارنةً بعدد الأشخاص المصابين بالعدوى، مصدر قلق كبير. وبالنسبة لمرضى الحالات غير الوخيمة، فقد استكمل أعضاء فريق إعداد المبادئ التوجيهية دراسة استقصائية، أبدوا فيها وجهة نظرهم حول حجم الانخفاض بالنسبة للحاجة إلى الإدخال للمستشفى، التي قد تدفع المرضى إلى المسارعة لاستخدام توليفة كاسيريفيماب-إمديفيماب. وأشارت استجابات أعضاء الفريق إلى أن غالبية المرضى ممن تكتنفهم مخاطر تستوجب الإدخال للمستشفى أعلى من 10٪، وبالتالي تتخفف لديهم المخاطر المطلقة بحوالي 6٪، سوف يختارون تلقي المعالجة، بينما ستحجم عن ذلك غالبية من تتخفف لديهم المخاطر دون هذا المستوى. وسوف تختار الغالبية العظمى من المرضى الذين تكتنفهم مخاطر أعلى بكثير من 10٪ تلقي المعالجة، بينما سترفض تلك المعالجة الغالبية العظمى ممن تكون المخاطر لديهم أقل كثيراً.

الموارد والاعتبارات الأخرى

المقبولية والجدوى

ذكر فريق إعداد المبادئ التوجيهية أن من غير المرجح أن تكون توليفة كاسيريفيماب-إمديفيماب متاحة لجميع الأفراد الذين، في ظل الخيار المتاح، سيختارون تلقي هذه المعالجة. وهذا الأمر يدعم الإرشادات التي تصب في اتجاه الاحتفاظ بتوليفة كاسيريفيماب-إمديفيماب لمن هم أشد عرضةً للمخاطر التي تستوجب الإدخال للمستشفى.

ومن بين التحديات الرئيسية التي تواجه مسألة الجدوى، الإنتاج المحدود لعقاري كاسيريفيماب وإمديفيماب، وبالنسبة للمرضى الخارجيين، الحاجة إلى تلقي هذا العلاج بالحقن الوريدي. وفيما يتعلق بالحقن في الوريد، فسيطلب الأمر غالباً توفر عيادات متخصصة مزودة بكميات كافية ومناسبة من الأجسام المضادة والعاملين الذين يكفلون إدارة هذا التدخل على نحو مأمون وفعال. ولكي يحقق هذا التدخل فائدة كبيرة، سيكون على النظم الصحية مواجهة هذه التحديات ومعالجتها.

اختيار الجرعة: جرى استخدام جرعات مختلفة من توليفة الأجسام المضادة وحيدة النسيلة في مختلف التجارب. وسوف تواجه النظم الصحية الخيار المتمثل في اختيار الجرعة التي يتعين استخدامها، ويمكن الاسترشاد في ذلك بالقيم والتفضيلات. فإن كانت الأولوية تتمثل في ضمان إعطاء أكبر عدد ممكن من الأشخاص الفرصة للاستفادة من المعالجة، فيمكن استخدام أقل الجرعات الفعالة التي أتاحتها الدراسات الخاصة بمرضى الحالات غير الوخيمة، وهي جرعة إجمالية قوامها 1200 ملغم (600 ملغم من كل نوع من الأجسام المضادة) (77). وإن كانت الأولوية تتمثل في ضمان الفعالية لدى كل فرد يتلقى المعالجة، وتقليل مخاطر ظهور المقاومة لأدنى حد، فقد تُستخدم جرعة إجمالية أعلى تُعطى بالحقن الوريدي، قوامها 2400 ملغم (1200 ملغم من كل نوع من الأجسام المضادة).

مسار إعطاء الجرعة: ستثار قضية مشابهة، تتعلق بالقيم والتفضيلات، وذلك فيما يختص بالاختيار ما بين الحقن بالوريد - الذي استُخدم في أربع تجارب مدرجة في التحليل التلوي الشبكي الحي (في إطار بروتوكول رئيسي عشوائي تكتفي أكبر) (78)، وبين الحقن تحت الجلد، وهو ما استُخدم في التجربة الوقائية (79). ومن شأن الحقن بالوريد أن يحقق أقصى حد للتركيزات الدوائية بشكل أسرع من الحقن تحت الجلد، غير أن كلا الطريقتين ستحققان تعرضاً أعلى من العتبة العلاجية المقترحة. وإذا كانت الأولوية تتمثل في ضمان تحقيق أقصى قدر من الفعالية لدى كل فرد يتلقى المعالجة، فقد يتم اختيار الحقن بالوريد. وإن كانت الأولوية تتمثل في ضمان إعطاء الفرصة لأكبر عدد ممكن من الأشخاص للاستفادة من المعالجة، في ظل مواجهة الصعوبات العملية المتمثلة في الحقن الوريدي على نطاق واسع

في المجتمع المحلي، فقد يتعين ضمان توافر عملية الإعطاء تحت الجلد كإجراء بديل. وتكون الوحدات التي يمكن إعطاؤها بالحقن تحت الجلد محصورة في الجرعة الأقل، وهي الجرعة الإجمالية التي قوامها 1200 ملغم (600 ملغم من كل نوع من الأجسام المضادة).

المبررات

أسهمت مجموعة من البيّنات والقيم والتفضيلات والجدوى في صدور التوصية المشروطة لاستخدام توليفة كاسيريفيماب-إمديفيماب فقط لمرضى الحالات غير الوخيمة لعدوى كوفيد-19، المعرضين لأشد المخاطر الموجبة للإدخال للمستشفى. وعلى الرغم من وجود بيّنات ذات درجة يقين متوسطة بشأن حدوث انخفاض كبير نسبياً في المخاطر المؤدية إلى الإدخال للمستشفى، فإن قلة فقط من المرضى الأشد عرضةً للمخاطر هي التي يُرَجَّح أن تتحقق لها استفاضة مهمة من هذا التدخل. وفيما يتعلق بالرعاية الروتينية للحالات غير الوخيمة لعدوى كوفيد-19، فإن هناك غياباً للأدوات التي يمكن أن يحدّد من خلالها على نحو موثوق الأشخاص الأشد عرضةً للمخاطر الموجبة للإدخال للمستشفى. ويشكل هذا الوضع السريري المعقد، مقروناً بالتوافر المحدود للدواء، والحاجة إلى مسار الإعطاء حقناً لمجموعة من المرضى الذين يخضعون على نحو نمطي للرعاية في المجتمع المحلي، يشكل طيفاً من التحديات التي تواجه أنشطة الرعاية، والتي يتعين على نظم الرعاية الصحية مواجهتها ومعالجتها.

القابلية للتطبيق

قابلية هذه التوصية للتطبيق بالنسبة للأطفال غير مؤكدة في الوقت الراهن، حيث لم تدرج التجارب المعشّاة المضبّطة بالشواهد قيد الدراسة سوى أشخاص بالغين. ولا يوجد لدى الفريق سبب يدعو إلى الاعتقاد بأن الأطفال المصابين بعدوى كوفيد-19 سيستجيبون بأي صورة مختلفة للمعالجة بعقاري كاسيريفيماب وإمديفيماب. وعلى أي حال، فإن المخاطر المؤدية إلى الإدخال للمستشفى تكون منخفضة للغاية لدى الأطفال بصفة عامة. وخلص فريق إعداد المبادئ التوجيهية إلى أنه إذا لم يكن هناك كبت مناعي، أو أي عوامل خطر كبرى أخرى، فلا ينبغي للأطفال أن يتلقوا هذا التدخل.

سؤال ذو صبغة سريرية/نتائج تأثير الأدوية على المرضى

فئة المرضى: مرضى الحالات غير الوخيمة لعدوى كوفيد-19

التدخل: استخدام توليفة كاسيريفيماب-إمديفيماب

أساس المقارنة: الرعاية المعيارية

ملخص

ملخص البيانات

بالنسبة لمرضى الحالات غير الوخيمة لعدوى كوفيد-19، جُمع التحليل التلوي الشبكي الحي (2) بيانات من أربع تجارب ضمت 4722 مريضاً وُزَعوا عشوائياً على توليفة كاسيريبيما-إمديفيما-إمديفيما أو الرعاية المعتادة (78). وتم تسجيل جميع هذه التجارب وعرض نتائجها في تقارير أولية، عندما راجع فريق إعداد المبادئ التوجيهية البيانات المعنية. وبيّن [الجدول](#) خصائص هذه التجارب.

يوضح ملخص جدول الحاصلات وفقاً لنهج تصنيف التوصيات وقياسها وتطويرها وتقييمها (GRADE) التأثيرات النسبية والمطلقة لتوليفة كاسيريبيما-إمديفيما مقارنةً بالرعاية المعتادة، من حيث النتائج محل الاهتمام لمرضى الحالات غير الوخيمة لعدوى كوفيد-19، مع تحديد تصنيفات درجة اليقين.

اعتبارات خاصة بشأن تقديرات مخاطر خط الأساس التي يُستَرشد بها في تحديد التقديرات المطلقة لتأثير الدواء

كانت مسألة الإدخال للمستشفى هي النتيجة الأساسية التي دفعت إلى إصدار توصية باستخدام توليفة كاسيريبيما-إمديفيما، واستخدمنا في ذلك نسبة مخاطر خط أساس قدرها 4,2% (اثنتان وأربعون لكل ألف) استناداً إلى وسطى ذراع الشواهد للتجارب الأربعة المُعشَّاة والمضَبَّطة بالشواهد التي ساهمت في تحديد هذه البيانات. وقد استقطبت هذه التجارب مرضى ترتفع لديهم مخاطر تستوجب الإدخال للمستشفى، من أجل زيادة القوة الإحصائية من حيث اكتشاف آثار المعالجة المحتملة. ومن ثم فإن مخاطر خط الأساس أعلى بشكل ملحوظ من المخاطر التي تكتنف العديد من مرضى الحالات غير الوخيمة لعدوى كوفيد-19.

تحليل المجموعات الفرعية

لم نجد بيانات لوجود تأثيرات على المجموعات الفرعية فيما يتعلق بالعمر أو الوقت من بداية حدوث المرض لدى مرضى الحالات غير الوخيمة لعدوى كوفيد-19.

الإطار الزمني للنتيجة	نتائج الدراسة والقياسات	أساس المقارنة	التدخل	درجة اليقين في البيانات (جودة البيانات)	ملخص لغوي مبسط
الوفيات	نسبة الأرجحية: 0,57 (ف.ث. 95% - 0,26 - 1,2) استناداً إلى بيانات مستمدة من 4722 مريضاً في 4 دراسات. (مُعشَّاة مُضَبَّطة بالشواهد)	عدم إعطاء كاسيريبيما-إمديفيما	إعطاء كاسيريبيما وإمديفيما	عقاري	ليس لعقاري كاسيريبيما وإمديفيما تأثير مهم على الوفيات.
		2 لكل 1000	1 لكل 1000	متوسطة	
		الفرق: 1 أقل لكل 1000 (ف.ث. 95% 1 أقل - 0 أقل)		بسبب المستوى الخطير من عدم المباشرة ¹	

الإطار الزمني للنتيجة	نتائج الدراسة والقياسات	أساس المقارنة	التدخل	درجة اليقين في البيّنات (جودة البيّنات)	ملخص لغوي مبسط
التفاعلات الأرجية	استناداً إلى بيانات مستمدة من 15406 مشاركين في 4 دراسات. (مُعشّاة مُضَبَّطة بالشواهد)	عدم إعطاء كاسيريفيماب -	3 لكل 1000	متوسطة	قد لا يؤدي عقارا كاسيريفيماب وإمديفيماب إلى زيادة مهمة في التفاعلات الأرجية.
			9 لكل 1000		
المدة حتى تحسّن الأعراض	الأقل أفضل	استناداً إلى بيانات مستمدة من 3084 مشاركاً في دراستين. (مُعشّاتين مُضَبَّطتين بالشواهد)	14 (متوسط)	متوسطة	قد يقلل عقارا كاسيريفيماب وإمديفيماب من المدة حتى تحسّن الأعراض.
			9,9 (متوسط)		
مدة الإدخال للمستشفى (ليس بالمستشفى عند خط الأساس)	الأقل أفضل	استناداً إلى بيانات مستمدة من 111 مشاركاً في دراستين. (مُعشّاتين مُضَبَّطتين بالشواهد)	9,6 (متوسط)	منخفضة	قد لا يكون لعقاري كاسيريفيماب وإمديفيماب تأثير مهم على مدة الإدخال للمستشفى.
			8,2 (متوسط)		

- 1- مستوى عدم المباشرة: خطير. هناك تباين كبير في مخاطر خط الأساس بالنسبة للوفيات بين المرضى. قد يحقق عقارا كاسيريفيماب وإمديفيماب فائدة مهمة للمرضى الأشد عرضة لمخاطر الوفاة.
- 2- مستوى عدم المباشرة: خطير. هناك تباين كبير في مخاطر خط الأساس بالنسبة للاحتياج إلى التهوية الميكانيكية بين المرضى. قد يحقق عقارا كاسيريفيماب وإمديفيماب فائدة مهمة للمرضى الأشد عرضة للمخاطر المؤدية إلى الاحتياج إلى التهوية الميكانيكية.
- 3- مستوى عدم المباشرة: خطير. الفوارق بين فئة المرضى محل الاهتمام وأولئك الخاضعين للدراسة: السلالات السائدة المنتشرة حالياً ليست هي نفسها التي كانت جائلة أثناء إجراء الدراسات.
- 4- مستوى عدم المباشرة: خطير. الفوارق بين فئة المرضى محل الاهتمام وأولئك الخاضعين للدراسة: السلالات السائدة المنتشرة حالياً ليست هي نفسها التي كانت جائلة أثناء إجراء الدراسات.
- 5- مستوى عدم المباشرة: خطير. الفوارق بين فئة المرضى محل الاهتمام وأولئك الخاضعين للدراسة: السلالات السائدة المنتشرة حالياً ليست هي نفسها التي كانت جائلة أثناء إجراء الدراسات.
- 6- مستوى عدم الدقة: خطير
- 7- مستوى عدم المباشرة: خطير. الفوارق بين فئة المرضى محل الاهتمام وأولئك الخاضعين للدراسة: السلالات السائدة المنتشرة حالياً ليست هي نفسها التي كانت جائلة أثناء إجراء الدراسات.
- 8- مستوى عدم الدقة: خطير جداً.

لمرضى الحالات الوخيمة والحرجة لعدوى كوفيد-19

توصية مشروطة

مُحدثة

نقترح المعالجة بتوليفة كاسيريفيماب-إمديفيماب، شريطة أن يكون المريض في حالة سلبية المصل، وحيث يمكن للتميط الجيني الفيروسي تأكيد وجود متحور حساس لفيروس كورونا-سارس-2 (أي باستثناء أوميكرون BA1) (توصية مشروطة بالاستخدام).

- في ظل ما لوحظ من أن فوائد العلاج بعقاري كاسيريفيماب وإمديفيماب تتحقق فقط لدى المرضى الذين يكونون في حالة سلبية المصل، فسيكون على الأخصائيين السريريين التعرف على هؤلاء المرضى من خلال اختبارات موثوقة تكون متاحة في نقطة الرعاية، من أجل تطبيق هذه التوصية على النحو الصحيح (انظر قسم البيانات الداعمة لاتخاذ القرار).
- يكون العلاج بعقاري كاسيريفيماب وإمديفيماب جنباً إلى جنب مع الرعاية المعيارية القائمة، التي تشمل الكورتيكوستيرويدات وحاصرات مستقبلات الإنترلوكين-6.

معلومات عملية

الجرعات ومسار الإعطاء: كانت جرعة الحقن الوريدي لتوليفة الأجسام المضادة وحيدة النسيلة في تجربة RECOVERY التي أُدرج فيها مرضى حالات وخيمة وحرجة لعدوى كوفيد-19 عبارة عن جرعة كلية قوامها 8000 ملغم (4000 ملغم من كل نوع من الأجسام المضادة)، بينما اختلفت الجرعة في التجارب الأربع الخاصة بمرضى الحالات غير الوخيمة (من بروتوكول رئيسي عشوائي تكيفي أكبر)، حيث تراوحت بين جرعة كلية تُحقن وريدياً تتراوح بين 1200 ملغم و8000 ملغم. وسيكون على النظم الصحية، في ظل إمكانية الإتاحة المحدودة والاعتبارات ذات الصلة بالموارد، التعامل مع الخيارات المتعلقة بجرعات عقاري كاسيريفيماب وإمديفيماب. ويرجى الرجوع إلى القسم الخاص بالمقبولية والجدوى (تحت عنوان البيانات الداعمة لاتخاذ القرار) للاطلاع على بعض المداولات التي تساعد على اتخاذ تلك الخيارات، في إطار النطاق الممكن للجرعة الكلية الذي يتراوح بين 2400 ملغم و8000 ملغم.

الاختبارات التشخيصية: تتطلب اختبارات تحديد المرضى ذوي الحالات سلبية المصل، لدى استعلان إصابتهم بعدوى وخيمة أو حرجة لكوفيد-19، توافر اختبارات مصلية سريعة ذات خصائص أداء مناسبة. وسيتمتع على نظم الرعاية الصحية القيام بهذه الاختبارات على النحو الموضح في القسم الخاص بالمقبولية والجدوى.

المراقبة: على الرغم من أن التجارب المتاحة لم تُظهر، على نحو مقنع، أن عقاري كاسيريفيماب وإمديفيماب يسببان تفاعلات أرجية، فإن هذه إمكانية تظل قائمة. وينبغي إعطاؤهما عن طريق خط تسريب وريدي يحتوي على مرشح داخلي أو إضافي معقم، بكفاءة ترشيح 0.2 ميكرون. وينبغي أن يخضع المرضى، بعد التسريب، للمراقبة تحسباً لأي تفاعلات أرجية قد تحدث لهم.

البيّنات الداعمة لاتخاذ القرار

الفوائد والأضرار

قد لا يكون لتوليفة كاسيريفيماب-إمديفيماب، بالنسبة لإجمالي مرضى الحالات الوخيمة والحرجة لعدوى كوفيد-19، تأثير على معدل الوفيات، كما أن تأثيرها على الحاجة إلى التهوية الميكانيكية ومدة الإدخال للمستشفى غير مؤكد تماماً. وأوضح تأثير موثوق لمجموعة فرعية احتمال تقليل توليفة كاسيريفيماب-إمديفيماب من معدل الوفيات لدى المرضى سلبياً المصل، حيث تتراوح التأثيرات المطلقة بين 39 وفاة أقل لكل 1000 (95% فاصل الثقة: 62 أقل - 13 أقل) لدى مرضى الحالات الوخيمة، و69 وفاة أقل (95% فاصل الثقة: 110 أقل - 23 أقل) لدى مرضى الحالات الحرجة. وبالنسبة للمرضى سلبياً المصل، فمن الممكن أن يقلل هذا التدخل من الحاجة إلى التهوية الميكانيكية (تقدير التأثير المطلق 42 أقل لكل 1000؛ 95% فاصل الثقة: 74 أقل - 6 أقل). وبخلاف التأثير الموثوق للمجموعة الفرعية سلبية المصل، فإننا لم نجد أي بيّنة لتأثيرات خاصة بالمجموعات الفرعية، من حيث العمر، أو الوقت من بداية حدوث المرض، لدى مرضى الحالات غير الوخيمة، أو تأثيرات من حيث العمر، والوقت من بداية حدوث المرض، ودرجة الوخامة لدى مرضى الحالات الوخيمة والحرجة.

درجة اليقين في البيّنات

كانت درجة اليقين في البيّنات الخاصة بالوفيات لدى مرضى الحالات الوخيمة والحرجة لعدوى كوفيد-19 منخفضة بسبب عدم الدقة، والاحتمال الكبير للتباين الشديد لتأثيرات عقاري كاسيريفيماب وإمديفيماب لدى المرضى سلبياً المصل وإيجابياً المصل المدرجين ضمن المجموعة الكلية. كما كانت درجة اليقين منخفضة جداً بالنسبة لتأثير هذا التدخل على الحاجة إلى التهوية الميكانيكية ومدة الإدخال للمستشفى، في هذه الفئة من المرضى، في ضوء المخاوف الإضافية ذات الصلة بمخاطر التحيز. وبالنسبة لمرضى الحالات الوخيمة والحرجة لعدوى كوفيد-19 سلبياً المصل، فقد صُنِّفت البيّنات الخاصة بالوفيات بدرجة يقين متوسطة نتيجةً للمخاوف ذات الصلة بعدم الدقة (تتضمن فواصل الثقة تأثيرات قليلة تصل إلى حد 14 لكل 1000 وقد يراها بعض المرضى غير مهمة)، وكذلك عدم المباشرة (قد تظهر متحورات يكون تأثير الأجسام المضادة لتوليفة كاسيريفيماب-إمديفيماب عليها منخفضاً). أما بالنسبة للحاجة إلى التهوية الميكانيكية، فقد أوضح فريق إعداد المبادئ التوجيهية وجود مخاطر تحيز ناجمة عن عدم التعمية، كمصدر قلق إضافي، وهو ما يؤدي إلى انخفاض درجة اليقين في البيّنات. وفيما يتعلق بمدة الإدخال للمستشفى، لاحظ الفريق أيضاً أن مستوى عدم الدقة خطير جداً، وهو ما يجعل درجة اليقين في البيّنات منخفضة جداً.

التفضيلات والقيم

لدى تطبيق القيم والتفضيلات المتفق عليها (انظر القسم 7)، استنتج فريق إعداد المبادئ التوجيهية أن غالبية المرضى المطلعين من ذوي الحالات الوخيمة أو الحرجة لعدوى كوفيد-19، ممن هم سلبيو المصل، إن لم يكن جميعهم، سوف يختارون تلقي توليفة كاسيريفيماب-

إمديفيماب. أما المرضى الآخرون، الذين يكونون إيجابيين المصل أو تكون حالاتهم غير مؤكدة، فيرجح أن يُحجموا عن تلقي هذا التدخل. على الرغم من أن أعضاء فريق إعداد المبادئ التوجيهية قد ركزوا على المنظور الفردي للمريض، فإنهم أخذوا أيضاً بعين الاعتبار منظوراً سكانياً، تمثل فيه الجدوى والمقبولية والإنصاف والتكلفة اعتبارات مهمة. وقد لعبت المخاوف المتعلقة بالجدوى، في هذه الحالة، دوراً مهماً في التوصية المشروطة. فبالنسبة لمرضى الحالات الوخيمة والحرجة، أثبت كلٌّ من التوافر المحدود للعلاجات الدوائية ومتطلبات الاختبارات السيروولوجية أهميته، باعتبارهما يمثلان جزءاً من عوامل اتخاذ القرار السريري لتحديد المرضى سلبياً المصل.

الموارد والاعتبارات الأخرى

التكلفة والتوافر

في ضوء تكلفة توليفة كاسيريفيماب-إمديفيماب ومسألة توفرها، وفي ظل التحديات المرتبطة بالاختبارات السيروولوجية، فإن العقبات المتمثلة في ضمان فرص الحصول عليهما في البلدان ذات الدخل المنخفض والمتوسط قد تكون ضخمة. وبالتالي، فإن اقتراح الفريق بتلقي المرضى سلبياً المصل لهذا التدخل قد يفاقم مسألة الإجحاف في الصحة. وعلى الجانب الآخر، وفي ضوء الفوائد الظاهرة للمرضى، ينبغي أن توفر التوصيات حافزاً لانخراط جميع الآليات الممكنة في ذلك، سعياً لتحسين فرص الحصول على هذا التدخل على الصعيد العالمي. وقد يقوم فرادى البلدان بصياغة مبادئ توجيهية خاصة بها في هذا الشأن، مع مراعاة الموارد المتاحة، وتحديد أولويات خيارات المعالجة وفقاً لذلك.

المقبولية والجدوى

من المرجح أن تكون إمدادات توليفة كاسيريفيماب-إمديفيماب محدودة، الأمر الذي يمكن أن يزيد من التحديات ذات الصلة بفرص الحصول عليهما وتأمين استخدامهما. وبالإضافة إلى ذلك، فإن تحقيق الفائدة من هذا التدخل يتطلب التعرف على الحالة السيروولوجية للمرضى عند استعلان إصابتهم بعدوى وخيمة أو حرجة لكوفيد-19. لذا، فإن توافر اختبارات سيروولوجية سريعة ودقيقة، فضلاً عن تحديد الجرعات ومسارات إعطاء الدواء، هي من العوامل الأساسية التي ينبغي مراعاتها لدى نظم الرعاية الصحية.

الاختبارات السيروولوجية السريعة: هناك اختبارات ذات خصائص أداء مشابهة للاختبار المعياري المرجعي المستخدم لتمييز المرضى سلبياً المصل في تجربة RECOVERY، أي مقايسة الممتز المناعي المرتبط بالإنزيم ELISA، أكسفورد، المعتمدة على الفلوريسنت للكشف عن الغلوبولين المناعي في المصل، المضاد للبروتين الشوكي لفيروس كورونا -سارس-2، مع قطع اعتباطي تحدده لوحة عناصر تحكم إيجابية، وهي متاحة ومتوفرة ويمكن أن تكون ميسورة التكلفة. وقد تكون بعض مقايسات التدفق الجانبي مناسبة، ويمكن إجراؤها عادةً خلال عدة دقائق (80)(81)(82). ولابد لنظم الرعاية الصحية، مع ذلك، أن تكتسب الخبرات اللازمة لاختيار وتطبيق الاختبارات السريعة، أو غيرها من الاختبارات، واختيار أكثرها قابلية للتطبيق في بيئاتها.

اختيار الجرعة: اختبرت التجربة السريرية RECOVERY، لمرضى الحالات الوخيمة والحرجة، جرعة كلية قوامها 8000 ملغم (4000 ملغم من كل نوع من الأجسام المضادة) لتوليفة كاسيريفيماب-إمديفيماب. غير أن التجارب السريرية لمرضى الحالات غير الوخيمة

استخدمت جرعات كلية قوامها 1200 ملغم - 8000 ملغم (600 ملغم - 4000 ملغم من كل نوع من الأجسام المضادة)، وكانت تأثيراتها متماثلة من حيث تقليل الحاجة إلى الإدخال للمستشفى. وتتضح ملامح الحرائك الدوائية لتوليفة كاسيريفيماب-إمديفيماب لدى مرضى الحالات غير الوخيمة لعدوى كوفيد-19، في ظل جرعات كلية قوامها 1200 ملغم - 8000 ملغم (600 ملغم - 4000 ملغم لكل نوع من الأجسام المضادة وحيدة النسيلة) (78). وقد أظهرت هذه الدراسة أن التركيزات العلاجية المستهدفة تحققت بسرعة في المصل، واستمر وجودها لمدة 28 يوماً حتى مع أقل جرعة كلية بمقدار 1200 ملغم (600 ملغم من كل نوع من الأجسام المضادة)، على الرغم مما لوحظ من تباين تركيزات الدواء في المصل في الدم تبايناً كبيراً بين الأفراد. لذا، فإن استخدام جرعات أقل من تلك المستخدمة في هذه التجربة (8000 ملغم كجرعة كلية) لمعالجة مرضى الحالات الوخيمة والحرجة قد يحقق نفس الفائدة. ومن ناحية أخرى، فمن المعقول من الناحية النظرية لكن لم يتم اختبار ذلك أن اختلافات الحرائك الدوائية لدى مرضى الحالات الوخيمة والحرجة، عند مقارنتها بالحالات غير الوخيمة، قد تقلل من التعرض الدوائي (مستويات الدواء التي تتحقق داخل الجسم) (انظر آلية العمل). وهذا من شأنه أن يزيد من مخاطر التعرض دون المستوى الأمثل للعقاقير لدى بعض الأفراد، الأمر الذي يمكن أن يزيد بدوره من مخاطر الفشل العلاجي وظهور المقاومة الفيروسية.

وفي ظل غياب بيانات سريرية عن معالجة مرضى الحالات الوخيمة والحرجة بجرعات أقل من 8000 ملغم، فيمكن الاسترشاد بالقيم والتفضيلات في اتخاذ الخيار المتعلق بالجرعة التي يمكن استخدامها. فإن كانت الأولوية تتمثل في ضمان الفعالية لدى كل فرد يتلقى العلاج، وتقليل مخاطر ظهور المقاومة، فقد تُستخدم الجرعة الكلية الوريدية البالغة 8000 ملغم (4000 ملغم من كل نوع من الأجسام المضادة). أما إن كانت الأولوية، في ظل محدودية توافر الدواء وارتفاع تكلفته، تتمثل في إعطاء الفرصة لأكبر عدد ممكن من الأشخاص للاستفادة من المعالجة، فقد تُستخدم جرعة وريدية منخفضة، قوامها الإجمالي 2400 ملغم (1200 ملغم من كل نوع من الأجسام المضادة).

وقد يكون ضرورياً، في الأوقات التي يشح فيها الدواء، تحديد الأولوية في استخدام توليفة كاسيريفيماب-إمديفيماب من خلال عملية الفرز السريري. ومن بين السبل الممكنة في ذلك إعطاء الأولوية للمرضى ممن لديهم أعلى خط أساس لخطر الوفاة (مثلاً: تفضيل المصابين بمرض حرج على المصابين بمرض وخيم)، حيث ستكون الفائدة المطلقة للعلاج لديهم هي الأكبر. وعلى سبيل المثال فإنه، بالرغم من التأثيرات النسبية المتسقة (نسبة الأرجحية 0,85 للوفيات) في ظل العلاج بعقاري كاسيريفيماب وإمديفيماب للمرضى سلبياً المصل، فإن مقدار انخفاض الحد المطلق فيما يختص بمخاطر الوفيات في حالات الاعتلال الحرج سيكون 69 وفاة أقل لكل 1000 مريض (95% فاصل الثقة: 110 إلى 23 وفاة أقل)، وفي حالات الاعتلال الوخيم سيكون 39 وفاة أقل لكل 1000 مريض (95% فاصل الثقة: 62 إلى 13 وفاة أقل).

ومن بين المقترحات الأخرى لتحديد الأولوية، التي تقتقر إلى بيّنات مباشرة، التركيز على المرضى الذين يتدهور مسارهم السريري بشكل سريع، وتجنب العلاج بتوليفة كاسيريفيماب-إمديفيماب لأولئك الذين لديهم فشل مؤكد لأعضاء متعددة (الذين يرجح أن تكون الفائدة لديهم أقل).

المميزات

تعكس التوصية المشروطة باستخدام توليفة كاسيريفيماب-إمديفيماب لمرضى الحالات الوخيمة أو الحرجة أرجحية اقتصار أي فوائد على المرضى الذين يكونون سلبي المصل. وكان قد تم، في تجربة RECOVERY، التي وفرت جميع البيّنات فيما يختص بمرضى الحالات الوخيمة والحرجة، تقييم حالة المصل عند خط الأساس، وذلك في تحليل يكون مقررًا مسبقاً، لكن بأثر رجعي، باستخدام مقايسة لمضادات البروتين الشوكي تُجرى في المختبر. ولكي يمكن ترجمة حصائل التجربة إلى ممارسة سريرية عملية، فسيتعين إدراج تقييم الحالة السيولوجية في إطار مسار القرار السريري قبل إعطاء العلاج. وهذا الأمر يقتضي التعرف السريع على الحالة السيولوجية عند استعلان الإصابة الوخيمة أو الحرجة، من أجل توجيه استخدام العلاج في هذه الفئة من المرضى.

وتتوافر عدة اختبارات سريعة وغير مكلفة نسبياً، ذات خصائص أداء مناسبة، ويُنتظر أن يزداد استخدامها في المواقع التي تتاح فيها توليفة كاسيريفيماب-إمديفيماب كي تُعطي لهؤلاء المرضى.

القابلية للتطبيق

لم يدرج أي من التجارب المعشّاة والمضبّطة بالشواهد أطفالاً فيها. وعلى ذلك، فإن قابلية تطبيق هذه التوصية على الأطفال غير مؤكدة في الوقت الراهن. ومن يُمن الطالع، أن عدداً قليلاً جداً من الأطفال هم من يصاب باعتلال حرج جراء عدوى كوفيد-19. ويمكن لأولئك الذين يصابون باعتلال حرج منهم ويكونون سلبي المصل أن يستفيدوا من توليفة كاسيريفيماب-إمديفيماب. وقد أعاق غياب البيانات فريق إعداد المبادئ التوجيهية عن إصدار توصيات محددة لفئات أخرى خاصة من المرضى، كالحوامل.

سؤال ذو صبغة سريرية/نتائج تأثير الأدوية على المرضى

فئة المرضى: مرضى الحالات الوخيمة والحرجة لعدوى كوفيد-19، سلبي المصل

التدخل: استخدام توليفة كاسيريفيماب-إمديفيماب

أساس المقارنة: الرعاية المعيارية

ملخص

ملخص البيانات

استرشد التحليل التلوي الشبكي الحي بتجربة واحدة كبرى (RECOVERY) لمرضى الحالات الوخيمة والحرجة، والتي ضمت 9785 مريضاً، تلقى أغلبهم الكورتيكوستيرويدات (83). وقد تم تسجيل هذه التجربة وعرض نتائجها في التقارير الأولية عندما راجع فريق إعداد المبادئ التوجيهية البيانات المعنية. وبيّن [الجدول](#) خصائص هذه التجربة.

يوضح ملخص جدول الحاصل وفقاً لنهج تصنيف التوصيات وقياسها وتطويرها وتقييمها (GRADE) التأثيرات النسبية والمطلقة لتوليفة كاسيريفيماب-إمديفيماب مقارنةً بالرعاية المعتادة، من حيث النتائج محل الاهتمام لمرضى الحالات الوخيمة والحرجة لعدوى كوفيد-19 الذين يكونون سلبياً المصل، مع تحديد تصنيفات درجة اليقين.

اعتبارات خاصة بشأن تقديرات مخاطر خط الأساس التي يُسترشد بها في تحديد التقديرات المطلقة لتأثير الدواء

كان تقدير مخاطر خط الأساس المطبق بالنسبة للنتيجة الحاسمة الأهمية الخاصة بالوفيات بين مرضى الحالات الوخيمة والحرجة لعدوى كوفيد-19 بنسبة 13% (130 لكل ألف). أما بالنسبة للتوصيات الأخرى ذات الصلة في هذه المبادئ التوجيهية، فإن التقديرات مستمدة من تجربة SOLIDARITY فيما يتعلق بمرضى الحالات الوخيمة والحرجة بعد تعديلها بحيث تتوافق مع تأثيرات المعالجة بالكورتيكوستيرويدات.

ولأغراض تقرير تقديرات مخاطر خط الأساس للوفيات بين المرضى سلبياً المصل، فقد اعتبرنا ذراع الشواهد في تجربة RECOVERY المصدر الأفضل في هذا الخصوص. وبالنسبة للمرضى سلبياً المصل، فإن مخاطر الوفاة لدى كلٍّ من مرضى الحالات الوخيمة (26%)؛ 260 لكل 1000) ومرضى الحالات الحرجة (46%)؛ 460 لكل 1000) كانت أعلى بكثير منها لدى المرضى ككل. وعلى ذلك، فإن المرضى سلبياً المصل يمثلون فئة معرضة لمخاطر شديدة جداً، ما يؤدي إلى انخفاضات كبيرة في المخاطر المطلقة لمعدل الوفيات (3,9% بين الحالات الوخيمة و6,9% بين الحالات الحرجة)، على الرغم من الانخفاض المتواضع للمخاطر النسبية البالغ 15%.

تحليل المجموعات الفرعية

أظهر أحد التأثيرات ذات المصادقية الكبيرة الخاصة بمجموعة فرعية أنّ من المرجح أن تقلل توليفة كاسيريفيماب-إمديفيماب من معدل الوفيات لدى المرضى سلبياً المصل، ولكن ليس لدى إيجابياً المصل.

وتم تقييم مدى موثوقية التأثير بالنسبة للمجموعة الفرعية باستخدام أداة ICEMAN (84). وكان هناك دعم قوي لمصادقية تأثير المجموعة الفرعية من خلال: فرضية مسبقة باتجاه محدد؛ وعدد قليل من مثل هذه الفرضيات؛ وبيّنات تستند إلى مقارنة داخل الدراسة؛ وإشارة إلى تأثير مماثل لمجموعة فرعية من حيث التهوية الميكانيكية؛ وتفاعل قيمة الاحتمال = 0,001.

ويقدم الشكل 2 الرسم البياني للنتائج التقديرية الذي يصور تقديراً نقاطياً، وفاصل ثقة حول التأثيرات الخاصة بمعدل الوفيات لدى المرضى إيجابياً المصل وسلبياً المصل، ما يُظهر الفائدة التي تحدث لسلبياً المصل، ويشير إلى حدوث أضرار لدى إيجابياً المصل، مع عدم وجود تداخل في فواصل الثقة، وهي نتيجة تتوافق مع قيمة الاحتمال = 0,001 في اختبار التفاعل (83).

الشكل 2- الوفيات بين إيجابيي المصل وسليبيي المصل من مرضى الحالات الوخيمة والحرجة لعدوى كوفيد-19

معدل الاختطار (95% فاصل الثقة)	الرعاية المعتادة	REGEN- كوفيد	النتيجة، المجموعة الفرعية
0.91			($\chi^2 = 10.1$; $p=0.001$) الوفاة خلال 28 يوماً
0.80 (0.70-0.91)	451/1520 (30%)	396/1633 (24%)	سليبو المصل
1.09 (0.95-1.26)	383/2636 (15%)	411/2636 (16%)	إيجابيي المصل
0.98 (0.78-1.22)	192/790 (24%)	137/570 (24%)	غير معروف
0.94 (0.86-1.03)	1026/4946 (21%)	944/4839 (20%)	جميع المشاركين

CI: فاصل الثقة، RR: المخاطر النسبية

تثير درجة اليقين المنخفضة جداً للبيانات الإمكانية لأن تكون مدة الإدخال للمستشفى أقصر لدى المرضى ممن يكونون سلبياً المصل. وبخلاف تأثيرات المجموعات الفرعية المبلغ عنها بشأن الحالة السرولوجية، فإننا لم نجد أي بيّنات خاصة بالمجموعات الفرعية، من حيث العمر والوقت من بداية حدوث المرض، ودرجة الوخامة (بمقارنة مرضى الحالات الوخيمة والحرجة).

الإطار الزمني للنتيجة	نتائج الدراسة والقياسات	أساس المقارنة	التدخل	درجة اليقين في البيّنات (جودة البيّنات)	ملخص لغوي مبسط
وفيات الحالات الوخيمة	اختطار نسبي 0.85 (ف.ث: 95% 0.76 - 0.95)	260 لكل 1000	إعطاء توليفة كاسيريفيماب-إمديفيماب	متوسطة	قد تقلل توليفة كاسيريفيماب-إمديفيماب من الوفيات.
	استناداً إلى بيانات مستمدة من 2823 مشاركاً في دراسة واحدة. (مُعشاة مُضَبَّطة بالشواهد)	الفرق: 39 أقل لكل 1000 (ف.ث. 95% 62 أقل - 13 أقل)	221 لكل 1000	بسبب مخاوف تتعلق بعدم الدقة وعدم المباشرة ¹	كاسيريفيماب-إمديفيماب من الوفيات.
وفيات الحالات الحرجة	اختطار نسبي 0.85 (ف.ث: 95% 0.76 - 0.95)	460 لكل 1000	إعطاء توليفة كاسيريفيماب-إمديفيماب	متوسطة	قد تقلل توليفة كاسيريفيماب-إمديفيماب من الوفيات.
	استناداً إلى بيانات مستمدة من 2823 مشاركاً في دراسة واحدة. (مُعشاة مُضَبَّطة بالشواهد)	الفرق: 69 أقل لكل 1000 (ف.ث: 95% 110 أقل - 23 أقل)	391 لكل 1000	بسبب مخاوف تتعلق بعدم الدقة وعدم المباشرة ²	كاسيريفيماب-إمديفيماب من الوفيات.

الإطار الزمني للنتيجة	نتائج الدراسة والقياسات	أساس المقارنة عدم إعطاء توليفة كاسيريفيماب-إمديفيماب	التدخل إعطاء توليفة كاسيريفيماب- إمديفيماب	درجة اليقين في البيانات (جودة البيانات)	ملخص لغوي مبسط
التهوية الميكانيكية	اختطار نسبي 0,87 (ف. ث. 95% 0.77 - 0.98) استناداً إلى بيانات مستمدة من 2410 مشاركين في دراسة واحدة. (مُعَشَّاة مُضَبَّطَة بالشواهد)	لكل 1000	لكل 1000 278	منخفضة	قد تقلل توليفة كاسيريفيماب-إمديفيماب من الحاجة إلى التهوية الميكانيكية.
مدة الإدخال للمستشفى	استناداً إلى بيانات مستمدة من: 3153 مشاركاً في دراسة واحدة. (مُعَشَّاة مُضَبَّطَة بالشواهد)	كان وَسْطِي مدة الإدخال للمستشفى أقصر بمقدار 4 أيام عند المعالجة بعقاري كاسيريفيماب وإمديفيماب (13 يوماً مقابل 17 يوماً).		منخفضة جداً	التأثير على مدة الإدخال للمستشفى غير مؤكد تماماً.

1- عدم الدقة: مستوى خطير. دراسة وحيدة.

2- عدم الدقة: مستوى خطير. دراسة وحيدة.

3- مخاطر التحيز: جسيمة. عدم الدقة: مستوى خطير.

4- مخاطر التحيز: جسيمة. عدم المباشرة: مستوى خطير. عدم الدقة: مستوى خطير جداً.

سؤال ذو صبغة سريرية/نتائج تأثير الأدوية على المرضى

فئة المرضى: مرضى الحالات الوخيمة أو الحرجة لعدوى كوفيد-19

التدخل: استخدام توليفة كاسيريفيماب-إمديفيماب

أساس المقارنة: الرعاية المعيارية

ملخص

ملخص البيانات

استرشد ملخص بيانات التحليل التلوي الشبكي بتجربة واحدة كبرى (RECOVERY) لمرضى الحالات الوخيمة والحرجة، ضمت 9785 مريضاً، تلقى أغلبهم الكورتيكوستيرويدات (83). وقد تم تسجيل هذه التجربة وعرض نتائجها في التقارير الأولية، عندما راجع فريق إعداد المبادئ التوجيهية البيانات المعنية. ويبين [الجدول](#) خصائص هذه التجربة.

يوضح ملخص جدول الحاصل وفقاً لنهج تصنيف التوصيات وقياسها وتطويرها وتقييمها (GRADE) التأثيرات النسبية والمطلقة لتوليفة كاسيريفيماب-إمديفيماب مقارنةً بالرعاية المعتادة، من حيث النتائج محل الاهتمام لمرضى الحالات الوخيمة والحرجة لعدوى كوفيد-19، مع تحديد تصنيفات درجة اليقين.

الإطار الزمني للنتيجة	نتائج الدراسة والقياسات	أساس المقارنة: الرعاية المعيارية		التدخل	درجة اليقين في البيانات (جودة البيانات)	ملخص لغوي مبسط
		إعطاء كاسيريفيماب-إمديفيماب	توليفة			
وفيات الحالات الحرجة أو الوخيمة	نسبة الأرجحية: 0,94 (ف.ث. 95% - 0,86 - 1,03) استناداً إلى بيانات مستمدة من 9785 مشاركاً في دراسة واحدة. (مُعشاة مُضَبَّطَة بالشواهد)	130 لكل 1000	122 لكل 1000	الفرق: 8 أقل لكل 1000 (ف.ث. 95% 18 أقل - 4 أكثر)	منخفضة	قد لا يكون لتوليفة كاسيريفيماب-إمديفيماب تأثير مهم على الوفيات. ¹
		86 لكل 1000	82 لكل 1000	الفرق: 4 أقل لكل 1000 (ف.ث. 95% 11 أقل - 3 أكثر)	منخفضة جداً	التأثير على الحاجة إلى التهوية الميكانيكية غير مؤكد تماماً. ²

الإطار الزمني للنتيجة	نتائج الدراسة والقياسات	أساس المقارنة: الرعاية المعيارية	التدخل إعطاء كاسيريڤيماب-إمديڤيماب توليفة	درجة اليقين في البيانات (جودة البيانات)	ملخص لغوي مبسط
التفاعلات الأرجية	استناداً إلى بيانات مستمدة من 15406 مشاركين في 4 دراسات. (مُعشاة مُضَبَّطة بالشواهد)	لكل 1000	3 لكل 1000	متوسطة	قد لا تؤدي توليفة كاسيريڤيماب-إمديڤيماب إلى زيادة مهمة في حدوث تفاعلات أرجية.
التأثيرات الضائرة التي تؤدي إلى إيقاف استخدام الدواء	استناداً إلى بيانات مستمدة من 5284 مشاركاً في 4 دراسات. (مُعشاة مُضَبَّطة بالشواهد)	لكل 1000	2 لكل 1000	مرتفعة	لا تؤدي توليفة كاسيريڤيماب-إمديڤيماب إلى زيادة مهمة في التأثيرات الضائرة التي تؤدي إلى إيقاف استخدام الدواء.
مدة الإدخال للمستشفى	استناداً إلى بيانات مستمدة من 9785 مشاركاً في دراسة واحدة. (مُعشاة مُضَبَّطة بالشواهد)	كان وسطي مدة الإدخال للمستشفى هو نفسه في كلتا مجموعتي المرضى (10 أيام).	1 لكل 1000	منخفضة جداً	بسبب مخاطر التحيز الجسيمة والمستوى الخطير جداً من عدم الدقة تماماً. ⁴

1- عدم المباشرة: مستوى خطير. عدم الدقة: مستوى خطير.

2- مخاطر التحيز: جسيمة. عدم المباشرة: مستوى خطير. عدم الدقة: مستوى خطير.

3- عدم الدقة: مستوى خطير.

4- مخاطر التحيز: جسيمة. عدم الدقة: مستوى خطير جداً.

1-5-6 آلية العمل

كاسيريفيماب وإمديفيماب عبارة عن أجسام مضادة بشرية تماماً (REGN10933 و REGN10987). وآلية عملها منطقية جداً: حيث تندمج هذه الأجسام مع البروتين الشوكي لفيروس كورونا-سارس-2 (85)، وقد أظهرت نشاطاً مضاداً للفيروسات في قرود المكاك الريسوسية والهامستر الذهبي السوري (86). وتُظهر بيانات الحرائك الدوائية لدى مرضى الحالات غير الوخيمة لعدوى كوفيد-19 أن تركيزات مضادات الفيروسات لكلا النوعين من هذه الأجسام المضادة تتحقق وتظل موجودة لمدة 28 يوماً على الأقل بعد الحقن الوريدي لهذه التوليفة، بجرعة إجمالية مقدارها 1200 ملغم (600 ملغم من كل نوع من هذه الأجسام المضادة) أو جرعة أكبر (42). كما تتحقق وتستمر تركيزات مضادات الفيروسات أيضاً باستخدام جرعة إجمالية تُحقن تحت الجلد، مقدارها 1200 ملغم (600 ملغم من كل نوع من هذه الأجسام المضادة)، للأشخاص غير المصابين بالعدوى لأغراض الوقاية (79). ويتراوح العمر النصفى لكلا نوعي هذه الأجسام المضادة بين 25 و37 يوماً. غير أن البيانات غير متاحة حالياً بالنسبة للحرائك الدوائية لعقاري كاسيريفيماب وإمديفيماب لدى مرضى الحالات الوخيمة والحرجة لعدوى كوفيد-19، والتي تُعتبر مهمة لكون التقارير تفيد بأن تركيزات الأجسام المضادة وحيدة النسيلة الأخرى في المصل تكون أقل أثناء الالتهابات الجهازية، وتكون مرتبطة بمستويات الألبومين والبروتين المتفاعل CRP (87). وتشير البيانات المتاحة أيضاً إلى أنه عندما تُعطى هذه الأجسام المضادة في توليفة، فإن نشاطها يبقى ليواجه المتحورات المثيرة للقلق الجائلة حالياً (88).

وعلى حين تبدو الآلية منطقية ومعقولة، فقد افترض أن تكون لطريقة إعطاء العقار تأثيرات تفاضلية لدى المرضى الذين ينتجون هم أجسامهم المضادة للبروتين الشوكي لفيروس كورونا-سارس-2 (ما يُعرّف فيما بعد بإيجابية المصل)، مقارنةً مع أولئك الذين لا تُنتج لديهم تلك الأجسام المضادة (ما يُعرّف فيما بعد بسلبية المصل). وافترض أن التأثيرات قد تكون أكثر لدى الأفراد سلبتي المصل الذين لم تظهر لديهم بعد استجابة بأجسام مضادة فعالة، أو قد تكون هذه التأثيرات مقصورة عليهم.

ويتم تجميع البيانات التي تصف تحييد المتحورات المختلفة في المختبر بواسطة الأجسام المضادة وحيدة النسيلة على بوابة البيانات المفتوحة NIH NCATS (<https://opendata.ncats.nih.gov/variant/activity/>). وظهر من العديد من التقارير أن التحييد المختبري لكلٍ من الفيروس الزائف الذي يحتوي على البروتين الشوكي لأوميكرون BA1 وفيروس أوميكرون BA1 الأصلي يقل أو يتبدد بشكل كبير فيما يخص عقاري كاسيريفيماب وإمديفيماب عند دراستهما بشكل فردي، وينعدم تماماً عند الجمع بين كلٍ من نوعي الأجسام المضادة وحيدة النسيلة. وعلاوةً على ذلك، فإن الجمع بين كاسيريفيماب وإمديفيماب ليس له أي تأثير على الحمض النووي الريبي الفيروسي دون الجينومي RNA في الرنتين أو المَحَازة الأنْفِيَّة للفران المحوّرة وراثياً بالإنزيم البشري ACE2 القائم على السيتوكيراتين K18 والمصابة بأوميكرون BA1 (<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2022.01.23.477397v1.full.pdf+html>). لذلك، لا تدعم البيانات المتاحة حالياً قبل المرحلة السريرية

مفعول تركيبية كاسيريفيماب وإمديفيماب ضد متحور أوميكرون BA1.

6-6 حاصرات مُستقبِلات الإنترلوكين - 6 (نُشرت في 6 تموز/يوليو 2021)

إطار معلوماتي

نُشرت التوصية الخاصة بحاصرات مُستقبِلات الإنترلوكين-6 (توسيليزوماب أو ساريلوماب) في 6 تموز/يوليو 2021، ضمن [الإصدار الخامس](#) لمبادئ منظمة الصحة العالمية التوجيهية القابلة للتعديل، وفي المجلة الطبية البريطانية بعنوان [توصيات سريعة](#). وجاء صدورها في أعقاب نشر نتائج تجربة (RECOVERY) وتجربة (REMAP-CAP) في شباط/فبراير 2021، وبيانات تجربة جديدة مستمدة من 1020 مريضاً خضعوا لتجربة مُعشّاة مقارنةً إما مع توسيليزوماب أو ساريلوماب، وذلك في تجربة (REMAP-CAP) التي أُتحت نتائجها لمنظمة الصحة العالمية في 1 حزيران/يونيو 2021. ولم تُجر أي تغييرات بالنسبة للتوصية الخاصة بحاصرات مُستقبِلات الإنترلوكين-6 في هذا الإصدار التاسع للمبادئ التوجيهية.

وقدمت المنظمة توصية قوية باستخدام مُنَبَّطات JAK ، وتحديداً باريسيتينيب، في مرضى الحالات الوخيمة والحرجة لكوفيد-19. ولا ينبغي إعطاء حاصرات مُستقبِلات الإنترلوكين-6 وباريسيتينيب معاً، وإنما يجب النظر إليها على أنها بدائل. وتُرد هذه الاعتبارات الجديدة ضمن "مبررات" التوصية الصادرة باستخدام حاصرات مُستقبِلات الإنترلوكين-6، ولم تتغير في هذا الإصدار التاسع من المبادئ التوجيهية.

لمرضى الحالات الوخيمة والحرجة لعدوى كوفيد-19

توصية قوية بالاستخدام

نحن نوصي بالمعالجة بحاصرات مُستقبِلات الإنترلوكين - 6 (عقار توسيليزوماب أو ساريلوماب). (توصية قوية بالاستخدام)

- كانت هناك توصية قوية سابقة باستخدام الكورتيكوستيرويدات لدى مرضى الحالات الوخيمة والحرجة لعدوى كوفيد-19 (انظر القسم 6-11)، ونحن ننصح المرضى ممن تنطبق عليهم معايير درجة الوخامة هذه بأن يتلقوا الآن كلاً من الكورتيكوستيرويدات وحاصرات مُستقبِلات الإنترلوكين-6.
- يوصى الآن باستخدام باريسيتينيب، وهو مثبط JAK، لعلاج مرضى الحالات الوخيمة والحرجة لكوفيد-19 (انظر القسم 6-2). ولا ينبغي إعطاء حاصرات مُستقبِلات الإنترلوكين-6 وباريسيتينيب معاً، وإنما يجب النظر إليها على أنها بدائل. ويعتمد اختيار ما إذا كان يراد استخدام باريسيتينيب أو حاصر مُستقبِلات الإنترلوكين-6 على توافرها، بالإضافة إلى العوامل السريرية والسياقية (انظر المبررات).

معلومات عمليّة

المسار: تُعطى حاصرات مُستقبِلات الإنترلوكين-6، حقناً عن طريق الوريد لعلاج مرضى الحالات الوخيمة أو الحرجة لكوفيد-19؛ ولا تُستخدم حقناً تحت الجلد في هذه الحالة. وينبغي إعطاء علاج حاصرات مُستقبِلات الإنترلوكين-6، مقروناً بالكورتيكوستيرويدات الجهازية، التي يمكن إعطاؤها عن طريق الفم أو الحقن الوريدي، مع إيلاء الاعتبار اللازم لتوافرها البيولوجي الكبير، مع ملاحظة احتمال سوء امتصاصها في حالات الخلل المعوي المصاحب للاعتلال الحرج.

المدة: يُعطى عقاراً توسيليزوماب وساريلوماب كجرعات وريدية مفردة، على مدى ساعة كوضع نموذجي. ويمكن إعطاء جرعة ثانية بعد مرور 12 إلى 48 ساعة على الجرعة الأولى؛ وكان يجري تقديم هذا العلاج بشكل متفاوت في التجارب السريرية الكبرى، وفقاً لتقدير الأطباء السريريين المعالجين، إذا كان لديهم شعور بأن الاستجابة السريرية لم تكن كافية. وتصل مدة الإعطاء المتزامن للكورتيكوستيرويدات الجهازية إلى 10 أيام كوضع نموذجي، رغم أنها قد تتراوح بين 5 أيام و14 يوماً.

الجرعة: يتم تحديد الجرعة من عقار توسيليزوماب على أساس 8 ملغم لكل كيلوغرام واحد من وزن الجسم الفعلي، وبحد أقصى 800 ملغم. وبالنسبة لعقار ساريلوماب فيتم تحديد جرعته على النحو الأكثر شيوعاً عند 400 ملغم، بما يتفق مع ما كان يجري استخدامه في تجربة REMAP-CAP. وليس هناك ما يدعو حالياً إلى تعديل الجرعة الكلوية بالنسبة لأيٍّ من الدواءين.

المراقبة: ينبغي فحص اختبارات الدم الروتينية، بما يشمل عدد العدلات، والصفائح، وناقلات الأمين، والبيليروبين الشامل، وذلك قبل الشروع في العلاج. وينبغي مراقبة حالة جميع المرضى بحثاً عن أي علامات أو أعراض للإصابة بالعدوى، في ضوء الخطر المتزايد للإصابة بكتب المناعة مع تناول الكورتيكوستيرويدات الجهازية. ويكون المرضى الذين يتلقون علاجاً أطول أمداً بحاصرات مُستقبِلات الإنترلوكين-6 معرضين لخطر الإصابة بالسل النشط، وعدوى الفطريات الغزوية، والميكروبات الانتهازية. وينبغي النظر بالعناية اللازمة إلى مخاطر العلاج وفوائده، وذلك لدى المرضى الذين قد يكونون مصابين بأي عدوى نشطة أو وخيمة غير عدوى كوفيد-19؛ كما ينبغي توخي الحذر عند النظر في استخدام عقار توسيليزوماب للمرضى ممن لديهم سوابق إصابة بحالات عدوى متكررة أو مزمنة، أو مصابين بأمراض مزمنة قد تجعلهم أكثر قابلية للإصابة بالعدوى.

التوقيت: ينبغي البدء في إعطاء حاصرات مُستقبِلات الإنترلوكين-6 مع الكورتيكوستيرويدات الجهازية؛ وليس هناك توقيت محدد خلال فترة الإدخال للمستشفى أو مسار المرض. ومع ذلك، فإن حاصرات مُستقبِلات الإنترلوكين-6 كانت تُعطى في وقت مبكر من مسار العلاج داخل المستشفى، وذلك في التجارب المدرجة، وقد ينظر الأطباء السريريون في اتباع هذا النهج إن أمكن. انظر قسم الآثار الخاصة بالموارد، والإنصاف، وحقوق الإنسان.

البيّنات الداعمة لاتخاذ القرار

الفوائد والأضرار

تُقلّل حاصرات مُستقبِلات الإنترلوكين-6 من الوفيات والحاجة إلى التهوية الميكانيكية استناداً إلى بيّنات ذات درجة يقين مرتفعة. وتشير بيّنات ذات درجة يقين منخفضة إلى أنها قد تقلل أيضاً من مدة الاحتياج إلى التهوية الميكانيكية ومدة الإدخال للمستشفى (3)(89)(90). وبالنسبة للبيّنات ذات الصلة بالأحداث الضائرة الخطيرة، فهي غير مؤكدة. وتشير بيّنات ذات درجة يقين منخفضة إلى أن مخاطر الإصابة بالعدوى البكتيرية في سياق المعالجة المثبّطة للمناعة بحاصرات مُستقبِلات الإنترلوكين-6 قد تكون مماثلة للرعاية المعتادة (1). إلا أن فريق إعداد المبادئ التوجيهية كانت لديه بعض المخاوف من أنه، نظراً للمتابعة قصيرة الأمد في معظم التجارب والتحديات المرتبطة بالالتقاط الدقيق للأحداث الضائرة كالعدوى البكتيرية أو الفطرية، فمن الممكن ألا يوضح ملخص البيّنات مخاطر المعالجة بحاصرات مُستقبِلات الإنترلوكين-6 بالقدر الكافي. وفضلاً عن ذلك، فإن التجارب الخاصة بحاصرات مُستقبِلات الإنترلوكين-6 التي

تسترشد بها هذه التوصية قد جرت في غالبيتها في بلدان مرتفعة الدخل، قد تكون مخاطر حدوث مضاعفات الإصابة بحالات عدوى معينة فيها أقل منها في أجزاء أخرى من العالم، وبالتالي فإن تعميم البيانات بشأن الأحداث الضائرة هو أمر غير واضح. ولم يكن لدينا أي بيانات لفحص الاختطار التفاضلي للضرر استناداً إلى ما إذا كان المرضى قد تلقوا جرعة واحدة أو جرعتين من حاصرات مُستقبِلات الإنترلوكين-6.

وحيث إنّ تحليلات المجموعات الفرعية أوضحت عدم وجود تعديل في التأثير استناداً إلى الدواء الحاصر لمستقبِلات الإنترلوكين-6 (ساريلوماب أو توسيليزوماب)، أو إلى شدة وخامة المرض (حرجة مقابل وخيمة)، فإنّ هذه التوصية بالتالي تنطبق على جميع المرضى البالغين المصابين إما بحالة وخيمة أو حرجة لعدوى كوفيد-19 (84). ولم يكن بمقدورنا فحص نتائج المجموعات الفرعية استناداً إلى ارتفاع الواسمات الالتهابية، أو العمر، بسبب عدم كفاية بيانات التجارب (انظر بيّنات البحوث). وأوضحت تحليلات المجموعات الفرعية التي تقيّم استخدام ستيرويدات خط الأساس وجود فائدة أكبر لحاصرات مُستقبِلات الإنترلوكين-6 لدى المرضى الذين يتلقون الستيرويدات، مقارنةً بأولئك الذين لم يكونوا يتلقونها (قيمة الاحتمال = 0.026)، ما يُظهر أن استخدام الستيرويدات لا يلغي التأثير المفيد لحاصرات مُستقبِلات الإنترلوكين-6، بل قد يعزز ذلك التأثير. ونظراً لكون استخدام الستيرويدات موصى به بشدة بالفعل بالنسبة لمرضى الحالات الوخيمة والحرجة لعدوى كوفيد-19، فإننا لم نُجرِ تقييماً رسمياً لمدى مصداقية هذا التحليل الخاص بالمجموعة الفرعية، حيث لن يكون هناك أساس منطقي لإصدار توصية لمجموعة فرعية لمرضى لا يتلقون الكورتيكوستيرويدات.

درجة اليقين في البيّنات

صُنِفَت درجة اليقين بأنها مرتفعة بالنسبة للوفيات وللحاجة إلى التهوية الميكانيكية. وصُنِفَت بأنها منخفضة بالنسبة لمدة الاحتياج إلى التهوية الميكانيكية بسبب مخاطر التحيز الجسيمة، الراجعة إلى المخاوف ذات الصلة بغياب التعمية في التجارب المدرجة، وكذلك بالنسبة لعدم الدقة حيث أشار الحد الأدنى لفاصل الثقة إلى عدم وجود تأثير. وصُنِفَت درجة اليقين بالنسبة لمدة الإدخال للمستشفى بأنها منخفضة، بسبب مخاطر التحيز الجسيمة الناجمة عن غياب التعمية في التجارب المدرجة، ولعدم الاتساق فيما يتعلق بالاختلافات في تقديرات النقاط، وعدم التداخل في فواصل الثقة.

وصُنِفَت درجة اليقين بالنسبة للأحداث الضائرة الخطيرة بأنها منخفضة جداً بسبب مخاطر التحيز المرتبط بغياب التعمية، وانحياز التحقق، والمستوى الخطير جداً من عدم الدقة بسبب فواصل الثقة الواسعة جداً، التي لم تستبعد وجود فائدة مهمة أو ضرر مهم؛ وصُنِفَت درجة اليقين بالنسبة لمخاطر الإصابة بالعدوى البكتيرية أو الفطرية بأنها منخفضة بسبب مخاوف متشابهة ذات صلة بمخاطر التحيز الجسيمة والمستوى الخطير من عدم الدقة.

وصُنِفَت درجة اليقين بالنسبة للبيّنات بالمتوسطة، عند مقارنة التأثير على معدل الوفيات ما بين عقاري توسيليزوماب وساريلوماب، بسبب أمور تتعلق بعدم الدقة.

التفضيلات والقيم

لدى تطبيق القيم والتفضيلات المتفق عليها (انظر القسم 7)، استنتج معظم أعضاء فريق إعداد المبادئ التوجيهية أن جميع المرضى المطلعين تقريباً سوف يرغبون في تلقي حاصرات مُستقبّلات الإنترلوكين-6. وقد اعتُبرت فائدة حاصرات مُستقبّلات الإنترلوكين-6 من حيث الوفيات حاسمة الأهمية بالنسبة للمرضى، على الرغم من درجة اليقين المنخفضة جداً التي تحوم حول الأحداث الضائرة الخطيرة. وتوقع الفريق وجود تباين طفيف في القيم والتفضيلات بين المرضى بالنسبة لهذا التدخل.

الموارد والاعتبارات الأخرى

الآثار المتعلقة بالموارد والإنصاف وحقوق الإنسان

لاحظ فريق إعداد المبادئ التوجيهية أنه بالمقارنة مع بعض المعالجات الأخرى المرشحة لعدوى كوفيد-19، كانت حاصرات مُستقبّلات الإنترلوكين-6 أكثر تكلفةً، وأن التوصية لا تراعي مسألة الفعالية لقاء التكاليف. ويمثل الحصول على هذه الأدوية، في الوقت الحالي، تحدياً في أجزاء كثيرة من العالم. ومن المرجح، إذا لم تتضافر الجهود في هذا الشأن، أن يبقى الأمر كذلك، لاسيما في المناطق الشحيحة الموارد. لذلك، فإن هذه التوصية القوية الخاصة بحاصرات مُستقبّلات الإنترلوكين-6 يمكن أن تقام قضية عدم المساواة في مجال الصحة. وعلى الجانب الآخر، وبالنظر إلى الفوائد الظاهرة للمرضى، فإنها يمكن أن توفر حافزاً أيضاً لإشراك جميع الأجهزة والآليات الممكنة لتحسين فرص الحصول على هذه المعالجات على الصعيد العالمي. ويمكن لفرادى البلدان أن تصوغ مبادئها التوجيهية، بالشكل الذي يراعي مواردها المتاحة ويحدد أولويات خيارات المعالجة لديها وفقاً لذلك.

وقد يكون ضرورياً، في فترات شح الأدوية، إعطاء الأولوية لاستخدام حاصرات مُستقبّلات الإنترلوكين-6 من خلال عملية الفرز السريري (6). وقد اقترح العديد من الولايات القضائية آليات لأغراض تصنيف أولويات هذه المعالجات. ومن بينها إعطاء الأولوية للمرضى الذين يعانون من أعلى خط أساس لخطر الوفاة (مثلاً: تفضيل من هم مصابون بمرض حرج على المصابين بمرض وخيم)؛ حيث ستكون الفائدة المطلقة للعلاج لديهم هي الأكبر. وعلى سبيل المثال، على الرغم من التأثيرات النسبية المتسقة (نسبة الأرجحية 0,86 بالنسبة للوفيات) في ظل العلاج بحاصرات مُستقبّلات الإنترلوكين-6، فإن مقدار انخفاض الحد المطلق فيما يختص بمخاطر الوفيات في حالات الاعتلال الحرج سيكون 31 وفاة أقل لكل 1000 مريض (95% فاصل الثقة: 11 إلى 47 وفاة أقل)، وفي حالات الاعتلال الوخيم 13 وفاة أقل لكل 1000 مريض (95% فاصل الثقة: 5 وفيات إلى 19 وفاة أقل).

ومن بين المقترحات الأخرى لتحديد الأولوية، التي تقنقر إلى بيّنات مباشرة، التركيز على المرضى الذين يتدهور مسارهم السريري بشكل سريع، وتجنب العلاج بحاصرات مُستقبّلات الإنترلوكين-6، لأولئك الذين لديهم فشل مؤكد لأعضاء متعددة (ممن يرجح أن تكون الفائدة لديهم أقل).

المقبولية والجدوى

نظراً لكون حاصرات مُستقبّلات الإنترلوكين-6 تستلزم الإعطاء بالحقن الوريدي، فإن الاستطباب بهذا العلاج سيكون بشكل أساسي لمرضى الحالات الوخيمة والحرجة لعدوى كوفيد-19 الذين يحتاجون إدخالاً للمستشفى. وحاصرات مُستقبّلات الإنترلوكين-6 مستحضر سهل إعطاؤه نسبياً، ولا يحتاج إلا إلى جرعة واحدة أو جرعتين على الأكثر.

المبررات

لدى الانتقال من البيّنات إلى التوصية القوية لاستخدام حاصرات مُستقبّلات الإنترلوكين-6 (توسيليزوماب أو ساريلوماب) لمرضى الحالات الوخيمة أو الحرجة لعدوى كوفيد-19، أكد فريق إعداد المبادئ التوجيهية على البيّنات ذات درجة اليقين المرتفعة، المتعلقة بتحسين البقاء على قيد الحياة وتقليل الحاجة إلى التهوية الميكانيكية الباضعة. وقد وفرت البيانات الإضافية المستمدة من تجربة "ريماب - كاب" (انظر ملخص بيّنات البحوث) بيّنات قاطعة بشكل أكبر فيما يتعلق بتكافؤ كل من عقاري توسيليزوماب وساريلوماب.

وأقر فريق إعداد المبادئ التوجيهية بالبيّنات غير المؤكدة فيما يختص بالأحداث الضائرة الخطيرة وحالات العدوى البكتيرية، لكنه رأى أن البيّنات الداعمة للفائدة المتأتية لأهم نتيجتين بالنسبة للمريض تبرر إصدار توصية قوية. ومثلّت التكاليف وفرص الحصول على الدواء اعتبارات مهمة، مع إدراك حقيقة أن هذه التوصية يمكن أن تقاوم مسألة عدم المساواة في الصحة. ويؤمل أن توفر هذه التوصية القوية حافزاً للتصدي لهذه المخاوف وضمان فرص الحصول على هذا الدواء في جميع المناطق والبلدان. ولم يتوقع الفريق وجود تباينات مهمة في قيم المرضى وتفضيلاتهم، ورأى أن العوامل السياقية الأخرى لن تستوجب تغيير التوصية (انظر البيّنات الداعمة لاتخاذ القرار).

تحليلات المجموعات الفرعية

لم يجد الفريق أي بيّنات لوجود تأثير لدى المجموعات الفرعية عبر المرضى ممن يعانون من مستويات مختلفة من شدة وخامة المرض (وخيمة مقابل حرجة)، أو بحسب الدواء الحاصر لمستقبّلات الإنترلوكين-6 (توسيليزوماب مقابل ساريلوماب).

ولم تكن هناك بيانات كافية لتقييم التأثير على المجموعات الفرعية بحسب ارتفاع الواسمات الالتهابية أو العمر. وعلى الرغم من أن الفريق أخذ في اعتباره تحليل المجموعة الفرعية للمرضى الذين تلقوا الكورتيكوستيرويدات عند خط الأساس مقارنةً بأولئك الذين لم يتلقوها، فإنه لم ير حاجة للتفكير في إصدار توصيات خاصة بالمجموعات الفرعية فيما يختص باستخدام حاصرات مستقبلات الإنترلوكين-6 لأولئك الذين لا يتلقون علاجاً بالكورتيكوستيرويدات، حيث ينبغي لجميع مرضى الحالات الوخيمة والحرجة لعدوى كوفيد-19 أن يتلقوا العلاج بالكورتيكوستيرويدات (انظر التوصية القوية السابقة أدناه). وعلى ذلك، فقد رأى الفريق أن التوصية تنطبق على كلٍّ من عقاري توسيليزوماب وساريلوماب، وعلى جميع المرضى البالغين من ذوي الحالات الوخيمة أو الحرجة لعدوى كوفيد-19.

دور حاصرات مُستقبّلات الإنترلوكين-6 وعقار باريسيتينيب

قدمت المنظمة مؤخراً توصية قوية باستخدام عقار باريسيتينيب في مرضى الحالات الوخيمة والحرجة لكوفيد-19. وكلتا الفئتين من الأدوية عبارة عن مُعدّلات مناعية ذات تأثيرات متداخلة على الاستجابات المناعية. لذلك هناك احتمال معقول بأنه لن تكون لهما آثار إضافية على كوفيد-19. وعلاوةً على ذلك فإنه يُحتمل، عند إعطائهما معاً، أن تحدث آثار ضارة أكبر، بما في ذلك الإصابة بعدوى بكتيرية أو فطرية ثانوية. وفي غياب البيّنات على تزايد فائدة الدواءين عند إعطائهما معاً، ينصح الفريق بالألا يعطي الأطباء السريريون الدواءين معاً.

انظر قسم المبررات الخاصة بمثبّطات JAK وجدول ملخص النتائج ذي الصلة (انظر بيّنات البحث) لمناقشة أكثر تفصيلاً بشأن الاختيار بين العلاجات.

القابلية للتطبيق

لم يدرج أيٌّ من التجارب المعشاة المضبوطة بالشواهد المتضمنة أطفالاً في هذه التجارب. ولذلك، فإن قابلية هذه التوصية للتطبيق بالنسبة للأطفال غير مؤكدة في الوقت الراهن. غير أنه لا يوجد لدى الفريق سبب يدعو إلى الاعتقاد بأن الأطفال المصابين بعدوى كوفيد-19 سيستجيبون بأي صورة مختلفة للمعالجة بحاصرات مُستقبِلات الإنترلوكين-6. ويُعدّ هذا الأمر صحيحاً بشكل خاص نظراً لكون عقار توسيليزوماب يُستخدم للأطفال بصورة مأمونة لاستطبابات أخرى، من بينها التهاب المفصلي الروماتويدي المتعدد لدى اليافعين، والالتهاب المفصلي الروماتويدي اليفعي ذو البداية الجهازية، ومتلازمة إفراس السيتوكين المحرّض بالخلايا التائية المستقبلة لمستضد خيميري. وعقار ساريلوماب لا يُستخدم للأطفال، وبالتالي إذا ما استُخدمت حاصرات مُستقبِلات الإنترلوكين-6 لهذه الفئة من المرضى، فيفضّل عندئذٍ استخدام عقار توسيليزوماب. وأدرك الفريق أيضاً أنه يتم عادةً في العديد من السياقات إدخال الأطفال إلى المستشفى بسبب أمراض تنفسية حادة تسببها مُمرضات أخرى؛ ونتيجةً لذلك، فقد يكون من الصعب جداً تحديد من يكون مصاباً إصابةً وخيمةً بعدوى كوفيد-19، حتى في ظل نتيجة اختبار إيجابية، ومن ثم سيستفيد على الأرجح من حاصرات مُستقبِلات الإنترلوكين-6. وكانت هناك اعتبارات مماثلة فيما يختص بالحوامل، في ظل عدم وجود بيانات تبحث بشكل مباشر وضع هذه الفئة من المرضى. غير أنه لا يوجد أساس منطقي يشير إلى إمكانية استجابتهن بشكل مختلف عن غيرهن من الأشخاص البالغين. وقد يُعَبّر الدواء، مع ذلك، الغشاء المشيمي، على الرغم من عدم اليقين بشأن تأثير الكبت المناعي العابر الذي يمكن أن يحدث للجنين، وينبغي موازنة ذلك مقابل الفائدة المحتملة للأم.

سؤال ذو صبغة سريرية/نتائج تأثير الأدوية على المرضى

فئة المرضى: مرضى مصابون بعدوى كوفيد-19 الوخيمة والحرجة

التدخل: استخدام باريسيتينيب

أساس المقارنة: حاصرات مُستقبِلات الإنترلوكين-6

الإطار الزمني للنتيجة	نتائج الدراسة والقياسات	أساس المقارنة: حاصرات مُستقبِلات الإنترلوكين-6	التدخل عقار باريسيتينيب	درجة اليقين في البيانات (جودة البيانات)	ملخص لغوي مبسط
الوفيات	نسبة الأرجحية: 0,77 (ف.ث. 95% -0,53 -1,1) استناداً إلى بيانات مستمدة من 2659 مشاركاً في 3 دراسات. (مُعشاة مُضَبَّطة بالشواهد)	118 لكل 1000	96 لكل 1000	منخفضة	قد يحدّ عقار باريسيتينيب من الوفيات. بسبب المستوى الخطير من عدم الدقة والاستقطاب الجاري في تجربة كبرى مُعشاة مُضَبَّطة بالشواهد ¹

الإطار الزمني للنتيجة	نتائج الدراسة والقياسات	أساس المقارنة: حاصرات مُسْتَقْبِلَات الإنترلوكين-6	التدخل عقار باريسيتينيب	درجة اليقين في البيانات (جودة البيانات)	ملخص لغوي مبسط
التوهية الميكانيكية	نسبة الأرجحية: 1,01 (ف.ث. 95% -0,61 (1,6 استناداً إلى بيانات مستمدة من 2434 مشاركاً في درستين. (مُعَشَّاتين مُضَبَّطتين بالشواهد)	94 لكل 1000	96 لكل 1000	منخفضة	قد يكون هناك فرق ضئيل أو معدوم في التوهية الميكانيكية.
التأثيرات الضائرة التي تؤدي إلى إيقاف استخدام الدواء	استناداً إلى بيانات مستمدة من 2309 مشاركين في 4 دراسات. (مُعَشَّاة مُضَبَّطة بالشواهد)	0 لكل 1000	1 لكل 1000	متوسطة	ربما كان هناك فرق ضئيل إلى معدوم في التأثيرات الضائرة التي تؤدي إلى إيقاف استخدام الدواء.
مدة البقاء في المستشفى	الأقل أفضل استناداً إلى بيانات مستمدة من: 2652 مشاركاً في 3 دراسات. (مُعَشَّاة مُضَبَّطة بالشواهد)	8,1 أيام (متوسط)	11,2 يوماً (متوسط)	منخفضة جداً	التأثير على مدة الإقامة في المستشفى غير مؤكد تماماً.
مدة التوهية الميكانيكية	الأقل أفضل استناداً إلى بيانات مستمدة من: 328 مشاركاً في دراستين. (مُعَشَّاتين مُضَبَّطتين بالشواهد)	13,8 يوماً (متوسط)	11,6 يوماً (متوسط)	منخفضة	قد يقلل عقار باريسيتينيب من مدة التوهية الميكانيكية.
المدة حتى استقرار الحالة السريرية	الأقل أفضل استناداً إلى بيانات مستمدة من: 2558 مشاركاً في درستين. (مُعَشَّاتين مُضَبَّطتين بالشواهد)	8,4 أيام (متوسط)	8,9 أيام (متوسط)	منخفضة	قد لا يكون هناك تأثير مهم على المدة حتى استقرار الحالة السريرية.

1- عدم الدقة: مستوى خطير. لا يتضمن الفاصل الزمني الموثوق به أي فرق مهم.

2- مخاطر التحيز: غير جسيمة. تأتي معظم البيانات حول حاصرات مُسْتَقْبِلَات الإنترلوكين-6 من تجارب لم تكن مُعَمَّاة. عدم الدقة: مستوى خطير جداً.
يتضمن الفاصل الزمني الموثوق به فوائد مهمة وأضراراً مهمة.

- 3- **عدم الدقة: مستوى خطير.** يتضمن الفاصل الزمني الموثوق به أضراراً طفيفة لكنها مهمة .
- 4- **مخاطر التحيز: جسيمة.** تأتي معظم البيانات حول حاصرات مُستقبِلات الإنترلوكين-6 من تجارب لم تكن مُعمّاة. **عدم الاتساق: مستوى خطير.** كانت التجارب التي درست حاصرات مُستقبِلات الإنترلوكين-6 نتائج متناقضة: فبعضها زاد من مدة البقاء بالمستشفى، والبعض الآخر قلل منها. **عدم الدقة: مستوى خطير جداً.** يتضمن الفاصل الزمني الموثوق به فوائد مهمة وأضراراً مهمة.
- 6- **مخاطر التحيز: جسيمة.** تأتي معظم البيانات حول حاصرات مُستقبِلات الإنترلوكين-6 من تجارب لم تكن مُعمّاة. **عدم الدقة: مستوى خطير.** لا يتضمن الفاصل الزمني الموثوق به أي فرق مهم.
- 7- **مخاطر التحيز: جسيمة.** تأتي معظم البيانات حول حاصرات مُستقبِلات الإنترلوكين-6 من تجارب لم تكن مُعمّاة. **عدم الدقة: مستوى خطير.** يتضمن الفاصل الزمني الموثوق به أضراراً مهمة وفوائد مهمة (باستخدام عتبة قوامها يوم واحد لفرق الحد الأدنى للأهمية).

سؤال ذو صبغة سريرية/نتائج تأثير الأدوية على المرضى

فئة المرضى: مرضى الحالات الوخيمة أو الحرجة لعدوى كوفيد-19

التدخل: استخدام حاصرات مُستقبِلات الإنترلوكين-6

أساس المقارنة: الرعاية المعيارية

ملخص

ملخص البيانات

استرشد التحليل التلوي الشبكي الحي (8)، المعني بحاصرات مُستقبِلات الإنترلوكين-6، بثلاثين تجربة مُعشّاة مُضَبَّطة بالشواهد شملت 10618 مشاركاً، وقدمت تقديرات نسبية لتأثير جميع النتائج ذات الأهمية للمريض، ماعدا الوفاة، تأتت من التحليل التلوي الاستباقي (90). وفي إطار التجارب المتضمنة في التحليل التلوي الشبكي الحي، تم تسجيل جميع التجارب التي فحصت المرضى المصابين باعتلالات وخيمة أو حرجة مرتبطة بكوفيد-19 (الجدول الخاص بخصائص التجارب متاح عند الطلب). وتم نشر 37٪ من هذه التجارب في مجلات طبية محكمة، وكان 3٪ منها متاحاً كطبقات أولية، و60٪ كان مكتملاً لكنه غير منشور.

استند ملخص البيانات المتعلقة بالوفيات إلى 27 تجربة مُعشّاة مُضَبَّطة بالشواهد و10930 مشاركاً من التحليل التلوي الاستباقي (90). واستخدمنا التحليل التلوي الاستباقي بشأن الوفيات، حيث اشتمل على بعض البيانات الإضافية غير المنشورة التي وفرت تقريراً حول هذه النتيجة. وأدرك فريق إعداد المبادئ التوجيهية أن الرعاية المعتادة قد تكون متفاوتة بين المراكز والمناطق، وقد تكون تطورت مع مرور الوقت. غير أنه، وبالنظر إلى أن جميع البيانات تأتي من تجارب مُعشّاة مُضَبَّطة بالشواهد، فمن المتوقع مراعاة الموازنة في هذه التدخلات المشتركة التي تشكل الرعاية المعتادة ما بين مرضى الدراسة الذين يُختارون عشوائياً، سواء للأغراض الخاصة بالتدخل، أو لأذرع دراسة الرعاية المعتادة.

يوضح ملخص جدول الحاصلات وفقاً لنهج تصنيف التوصيات وقياسها وتطويرها وتقييمها (GRADE) التأثيرات النسبية والمطلقة لحاصرات مُستقبّلات الإنترلوكين-6 مقارنةً بالرعاية المعتادة، من حيث النتائج محل الاهتمام لمرضى الحالات الوخيمة والحرجة لعدوى كوفيد-19، مع تحديد تصنيفات درجة اليقين. انظر القسم 7 للاطلاع على مصادر تقديرات مخاطر خط الأساس التي يُسترشد بها في تحديد التقديرات المطلقة لتأثير الدواء.

تحليل المجموعات الفرعية

قِيمَت جميع التجارب المعشّاة المضبّطة بالشواهد المدرجة حاصرات مُستقبّلات الإنترلوكين-6 حصراً لدى المرضى البالغين المصابين بالحالات الوخيمة أو الحرجة من عدوى كوفيد-19 الذين يحتاجون إدخالاً للمستشفى. وطلب فريق إعداد المبادئ التوجيهية تحليلات للمجموعات الفرعية استناداً إلى العمر (من تقل أعمارهم عن 70 عاماً مقابل من تزيد أعمارهم على 70 عاماً)، وشدة وخامة المرض (وخيمة مقابل حرجة)، ومستويات الواسمات الالتهابية، واستخدام الكورتيكوستيرويدات عند خط الأساس لتحقيق النتائج المتعلقة بما يلي: معدل الوفيات، والحاجة إلى التهوية الميكانيكية ومدة التهوية الميكانيكية، ومدة الإدخال للمستشفى، ومخاطر الأحداث الضائرة الخطيرة، وحالات العدوى البكتيرية.

ورأى الفريق، بناءً على تحليلات المجموعات الفرعية، أنه لا يوجد أي تأثير لدى المجموعات الفرعية عبر أي نتائج محل اهتمام محددة سلفاً استناداً إلى شدة وخامة المرض. ونظر الفريق في نتائج تحليل المجموعات الفرعية، الذي شمل جميع التجارب المعشّاة المضبّطة بالشواهد المدرجة، استناداً إلى استخدام الكورتيكوستيرويدات الجهازية لتحقيق النتيجة المتعلقة بمعدل الوفيات. وأشار التحليل إلى أن التأثيرات النسبية لحاصرات مُستقبّلات الإنترلوكين-6 تفاوتت، كدالة لاستخدام الكورتيكوستيرويدات الجهازية عند خط الأساس. وجدير بالذكر أن استخدام ستيرويدات خط الأساس لا يلغي التأثير المفيد لحاصرات مُستقبّلات الإنترلوكين-6 على معدل الوفيات، بل قد يعزز ذلك التأثير. وللأسباب الموضحة أدناه، لم يُجرِ الفريق تقييماً رسمياً لموثوقية هذا التحليل للمجموعات الفرعية.

وعند مقارنة توسيليزوماب وساريلوماب، استناداً إلى التحليل التلوي الاستباقي، لم توجد أي بيّنات لوجود تأثير لدى المجموعات الفرعية (90). ومع ذلك، كان هناك قدرٌ أكبر من البيانات، ومن ثم قدرٌ أكبر من الدقة، بشأن استخدام توسيليزوماب + الستيرويدات مقابل استخدام الستيرويدات وحدها (نسبة الأرجحية 0,77، 95% فاصل الثقة 0,68-0,87)، مقارنةً باستخدام ساريلوماب + الستيرويدات مقابل استخدام الستيرويدات وحدها (نسبة الأرجحية 0,92، 95% فاصل الثقة 0,61-1,38). وبالإضافة إلى هذه البيانات الخاصة بالمجموعات الفرعية، راجع فريق إعداد المبادئ التوجيهية بيانات مقارنة مأخوذة من الباحثين في إطار تجربة REMAP-CAP، حيث أظهرت تلك البيانات عدم وجود أي فارق بين توسيليزوماب مقارنةً بساريلوماب لدى فئة المرضى الذين يتلقون جميعاً الكورتيكوستيرويدات (36,5% معدل الوفيات مع استخدام توسيليزوماب، و33,9% معدل الوفيات مع استخدام ساريلوماب). وقدمت تقديرات التحليلات التلوية الشبكية، المعنية باستخدام توسيليزوماب + الستيرويدات مقابل استخدام ساريلوماب + الستيرويدات، والتي تضمنت بيانات مباشرة وغير مباشرة على حد سواء، بيانات ذات درجة يقين متوسطة لا يوجد بها فارق بين الدواءين (نسبة الأرجحية 1,07، 95% فاصل الثقة 0,86-1,34) (3/1).

الإطار الزمني للنتيجة	نتائج الدراسة والقياسات	أساس المقارنة الرعاية المعيارية	التدخل	درجة اليقين في البيانات (جودة البيانات)	ملخص لغوي مبسط
الوفيات (مرضى الحالات الوخيمة والحرجة)	نسبة الأرجحية: 0,86 (ف. ث. 95% - 0,79 - 0,95) استناداً إلى بيانات مستمدة من 10930 من المرضى في 27 دراسة. ¹ (مُعشاة مُضَبَّطَة بالشواهد)	لكل 1000	114 لكل 1000	مرتفعة	مثبطات الإنترلوكين-6 تحدّ من الوفيات.
التهوية الميكانيكية	نسبة الأرجحية: 0,72 (ف. ث. 95% - 0,57 - 0,9) استناداً إلى بيانات مستمدة من 5686 من المرضى في 9 دراسات. ² (مُعشاة مُضَبَّطَة بالشواهد)	لكل 1000	63 لكل 1000	مرتفعة	مثبطات الإنترلوكين-6 تقلل الحاجة إلى التهوية الميكانيكية.
التأثيرات الضائرة التي تؤدي إلى إيقاف استخدام الدواء	نسبة الأرجحية: 0,5 (ف. ث. 95% - 0,03 - 9,08) استناداً إلى بيانات مستمدة من 815 مريضاً في دراستين. ³ (مُعشأتين مُضَبَّطَتين بالشواهد)	لكل 1000	5 لكل 1000	منخفضة جداً	تأثير مثبطات الإنترلوكين-6 على الأحداث الضائرة التي تؤدي إلى إيقاف استخدام الدواء غير مؤكد.
عدوى بكتيرية	نسبة الأرجحية: 0,95 (ف. ث. 95% - 0,72 - 1,29) استناداً إلى بيانات مستمدة من 3548 مريضاً في 18 دراسة. ⁴ (مُعشاة مُضَبَّطَة بالشواهد)	لكل 1000	96 لكل 1000	منخفضة	قد لا تزيد مثبطات الإنترلوكين-6 من حالات العدوى البكتيرية الثانوية. ⁵

الإطار الزمني للنتيجة	نتائج الدراسة والقياسات	أساس المقارنة الرعاية المعيارية	التدخل حاصرات مُستَقْبَلات الإنترلوكين-6	درجة اليقين في البيّنات (جودة البيّنات)	ملخّص لغوي مبسّط
مدة التهوية الميكانيكية	الأقل أفضل استناداً إلى بيانات مستمدة من: 1189 مريضاً في 10 دراسات. (مُعشّاة مُضَبَّطَة بالشواهد)	14,7 (متوسط)	13,5 (متوسط)	منخفضة	قد تقلل مثبّطات الإنترلوكين-6 من مدة التهوية الميكانيكية.
مدة الإدخال للمستشفى	الأقل أفضل استناداً إلى بيانات مستمدة من: 6665 مريضاً في 9 دراسات. (مُعشّاة مُضَبَّطَة بالشواهد)	12,8 (متوسط)	8,3 (متوسط)	منخفضة	قد تقلل مثبّطات الإنترلوكين-6 من مدة الإدخال للمستشفى.

- 1- **خط الأساس/أساس المقارنة:** دراسة أولية [15]. مخاطر خط الأساس المتعلقة بالوفاة والتهوية الميكانيكية مستمد من تجربة SOLIDARITY السريرية الخاصة بالمنظمة لمرضى الحالات الوخيمة والحرّة لعدوى كوفيد-19، وتم تعديله بالنسبة للكورتيكوستيرويدات في إطار معيار الرعاية (16%) مخاطر خط الأساس × نسبة أرجحية 0.79 بالنسبة للكورتيكوستيرويدات = 13%). حدد الفريق ذراع الدراسة المضبّطة بالشواهد لهذه التجربة التي أجريت عبر مجموعة واسعة من البلدان والأقاليم الجغرافية، باعتبار أنه يمثل، بصفة عامة، المصدر الأوثق صلة بالبيّنات اللازمة لوضع تقديرات مخاطر خط الأساس بالنسبة للنتائج الخاصة بالوفيات والتهوية الميكانيكية لمرضى الاعتلال الوخيم والحرّج بكوفيد-19.
- 2- **مراجعة منهجية [3]. خط الأساس/أساس المقارنة:** دراسة أولية. مخاطر خط الأساس المتعلقة بالوفاة والتهوية الميكانيكية مستمد من تجربة SOLIDARITY السريرية الخاصة بالمنظمة لمرضى الحالات الوخيمة والحرّة لعدوى كوفيد-19، وتم تعديله بالنسبة للكورتيكوستيرويدات في إطار معيار الرعاية (16%) مخاطر خط الأساس × نسبة أرجحية 0.79 بالنسبة للكورتيكوستيرويدات = 13%). حدد الفريق ذراع الدراسة المضبّطة بالشواهد لهذه التجربة التي أجريت عبر مجموعة واسعة من البلدان والأقاليم الجغرافية، باعتباره يمثل، بصفة عامة، المصدر الأوثق صلة بالبيّنات اللازمة لوضع تقديرات مخاطر خط الأساس بالنسبة للنتائج الخاصة بالوفيات والتهوية الميكانيكية لمرضى الاعتلال الوخيم والحرّج بكوفيد-19.
- 3- **مراجعة منهجية. خط الأساس/أساس المقارنة:** ذراع شواهد مرجعي يُستخدم لأغراض خاصة بالتدخل. وقد استخدمنا وسطي معدل الأحداث بالنسبة لجميع المرضى الذين اختيروا عشوائياً لتلقي الرعاية المعتادة عبر جميع الدراسات المدرجة. المراجع الداعمة: [3].
- 4- **مخاطر التحيز: جسيمة.** قمنا بالخفض بسبب بعض المخاوف المتعلقة بمخاطر التحيز بسبب غياب التعمية وانحياز التحقق. مستوى عدم الدقة: **خطير جداً.** قمنا بالخفض بسبب فواصل الثقة الواسعة جداً التي تتجاوز القيمة الصفرية.
- 5- **مخاطر التحيز: جسيمة.** قمنا بالخفض بسبب بعض المخاوف المتعلقة بمخاطر التحيز بسبب غياب التعمية وانحياز التحقق. مستوى عدم الدقة: **خطير.** قمنا بالخفض بسبب فواصل الثقة الواسعة التي تتجاوز القيمة الصفرية.
- 6- **مخاطر التحيز: جسيمة** قمنا بالخفض بسبب بعض المخاوف المتعلقة بمخاطر التحيز بسبب غياب التعمية. مستوى عدم الدقة: **خطير.** قمنا بالخفض حيث كان الحد الأدنى لفواصل الثقة قريباً من القيمة الصفرية.
- 7- **مخاطر التحيز: جسيمة.** قمنا بالخفض بسبب بعض المخاوف المتعلقة بالتحيز بسبب غياب التعمية. مستوى عدم الاتساق: **خطير.** قمنا بالخفض بسبب الفروق في تقديرات النقاط وعدم التداخل في فواصل الثقة.

6-6-1 آلية العمل

الإنترلوكين-6 هو سيتوكين متعدد الأنماط الظاهرية ينشط الاستجابة المناعية وينظمها ضد العدوى. وترتبط تركيزات الإنترلوكين-6 المرتفعة بالنتائج المتعلقة بشدة وخامة مرض كوفيد-19، ويشمل ذلك الفشل التنفسي والوفاة، على الرغم من عدم وضوح دور الإنترلوكين-6 في نشوء المرض وتطوره.

ويُعد توسيليزوماب وساريلوماب أجسامًا مضادةً وحيدة النسيلة معتمدة للاستخدام في حالات الالتهاب المفصلي الروماتويدي. وهما يُضادان الأشكال المرتبطة بالغشاء والقابلة للذوبان من مُستَقَبَلات الإنترلوكين-6 (اختصارًا IL-6R/sIL-6R). وتوسيليزوماب معتمد للاستخدام عن طريق الحقن الوريدي في حالات الالتهاب المفصلي الروماتويدي، في حين أن ساريلوماب معتمد للاستخدام عن طريق الحقن تحت الجلد، علماً بأن كلا الدواءين خضعا للدراسة في حالات كوفيد-19 عن طريق الحقن الوريدي. وفي الجرعات الخاضعة للدراسة عند الإصابة بكوفيد-19، يُتَوَقَّع أن يحقق كلا الدواءين مستويات مرتفعة جداً من شغل المُستَقَبَلات، استناداً إلى الدراسات المعنية بالالتهاب المفصلي الروماتويدي (29). وتجري إعادة تحديد الغرض من حاصرات مُستَقَبَلات الإنترلوكين-6، من حيث الاستطباب وليس من حيث آلية العمل الدوائية الأساسية. وتعتمد النجاعة، في حالة الإصابة بكوفيد-19، على أهمية الإشارة لوجود الإنترلوكين-6 في الفيزيولوجيا المرضية للمرض، وليس على مدى تحقيق الجرعات المستخدمة للتركيزات المستهدفة.

7-6 عقار إيفرمكتين (نُشِرَت في 31 آذار/مارس 2021)

إطار معلوماتي

نُشِرَت التوصية المتعلقة بعقار إيفرمكتين في 31 آذار/مارس 2021 ضمن [الإصدار الرابع](#) لمبادئ المنظمة التوجيهية القابلة للتعديل وفي المجلة الطبية البريطانية على شكل [توصيات سريعة](#). وقد جاء ذلك في أعقاب الاهتمام الدولي المتزايد بعقار إيفرمكتين كخيار علاجي محتمل.

ولم تُجر أي تغييرات بالنسبة للتوصيات الخاصة بعقار إيفرمكتين في هذا الإصدار التاسع للمبادئ التوجيهية. ونحن على علم ببعض التجارب الجديدة الصغيرة نسبياً التي نُشِرَت منذ صدور توصيتنا، وأنه قد تم سحب إحدى التجارب الرئيسية منذ ذلك الحين، نظراً لبعض المخاوف المتعلقة بزيف البحوث (91/92). غير أن ملخص البيّنات المحدث المستمد من التحليل التلوي الشبكي الحي يتسق مع التوصية التي أصدرناها سابقاً. وسيتم أخذ ملخص البيّنات المحدث هذا بعين الاعتبار تماماً من قِبَل فريق إعداد المبادئ التوجيهية في الإصدارات اللاحقة للمبادئ التوجيهية.

لمرضى كوفيد-19، بغض النظر عن وخامة المرض

في سياقات البحوث فقط

نوصي بعدم استخدام عقار إيفرمكتين، إلا في سياق تجربة سريرية. (موصى به في سياقات البحوث فقط).

ملاحظة: هذه التوصية تنطبق على المرضى بأي درجة من درجات وخامة المرض ولأي مدة أعراض.

تُعتبر التوصية باستخدام دواء ما في إطار التجارب السريرية فقط مناسبة عندما تكون درجة اليقين للبيّنات منخفضة جداً، ويكون هناك احتمال كبير في أن تسفر البحوث في المستقبل عن خفض درجة عدم اليقين بشأن تأثيرات التدخل، وأن يتم ذلك بتكلفة معقولة.

معلومات عملية

أصدر فريق إعداد المبادئ التوجيهية توصية ضد استخدام عقار إيفرمكتين لمعالجة مرضى عدوى كوفيد-19 خارج إطار التجارب السريرية، وبالتالي فإن الاعتبارات العملية تكون أقل أهمية بالنسبة لهذا الدواء.

البيّنات الداعمة لاتخاذ القرار

الفوائد والأضرار

تظل تأثيرات عقار إيفرمكتين على الوفيات والتهوية الميكانيكية والإدخال للمستشفى ومدة الإدخال للمستشفى وتصفية الفيروس غير مؤكدة، بسبب درجة اليقين المنخفضة جداً في البيّنات التي تتناول كل نتيجة من هذه النتائج. وقد يكون للإيفرمكتين تأثير ضئيل أو منعدم على زمن تحسن الوضع السريري (بيّنات ذات درجة يقين منخفضة). وقد يزيد الإيفرمكتين من مخاطر وقوع الأحداث الضائرة الخطيرة التي تؤدي إلى إيقاف الدواء (بيّنات ذات درجة يقين منخفضة).

وأوضحت تحليلات المجموعات الفرعية عدم وجود تعديل في التأثير استناداً إلى الجرعة. وليس في مقدورنا فحص المجموعات الفرعية استناداً إلى عمر المريض أو درجة وخامة المرض، بسبب عدم كفاية بيانات التجارب (انظر بيّنات البحوث). لذا، فقد افترضنا وجود تأثيرات مماثلة في جميع المجموعات الفرعية. وتنطبق هذه التوصية على المرضى ممن يعانون من أي مستوى من وخامة المرض، ولأي مدة من الأعراض.

درجة اليقين في البيّنات

بالنسبة لغالبية النتائج الأساسية، بما يشمل الوفيات والتهوية الميكانيكية والإدخال إلى المستشفى ومدة الإدخال إلى المستشفى وتصفية الفيروس، اعتبر فريق إعداد المبادئ التوجيهية أن البيّنات ذات درجة يقين منخفضة جداً. وتم تصنيف البيّنات بدرجة يقين منخفضة جداً، في المقام الأول بسبب المستوى الخطير جداً من عدم الدقة بالنسبة لغالبية النتائج: كان للبيّنات المجمعّة فواصل ثقة واسعة و/أو أحداث قليلة جداً. وكانت هناك أيضاً مخاوف جدية تتعلق بمخاطر التحيز بالنسبة لبعض النتائج، وتحديدًا بسبب غياب التعمية، وغياب التسجيل المسبق للتجارب، وعدم الإبلاغ عن النتائج بالنسبة لإحدى التجارب التي لم تبلغ عن نتائج التهوية الميكانيكية، على الرغم من التحديد المسبق لها في البروتوكول الخاص بها (التحيز في النشر).

ويمكن مراجعة قسم المبررات الخاص بهذه التوصية لمزيد من التفاصيل. وبالنسبة للنتائج الأخرى، بما فيها الأحداث الضائرة الخطيرة وزمن تحسن الوضع السريري، فقد كانت درجة يقين بيّناتها منخفضة.

التفضيلات والقيم

لدى تطبيق القيم والتفضيلات المتفق عليها (انظر القسم 7)، استنتج فريق إعداد المبادئ التوجيهية أنّ جميع المرضى المطلعين تقريباً قد لا يرغبون في تلقي عقار إيفرمكتين إلا في سياق تجربة معشاة، نظراً لأنّ البيانات خلّفت درجة مرتفعة جداً من عدم اليقين من حيث تأثيره على الوفيات، وعلى الاحتياج إلى التهوية الميكانيكية، والحاجة إلى الإدخال إلى المستشفى وغير ذلك من النتائج الحاسمة ذات الأهمية، إلى جانب احتمال حدوث أضرار، مثل الأحداث الضائرة الخطيرة المرتبطة بالمعالجة. ولم يتوقع الفريق أن يكون هناك تباين كبير بين المرضى فيما يخصّ القيم والتفضيلات عندما يتعلق الأمر بهذا التدخل.

الموارد والاعتبارات الأخرى

يعد عقار إيفرمكتين عقاراً غير مكلف نسبياً وهو متوفر على نطاق واسع، بما في ذلك الأماكن المنخفضة الدخل. ومن وجهة نظر فريق إعداد المبادئ التوجيهية، فإنّ التكلفة المنخفضة والتوافر الواسع النطاق للدواء لا يسوّغان استخدام دواء تظل أي فائدة منه غير مؤكدة بشكل كبير، وتظل المخاوف تحوم حوله من حيث أضراره. وعلى الرغم من أنّ التكلفة قد تكون منخفضة بالنسبة لكل مريض، فقد أثار الفريق مخاوف بشأن صرف الاهتمام وتحول الموارد بعيداً عن أحد جوانب الرعاية التي يمكن أن توفر فائدة، كالكورتيكوستيرويدات، لدى المرضى الذين يعانون من إصابة وخيمة بعدوى كوفيد-19، وغير ذلك من تدخلات الرعاية الداعمة. كذلك، فإنّ استخدام إيفرمكتين لعلاج عدوى كوفيد-19 من شأنه أن يحوّل إمدادات هذا الدواء بعيداً عن الأمراض التي تُسْتَطَب بهذا الدواء بشكل واضح، مما قد يفضي إلى حدوث نقص فيه، وبخاصة في برامج مكافحة الديدان الطفيلية والتخلص منها. وينبغي الأخذ في الاعتبار حالات العدوى المتوطنة الأخرى التي يمكن أن تتفاقم مع استخدام الكورتيكوستيرويدات. وإذا كانت الاستيرويدات تُستخدم في معالجة عدوى كوفيد-19، فيظل ممكناً النظر في استخدام العلاج التجريبي بالإيفرمكتين في المناطق الموطونة بداء الأسطوانات، وفقاً لتقدير الأطباء السريريين المشرفين على المعالجة، إن لم يكن لمعالجة عدوى كوفيد-19 نفسها.

المبررات

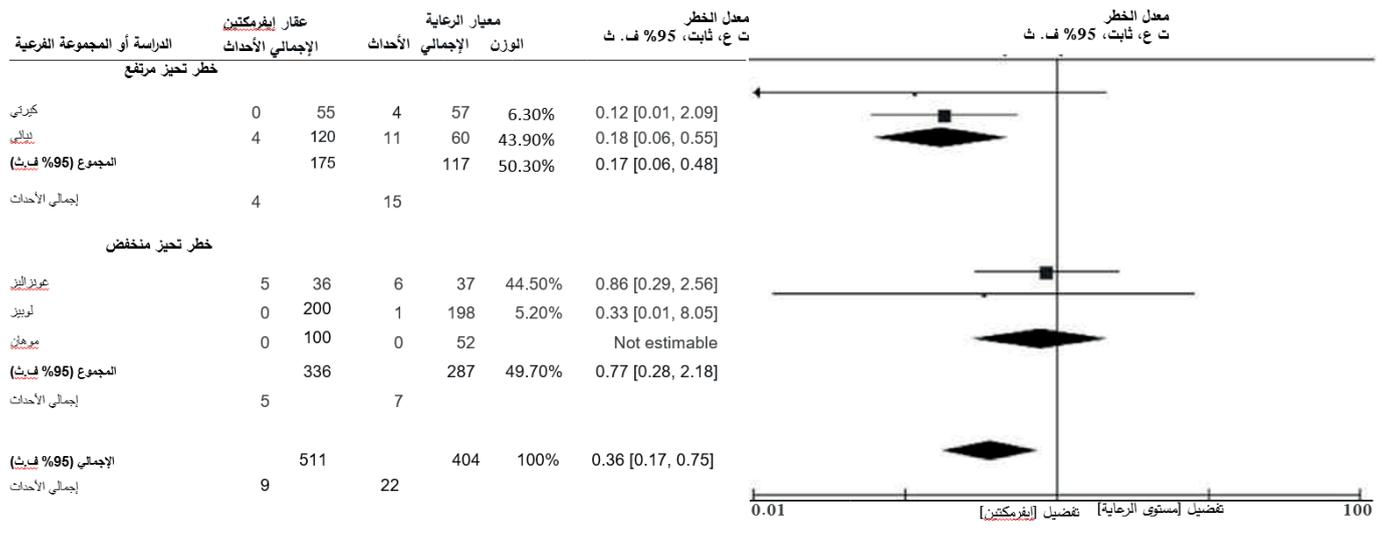
لدى الانتقال من البيانات إلى إصدار توصية خاصة باستخدام عقار إيفرمكتين للمصابين بعدوى كوفيد-19 فقط في سياق التجارب السريرية، أكد فريق إعداد المبادئ التوجيهية على البيانات ذات الدرجة المرتفعة من عدم اليقين، في النتائج الأكثر أهمية مثل الوفيات والحاجة إلى التهوية الميكانيكية. كما أشار الفريق أيضاً إلى البيانات التي تشير إلى الأضرار المحتملة المرتبطة بالمعالجة، في ظل زيادة الأحداث الضائرة. ولم يتوقع الفريق وجود تباينات مهمة في قيم المرضى وتفضيلاتهم. ولم تتغير العوامل السياقية الأخرى، مثل اعتبارات الموارد وفرص الحصول على الخدمات والجودى والتأثير على العدالة الصحية، شيئاً في التوصية.

وبالمقارنة مع العقاقير السابقة التي تم تقييمها في إطار العلاجات الدوائية وكوفيد-19: مبادئ توجيهية قابلة للتعديل، الخاصة بالمنظمة، فإنه لا يتوفر حالياً سوى عدد قليل للغاية من بيانات التجارب المعشاة المصنّبة بالشواهد عن عقار الإيفرمكتين. كما أنّ البيانات الموجودة عن الإيفرمكتين تحمل درجة عالية جداً من عدم اليقين، في ظل تسجيل التجارب المدرجة عدداً قليلاً جداً من المرضى، مع عدد أقل كثيراً من الأحداث.

درجة مرتفعة من عدم اليقين

درجة اليقين في تقديرات تأثير عقار إيفرمكتين على النتائج الرئيسية محل الاهتمام، بما في ذلك الوفيات، منخفضة جداً، وبالتالي فإن تأثير هذا الدواء على هذه النتائج يبقى غير مؤكد. وهناك مجالان يسهمان في هذا القدر من عدم اليقين: مخاطر التحيز الجسيمة؛ والمستوى الخطير من عدم الدقة. وعلى الرغم من إسهام 16 تجربة مُعَشَّاة مُضَبَّطة بالشواهد في ملخص البيانات الذي تم الاسترشاد به بشأن هذا الدواء، فإن خمساً منها فقط أُجريت مقارنة مباشرة للإيفرمكتين بمستوى الرعاية، وأبلغ عن نتائج الوفيات (93)(94)(95)(96)(97)(98)(99). وجدير بالملاحظة، واتساقاً مع منهجيتنا، استبعد فريق التحليل التلوي الشبكي الحي التجارب شبه المعشَّاة، أو أي تجربة مُعَشَّاة مُضَبَّطة بالشواهد لم تستخدم طرق تعشبية صريحة. ومن بين هذه التجارب الخمس، كانت تكتنف اثنتين منها (93)(94) درجة مرتفعة من خطر التحيز، بسبب التعمية غير الكافية. كما أن إحدى هاتين التجريبتين (93) شرعت أيضاً في إدراج المرضى والاختيار العشوائي لهم قبل النشر العلني للبروتوكول، وهو عامل آخر يسهم في زيادة مخاطر التحيز. ويتمثل التأثير المحتمل لخطر التحيز في تحليلات المجموعات الفرعية فيما يتعلق بالوفيات استناداً إلى مخاطر التحيز في التجربة. وكما هو موضح في الرسم البياني التجميعي (الشكل 3)، فإن التقديرات المجمعّة من جميع التجارب الخمس، التي تقارن الإيفرمكتين مقارنة مباشرة بالرعاية المعيارية، تشير إلى انخفاض معدل الوفيات مع استعمال دواء إيفرمكتين. غير أن هذا التأثير لا يكون واضحاً إذا لم نأخذ في الاعتبار سوى التجارب ذات المستوى المنخفض من مخاطر التحيز (التي تسهم معاً في ما يقارب ثلثي البيانات). وتزيد هذه الحصيلة من درجة عدم اليقين بشأن التأثير الحقيقي لعقار إيفرمكتين على معدل الوفيات. واتساقاً مع البيانات المباشرة، لوحظت ظاهرة مماثلة مع البيانات غير المباشرة التي تقارن الإيفرمكتين بمستوى الرعاية (من خلال مقارنات مع عقاقير هيدروكسي كلوروكين ولوبينافير/ريتونافير). وتشير البيانات غير المباشرة إلى أن انخفاض معدل الوفيات مع استخدام الإيفرمكتين مستمد بالكامل تقريباً من دراسة واحدة، تكتنفها درجة مرتفعة من خطر التحيز (91) بسبب عدم وجود وصف مفصل لعملية التعمية أو التعشبية، وعدم وجود بروتوكول متاح علناً خاص بالدراسة (الشكل غير موضح).

الشكل 3- رسم بياني تجميعي يوضح المقارنة المباشرة لعقار إيفرمكتين مقابل مستوى الرعاية من حيث معدل الوفيات مع تحليل المجموعات الفرعية بحسب مخاطر التحيز



١٧: التباين العكسي.

وإلى جانب المخاوف المتصلة بمخاطر التحيز، فيما يختص بنتيجة الوفيات، هناك مخاوف أخرى خطيرة جداً تتعلق بعدم الدقة. ووفقاً لنهج تصنيف التوصيات وقياسها وتطويرها وتقييمها GRADE، يتم تقييم عدم الدقة استناداً إلى كلٍّ من نهج فاصل الثقة، وتقييم حجم المعلومات (عدد الأحداث)، ما يضمن وجود معلومات كافية يمكن من خلالها إصدار أحكام مستتيرة (100). وفي هذه الحالة، وعلى الرغم من أن فواصل الثقة تشير إلى وجود فوائد لعقار إيفرمكتين، فإن حجم المعلومات منخفض جداً. وبالنسبة للوفيات (ومع تجاهل المخاوف المتصلة بمخاطر التحيز التي نُوقِشت أعلاه)، هناك تسع وفيات بين جميع المرضى الـ 511 الذين اختيروا عشوائياً لتلقي عقار إيفرمكتين (1,76%)، و 22 وفاة بين جميع المرضى الـ 404 الذين اختيروا عشوائياً لمستوى الرعاية (5,45%). وهذا عدد قليل للغاية من الأحداث التي يمكن أن تُبنى عليها استنتاجات، ويقل كثيراً جداً عن حجم المعلومات الأمثل. وفي الحقيقة، فإن إجراء تمرين نظري يتم فيه تغيير ثلاثة أحداث (الوفيات) من أولئك الذين اختيروا عشوائياً لغرض المقارنة بمستوى الرعاية، إلى أولئك المختارين عشوائياً لتلقي عقار الإيفرمكتين، من شأنه أن يُسقط أي دلالة إحصائية، وهو أمر يشير إلى أن النتائج يمكن أن تعزى، وبشكل مقبول، إلى الصدفة وحدها. وعلاوةً على ذلك، فإن البيّنات التي توجه إجراء هذه المقارنة مستمدة من تجارب صغيرة متعددة، الأمر الذي يزيد من مخاطر حدوث اختلالات غير مُدرّكة في أذرع الدراسة. وبالنظر إلى الاحتمال القوي من أن الصدفة قد تلعب دوراً في النتائج الملاحظة، فإن الفريق يعتقد أنه كان هناك مستوى خطير جداً من عدم الدقة، مما يزيد من خفض درجة اليقين الكلية في الحصائل.

وقد أسهم هذا المزيج من مخاطر التحيز الجسيمة والمستوى الخطير جداً من عدم الدقة في الدرجة المنخفضة جداً من اليقين بالنسبة للبيّنات الخاصة بالوفيات، على الرغم من تقديرات النقاط وفاصل الثقة التي يبدو أنها تشير إلى وجود فوائد لعقار إيفرمكتين. ونتيجةً لذلك، استنتج الفريق أن تأثير الإيفرمكتين على معدل الوفيات غير مؤكد. وتم تطبيق اعتبارات مماثلة على النتائج الأخرى الحاسمة، بما يشمل التهوية الميكانيكية، والإدخال للمستشفى، ومدة الإدخال للمستشفى، والتي انتهت إلى درجة يقين منخفضة جداً لهذه النتائج أيضاً.

تحليلات المجموعات الفرعية

لم نُجر سوى تحليل وحيد للمجموعة الفرعية، وكان عن تأثير الإيفرمكتين بحسب الجرعة. ولم يجد الفريق أي بيّنة للتأثير على المجموعة الفرعية (انظر بيّنات البحوث). وأدى نقص المقارنات داخل التجربة إلى عدم إجراء تحليلات للمجموعات الفرعية بحسب العمر أو مدى وخامة المرض. ولذلك، لم يخرج الفريق بأي توصيات خاصة بالمجموعات الفرعية بالنسبة لهذا الدواء. بعبارة أخرى، وباستثناء سياق التجارب السريرية، فإن التوصية المضادة لعقار إيفرمكتين تنطبق على جميع مستويات وخامة المرض، وجميع الفئات العمرية، وجميع أنظمة جرعات الإيفرمكتين.

القابلية للتطبيق

لم يدرج أيٌّ من التجارب المشمولة المعشاة المضبّطة بالشواهد أطفالاً دون سن الخامسة عشرة. وعلى ذلك، فإن قابلية هذه التوصية للتطبيق بالنسبة للأطفال غير مؤكدة في الوقت الراهن. غير أنه لا يوجد لدى الفريق سبب يدعو إلى الاعتقاد بأن الأطفال المصابين بعدوى كوفيد-19 سيستجيبون بأي صورة مختلفة للمعالجة بعقار إيفرمكتين. وكانت هناك اعتبارات مماثلة فيما يتعلق بالحوامل، في ظل عدم وجود بيانات تبحث بشكل مباشر وضع هذه الفئة من المرضى. غير أنه لا يوجد أساس منطقي يشير إلى إمكانية استجابتهن بشكل مختلف عن غيرهن من الأشخاص البالغين.

سؤال ذو صبغة سريرية/نتائج تأثير الأدوية على المرضى

فئة المرضى: مرضى مصابون بعدوى كوفيد-19 (جميع درجات وخامة المرض)

التدخل: استخدام إيفرمكتين

عنصر المقارنة: الرعاية المعيارية

ملخص

ملخص البيانات

استند التحليل التلوي الشبكي الحي بشأن عقار إيفرمكتين إلى 16 تجربة مُعَشَّاة مُضَبَّطَة بالشواهد شملت 2407 مشاركين. وتم في 75% من الدراسات المدرجة فحص مرضى يعانون من حالات غير وخيمة، وضم 25% من الدراسات مرضى يعانون من حالات وخيمة وغير وخيمة أيضاً. ولم يبلغ عدد من الدراسات المدرجة عن النتائج ذات الأهمية لنا. وتم نشر 25% من هذه الدراسات في مجلات طبية محكمة، وكان 44% منها متاحاً كطباعات أولية، و31% كان مكتملاً لكنه غير منشور (انظر الجدول الخاص بخصائص التجارب). وقد استبعدنا عدداً من أشباه التجارب المُعَشَّاة المُضَبَّطَة بالشواهد (101)(102)(103)(104).

يوضح ملخص جدول الحاصل وفقاً لنهج تصنيف التوصيات وقياسها وتطويرها وتقييمها (GRADE) التأثيرات النسبية والمطلقة لعقار إيفرمكتين مقارنةً بالرعاية المعتادة، من حيث النتائج محل الاهتمام لمرضى كوفيد-19، مع تحديد تصنيفات درجة اليقين. انظر القسم 7 للاطلاع على مصادر تقديرات مخاطر خط الأساس التي يُسترشد بها في تحديد التقديرات المطلقة لتأثير الدواء.

تحليل المجموعات الفرعية

أجرى فريق التحليل الشبكي التلوي تحليلات للمجموعات الفرعية كان يمكن أن تجيز وضع توصيات متميزة بحسب المجموعات الفرعية. ومن واقع البيانات المتوفرة، تبيّن أن تحليلات المجموعات الفرعية يمكن إجراؤها فقط بحسب جرعة الإيفرمكتين، مع مراعاة النتائج الخاصة بالوفيات والتهوية الميكانيكية والإدخال للمستشفى والأحداث الضائرة التي تؤدي إلى إيقاف الدواء. وأجريت تحليلات المجموعات الفرعية المستندة إلى جرعة الإيفرمكتين، بإجراء مقارنة مباشرة لعقار الإيفرمكتين مقابل الرعاية المعتادة. وتم استخدام الانحدار التلوي من أجل إجراء هذه التحليلات، وذلك لتقييم تأثير الجرعة التراكمية كمتغير مستمر، وأيضاً إضافة متغير مشترك لأنظمة الجرعات المفردة مقابل الجرعات المتعددة. واستند هذا النهج إلى مدخلات من جانب خبراء علم الأدوية (بقيادة البروفيسور أندرو أوين) الذي أجرى محاكاة للحوادث الدوائية عبر جميع الجرعات المستخدمة في التجارب، ووجد أنه من المتوقع أن ترتبط جرعة الإيفرمكتين التراكمية مع متغيرات الحوادث الدوائية الأساسية عندما تم فصل دراسات الجرعة الواحدة ودراسات الجرعات المتعددة. وتجدر الإشارة إلى أن التجارب المدرجة لم تقيم الحوادث الدوائية للإيفرمكتين بشكل مباشر، وأن نهجنا استند إلى عمليات محاكاة جرى التأكد من صحتها كلما أمكن، مقابل الحوادث الدوائية المنشورة، لدى البشر. واستخدم الفريق إطاراً محدداً سلفاً يتضمن أداة ICEMAN لتقييم مصداقية حواصل المجموعات الفرعية (84).

وطلب فريق إعداد المبادئ التوجيهية تحليلات للمجموعات الفرعية استناداً إلى: العمر (باعتبار الأطفال مقابل الشباب، مقابل البالغين الأكبر

عمرًا [70 عاماً أو أكثر]؛ ومدى وخامة العدوى (غير الوخيمة، مقابل الوخيمة، مقابل الحرجة لكوفيد-19)؛ والوقت منذ بدء ظهور الأعراض؛ واستخدام الأدوية المصاحبة. غير أنه لم تكن هناك بيانات كافية من داخل التجارب لإجراء أيّ من تحليلات المجموعات الفرعية هذه، وفقاً لبروتوكولنا المحدد سلفاً. وأدرك الفريق أن الرعاية المعتادة قد تكون متفاوتة بين المراكز والمناطق، وقد تكون تطورت مع مرور الوقت. غير أنه، وبالنظر إلى أن جميع البيانات تأتي من تجارب مُعشَّاة مُضَبَّطة بالشواهد، فإنه ينبغي مراعاة الموازنة في هذه التدخلات المشتركة التي تشكل الرعاية المعتادة ما بين مرضى الدراسة الذين يُختارون عشوائياً، سواء للأغراض الخاصة بالتدخل أو لأذرع الرعاية المعتادة.

الإطار الزمني للنتيجة	نتائج الدراسة والقياسات	أساس المقارنة الرعاية المعيارية	التدخل عقار إيفرمكتين	درجة اليقين في البيانات (جودة البيانات)	ملخص لغوي مبسط
الوفيات	نسبة الأرجحية: 0.19 ف.ث. 95% - 0.09 (0.36)	لكل 1000	14 لكل 1000	منخفضة جداً	تأثير إيفرمكتين على الوفيات غير مؤكد.
	استناداً إلى بيانات مستمدة من 1419 مريضاً في 7 دراسات. ¹ (مُعشَّاة مُضَبَّطة بالشواهد)	الفرق: 56 أقل لكل 1000 (ف.ث. 95% أقل - 44 أقل)		بسبب مخاطر التحيز الجسيمة والمستوى الخطير جداً من عدم الدقة ²	
التهوية الميكانيكية	نسبة الأرجحية: 0,51 ف.ث. 95% - 0.12 (1.77)	لكل 1000	10 لكل 1000	منخفضة جداً	تأثير إيفرمكتين على الحاجة إلى التهوية الميكانيكية غير مؤكد
	استناداً إلى بيانات من 687 مشاركاً في 5 دراسات. (مُعشَّاة مُضَبَّطة بالشواهد)	الفرق: 10 أقل لكل 1000 (ف.ث. 95% أقل - 15 أكثر)		بسبب المستوى الخطير جداً من عدم الدقة والتحيز في النشر ³	
تصفية الفيروس خلال 7 أيام	نسبة الأرجحية: 1,62 ف.ث. 95% - 0.95 (2.86)	لكل 1000	618 لكل 1000	منخفضة	قد يزيد إيفرمكتين أو قد لا يكون له تأثير على تصفية الفيروس.
	استناداً إلى بيانات من 625 مشاركاً في 6 دراسات. (مُعشَّاة مُضَبَّطة بالشواهد)	الفرق: 118 أكثر لكل 1000 (ف.ث. 95% أقل - 241 أكثر)		بسبب المستوى الخطير من عدم الاتساق وعدم الدقة	

الإطار الزمني للنتيجة	نتائج الدراسة والقياسات	أساس المقارنة الرعاية المعيارية	التدخل عقار إيفرمكتين	درجة اليقين في البيانات (جودة البيانات)	ملخص لفوي مبسط
الإدخال (المرضى فقط)	نسبة الأرجحية: 0,36 (ف. ث. 95% - 0,08) استناداً إلى بيانات مستمدة من 398 مشاركاً في دراسة واحدة (مُعشَّاة مُضَبَّطَة بالشواهد)	50 لكل 1000	18 لكل 1000	منخفضة جداً بسبب المستوى الخطير للغاية من عدم الدقة ⁵	تأثير إيفرمكتين على الإدخال للمستشفى الخارجيون فقط
الأحداث الضائرة الخطيرة	نسبة الأرجحية: 3,07 (ف. ث. 95% - 0,77) 12,09 استناداً إلى بيانات من 584 مشاركاً في 3 دراسات. (مُعشَّاة مُضَبَّطَة بالشواهد)	9 لكل 1000	27 لكل 1000	منخفضة بسبب المستوى الخطير جداً من عدم الدقة ⁶	قد يزيد إيفرمكتين من مخاطر الأحداث الضائرة الخطيرة المؤدية إلى إيقاف الدواء.
المدة حتى تحسن الحالة السريرية	يقاس بواسطة: الأيام الأقل أفضل استناداً إلى بيانات مستمدة من: 633 مشاركاً في دراستين. (مُعشَّاتين مُضَبَّطتين بالشواهد)	11 يوماً (متوسط)	10,5 أيام (متوسط)	منخفضة بسبب المستوى الخطير جداً من عدم الدقة ⁷	قد يحدث إيفرمكتين فرقاً بسيطاً أو لا فرق على الإطلاق، على المدة حتى تحسن الحالة السريرية.
مدة الإدخال للمستشفى	تقاس بواسطة: الأيام الأقل أفضل استناداً إلى بيانات مستمدة من: 252 مشاركاً في 3 دراسات. (مُعشَّاة مُضَبَّطَة بالشواهد)	12,8 يوماً (متوسط)	11,7 يوماً (متوسط)	منخفضة جداً بسبب المستوى الخطير من عدم الدقة، وعدم الاتساق ومخاطر التحيز الجسيمة ⁸	تأثير إيفرمكتين على مدة البقاء في المستشفى غير مؤكد.
المدة حتى تصفية الفيروس	يقاس بواسطة: الأيام الأقل أفضل استناداً إلى بيانات مستمدة من: 559 مشاركاً في 4 دراسات. (مُعشَّاة مُضَبَّطَة بالشواهد)	7,3 أيام (متوسط)	5,7 أيام (متوسط)	منخفضة جداً بسبب المستوى الخطير جداً من عدم الدقة ومخاطر التحيز الجسيمة ⁹	نحن غير متأكدين مما إذا كان إيفرمكتين يحسن أو يفاقم المدة حتى تصفية الفيروس.

- 1- مراجعة منهجية [1]. **خط الأساس/عنصر المقارنة:** ذراع شواهد مرجعي يُستخدم لأغراض خاصة بالتدخل. وقد أثرنا استخدام ذراع الشواهد لتجربة SOLIDARITY للمنظمة، بما يعكس الرعاية المعتادة في جميع البلدان المشاركة في التجربة.
- 2- **مخاطر التحيز:** جسيمة كانت التجربة الكبيرة الأكثر إسهاماً في تقدير التأثير مدفوعة بدراسات لم تحدث فيها تعمية. **مستوى عدم الدقة:** خطير جداً. إجمالي عدد الأحداث قليل جداً.
- 3- **مستوى عدم الدقة:** خطير جداً. عدد قليل جداً من الأحداث والفواصل الموثوقة التي تتضمن كلاً من الفوائد والأضرار المهمة. **مستوى التحيز في النشر:** خطير.
- 4- **مستوى عدم الاتساق:** خطير تقديرات النقاط تباينت تبايناً كبيراً، كما أن الفواصل الموثوقة لا تتداخل بشكل كبير. **مستوى عدم الدقة:** خطير. الفاصل الموثوق لا يتضمن أي تأثير.
- 5- **مستوى عدم الدقة:** خطير للغاية. الفاصل الموثوق يتضمن فائدة وضرراً مهمين.
- 6- **مستوى عدم الدقة:** خطير جداً الفاصل الموثوق يتضمن فرقاً ضئيلاً أو لا فرق على الإطلاق.
- 7- **مستوى عدم الدقة:** خطير جداً.
- 8- **مخاطر التحيز:** جسيمة. النتائج مدفوعة بدراسة واحدة لم تكن معمّاة. **مستوى عدم الاتساق:** خطير. رغم تداخل فواصل الثقة، كانت تقديرات النقاط متباينة. **مستوى عدم الدقة:** خطير. الفواصل الموثوقة لا تتضمن فرقاً.
- 9- **مخاطر التحيز:** جسيمة. مخاوف بشأن مخاطر التحيز. **مستوى عدم الدقة:** خطير جداً. الفواصل الموثوقة تتضمن فائدة وضرراً مهمين.

1-7-6 آلية العمل

عقار إيفرمكتين عامل مضاد للفطريات يتداخل مع وظائف أعصاب وعضلات الديدان، من خلال قنوات كلوريد الغلوتامات ذات البوابات المقيدة (105). واستناداً إلى التجارب المختبرية، افترض البعض أن الإيفرمكتين قد يكون له تأثير مباشر مضاد للفيروسات على فيروس كورونا-سارس-2. إلا أنه من غير المرجح أن تتحقق، لدى البشر، التركيزات اللازمة للتنشيط التي تحققت في المختبر، وذلك بالنسبة للجرعات المقترحة لكوفيد-19 (106)(107)(108). ولم يكن لعقار إيفرمكتين أي تأثير على الحمض النووي الريبي لفيروس كورونا-سارس-2 في نموذج الهامستر الذهبي السوري لعدوى هذا الفيروس (109). وتظل الآلية المقترحة غير واضحة: تم اقتراح أهداف متعددة استناداً إلى التشابه مع فيروسات أخرى ذات دورات حياة مختلفة تماماً، أو، مثلها مثل عدة مئات من النماذج المرشحة الأخرى، عمليات محاكاة تشير إلى الالتحام الجزيئي بأهداف فيروسية متعددة، بما في ذلك الشوكة، وبوليميراز الرنا المعتمد على الحمض النووي الريبي، والبروتياز المتماثل الموجود في فيروسات بيكورونا (110)(111)(112)(113)(114). ولا توجد بيانات مباشرة بشأن أي آلية للعمل المضاد للفيروسات موجودة حالياً ضد فيروس كورونا-سارس-2.

وقد اقترح البعض، استناداً بالدرجة الأولى إلى بحوث خاصة باستطابات أخرى، أن للإيفرمكتين تأثيراً تعديلياً للمناعة، غير أن الآلية تظل، مرة أخرى، غير واضحة. وتشير البيانات التاريخية أن إيفرمكتين حسنَ البقاء على قيد الحياة لدى الفئران التي أُعطيت جرعة قاتلة من عديد السكاريد الشحمي (115)، وله فوائد في نماذج الفئران لالتهاب الجلد المنتبذ والربو التحسسي (116/117). وتشير إحدى الفرضيات، بالنسبة لفيروس كورونا-سارس-2، إلى تعديل المناعة بوساطة تعديل تفرغى لمستقبلات الأستيل كولين ألفا-7 النيكوتيني (بشكل غير مباشر عن طريق تعديل نشاط روابط المستقبلات). وعلى الرغم من أن الباحثين أجروا ذلك عملياً في المختبر، فإن التركيزات التي استُخدمت في هذه التجارب كانت أعلى حتى من تلك المطلوبة لتحقيق التأثير المضاد للفيروسات (118)، وبالتالي فمن غير المرجح جداً تحقيق ذلك في البشر. وقد أدى إيفرمكتين، في نموذج الهامستر الذهبي السوري لعدوى فيروس كورونا-سارس-2، إلى حدوث بعض التغييرات في النمط الظاهري المناعي الرئوي، بما يتوافق مع التعديل الخفيف لمستقبلات الأستيل كولين ألفا-7 النيكوتيني (109). ومع ذلك، لا يبدو أن عقار إيفرمكتين يُنقذ فقدان وزن الجسم الذي يعد السمة المميزة لهذا المرض في هذا النموذج، ولم يتم قياس تركيزات الدواء لاستقراء تلك التي تحققت في البشر. وعلى ذلك، فإنه لا يزال هناك قدر كبير من عدم اليقين فيما يتعلق بمدى صلة عقار إيفرمكتين بتحقيق أي تعديل مناعي أو فعالية مضادة للالتهابات.

8-6 عقار هيدروكسي كلوروكين (نُشرت في 17 كانون الأول/ديسمبر 2020)

إطار معلوماتي

نُشرت التوصية المتعلقة بعقار هيدروكسي كلوروكين في 17 كانون الأول/ديسمبر 2020 ضمن [الإصدار الثالث](#) لمبادئ المنظمة التوجيهية القابلة للتعديل وفي المجلة الطبية البريطانية على شكل [توصيات سريعة](#). وجاء صدورهما في أعقاب نشر الطبعة الأولى لتجربة SOLIDARITY السريرية للمنظمة، في 15 تشرين الأول/أكتوبر 2020، التي وردت فيها تقارير عن نتائج معالجة مرضى المستشفيات المصابين بعدوى كوفيد-19 بعقاقير هيدروكسي كلوروكين، وريمديسيفير، ولوبينافير/ريتونافير (15). ولم تُجرَ أي تغييرات بالنسبة للتوصية الخاصة بعقار هيدروكسي كلوروكين في هذا الإصدار التاسع للمبادئ التوجيهية.

مرضى كوفيد-19، بغض النظر عن وخامة المرض

توصية مضادة

نوصي بعدم استخدام عقار هيدروكسي كلوروكين أو كلوروكين (توصية قوية ضد الاستخدام).

ملاحظة: هذه التوصية تنطبق على المرضى الذين يعانون من أي درجة من وخامة المرض ولأي مدة من الأعراض.

معلومات عملية

قدم فريق إعداد المبادئ التوجيهية توصية قوية ضد استخدام عقار هيدروكسي كلوروكين، أو كلوروكين، لمعالجة مرضى كوفيد-19. وقد يعيق استخدام هيدروكسي كلوروكين، أو كلوروكين، استخدام أدوية أخرى مهمة تطيل أيضاً فاصل موجة كيو تي QT، مثل عقار أزيثروميسين ومركبات الفلوروكينولونات. وينبغي أن يجري الاستخدام المتزامن للأدوية التي تطيل فاصل موجة QT بحذر شديد.

البيّنات الداعمة لاتخاذ القرار

الفوائد والأضرار

ربما لا يحد عقارا هيدروكسي كلوروكين، وكلوروكين، من الوفيات أو الاحتياج إلى التهوية الميكانيكية، كما قد لا يقللان من مدة الإدخال للمستشفى. ولا تستبعد البيّنات احتمال حدوث زيادة طفيفة في خطر الوفاة والحاجة إلى التهوية الميكانيكية، في ظل استخدام عقار هيدروكسي كلوروكين. ويظل هناك عدم يقين بالنسبة لتأثيره على النتائج الأخرى الأقل أهمية، بما في ذلك زمن زوال الأعراض، والإدخال للمستشفى، ومدة الاحتياج إلى التهوية الميكانيكية.

وقد يزيد عقار هيدروكسي كلوروكين من مخاطر الإصابة بالإسهال والغثيان/القيء؛ وهي من الحوائل التي تتسق مع البيّنات المستمدة من استعماله في حالات أخرى. وقد يزيد الإسهال والقيء من مخاطر نقص حجم الدم، ونقص ضغط الدم الشرياني، وحدوث إصابة كلوية حادة، ولاسيما في الأماكن التي تكون موارد الرعاية الصحية فيها محدودة. ويظل من غير المؤكد ما إذا كان عقار هيدروكسي كلوروكين يزيد أو لا يزيد من مخاطر الإصابة بالتسمم القلبي، بما في ذلك حالات اضطراب النظم المهوّد للحياة، وإلى أي درجة.

وأوضحت تحليلات المجموعات الفرعية عدم وجود تعديل في التأثير استناداً إلى مستوى وخامة المرض (بمقارنة إما المصابين بعدوى حرجة مقابل المصابين بعدوى وخيمة/غير وخيمة، أو المصابين بعدوى غير وخيمة مقابل المصابين بعدوى حرجة/وخيمة)، أو العمر (بمقارنة أولئك الذين تقل أعمارهم عن 70 عاماً مقابل الأكبر سناً). وعلاوةً على ذلك، فإن الجرعات التراكمية والتركيزات المتوقعة لترفة المصل في اليوم الثالث لم تسفر عن تعديل التأثير في أيٍّ من النتائج. ولذلك، فقد افترضنا وجود تأثيرات مماثلة في جميع المجموعات الفرعية.

وقمنا أيضاً بمراجعة البيانات التي تقارن استخدام عقار هيدروكسي كلوروكين بالإضافة إلى عقار أزيثرومايسين، مقابل استخدام عقار هيدروكسي كلوروكين وحده. ولم تكن هناك بيانات على أن إضافة عقار أزيثرومايسين قد عدّلت من تأثير الهيدروكسي كلوروكين على أي نتيجة (درجة يقين منخفضة للغاية).

درجة اليقين في البيانات

بالنسبة للنتائج الأساسية للوفيات والتهوية الميكانيكية، اعتبر الفريق أن البيانات تتمتع بدرجة متوسطة من حيث اليقين. وكانت هناك مخاوف متبقية بشأن غياب التعمية في التجارب الكبرى، وكذلك عدم الدقة. وعلى سبيل المثال، يترك الفاصل الزمني الموثوق حول التأثير المجمع المجال مفتوحاً لإمكانية حدوث انخفاض ضئيل في معدل الوفيات. وكانت درجة جودة البيانات منخفضة بالنسبة للإسهال والغثيان/القيء بسبب غياب التعمية في العديد من التجارب، وبسبب كون العدد الإجمالي للمرضى المدرجين في التجارب، الذين يبلغون بهذه النتائج، أصغر من الحجم الأمثل للمعلومات (على الرغم من أن الفاصل الموثوق يقع تماماً على جانب الضرر لكلا النتيجتين). وبالنسبة لجميع النتائج الأخرى، كانت درجة اليقين للبيانات منخفضة أو منخفضة جداً. وتمثلت المخاوف الأساسية فيما يتعلق بالبيانات في عدم الدقة (الفواصل الموثوقة تضمنت فائدة مهمة وضرراً مهماً) إلى جانب خطر التحيز (غياب التعمية).

التفضيلات والقيم

لدى تطبيق القيم والتفضيلات المتفق عليها (انظر القسم 7)، استنتج فريق إعداد المبادئ التوجيهية أن جميع المرضى المطلعين تقريباً قد لا يرغبون في تلقي عقار هيدروكسي كلوروكين، نظراً للبيانات التي تشير إلى أنه قد لا يكون له تأثير على الوفيات أو على الحاجة إلى التهوية الميكانيكية، وأن هناك مخاطر لوقوع أحداث ضائرة، من بينها الإسهال والغثيان والقيء. ولم يتوقع الفريق وجود تباين كبير في القيم والتفضيلات بين المرضى عندما يتعلق الأمر بهذا التدخل.

الموارد والاعتبارات الأخرى

يعد عقارا هيدروكسي كلوروكين، وكلوروكين، عقارين غير مكلفين نسبياً، مقارنةً مع أدوية أخرى تُستخدم في معالجة عدوى كوفيد-19. وهما متوفران بالفعل على نطاق واسع، بما في ذلك في الأماكن المنخفضة الدخل. وعلى الرغم من ذلك، فقد شعر الفريق أن جميع المرضى تقريباً سيختارون عدم استخدام هيدروكسي كلوروكين، أو كلوروكين، بسبب كون الأضرار تفوق الفوائد. وعلى الرغم من أن التكلفة قد تكون منخفضة لكل مريض، فإن هيئة فريق إعداد المبادئ التوجيهية أثارت مخاوف بشأن صرف الاهتمام وتحول الموارد بعيداً عن أحد جوانب الرعاية التي يمكن أن توفر فائدة، كالكورتيكوستيرويدات، للمرضى الذين يعانون من إصابة وخيمة بعدوى كوفيد-19، وغير ذلك من تدخلات الرعاية الداعمة.

المبررات

لدى الانتقال من البيّنات إلى التوصية القوية المضادة لاستخدام عقار هيدروكسي كلوروكين، أو كلوروكين، للمرضى المصابين بعدوى كوفيد-19، أكد الفريق على البيّنات ذات درجة اليقين المتوسطة، التي تفيد باحتمالية عدم حدوث انخفاض في معدل الوفيات أو في الحاجة إلى التهوية الميكانيكية. كما أشار الفريق أيضاً إلى البيّنات التي تشير إلى الأضرار المحتملة المرتبطة بالمعالجة، مع زيادة الإصابة بالغثيان والإسهال. ولم يتوقع فريق إعداد المبادئ التوجيهية وجود تباينات مهمة في قيم المرضى وتفضيلاتهم، أو في العوامل السياقية الأخرى، كاعتبارات الموارد، وفرص الحصول على الخدمات، والجدوى، والتأثير على العدالة الصحية (انظر ملخص هذه العوامل تحت عنوان البيّنات الداعمة لاتخاذ القرار).

تحليلات المجموعات الفرعية

لم يجد الفريق أي بيّنات على وجود تأثير بالنسبة للمجموعات الفرعية عبر المرضى ممن يعانون من مستويات مختلفة من وخامة العدوى، وذلك بين البالغين والكبار من البالغين، وفي ظل جرعات مختلفة. ولذلك، فإنه لم يقدم أي توصية للمجموعات الفرعية فيما يتعلق بهذا الدواء. وبعبارة أخرى، فإن التوصية القوية قابلة للتطبيق عبر مختلف مستويات وخامة المرض، ولجميع الفئات العمرية، ولكل الجرعات، وجدول الجرعات الخاصة بعقار هيدروكسي كلوروكين.

وقد شملت التجارب مرضى من جميع أنحاء العالم، مصابين بجميع مستويات وخامة المرض، وخضعوا للمعالجة في أماكن مختلفة (كمرضى خارجيين ومرضى داخليين). وعلى الرغم من أن التجارب لم تبلغ عن تأثيرات بالنسبة للمجموعات الفرعية بحسب الزمن من بداية ظهور الأعراض، فإن العديد من التجارب أدرج مرضى في وقت مبكر من مسار المرض. ولذلك، رأى فريق إعداد المبادئ التوجيهية، أن هذه البيّنات تنطبق على جميع المرضى المصابين بعدوى كوفيد-19.

القابلية للتطبيق

الفئات السكانية الخاصة

لم يدرج أي من التجارب المشمولة المعشاة المضبوطة بالشواهد أطفالاً. وعلى ذلك، فإن قابلية هذه التوصية للتطبيق بالنسبة للأطفال غير مؤكدة في الوقت الراهن. غير أنه لا يوجد لدى الفريق سبب يدعو إلى الاعتقاد بأن الأطفال المصابين بعدوى كوفيد-19 سيستجيبون بأي

صورة مختلفة للمعالجة بعقار هيدروكسي كلوروكين. وكانت هناك اعتبارات مماثلة فيما يتعلق بالحوامل، في ظل عدم وجود بيانات تبحث بشكل مباشر وضع هذه الفئة من المرضى. غير أنه لا يوجد أساس منطقي يشير إلى إمكانية استجابتهن بشكل مختلف عن غيرهن من الأشخاص البالغين. ومعروف أن عقار هيدروكسي كلوروكين يعبر الحاجز المشيمي، وهناك مخاوف من أنه يمكن أن يؤدي إلى حدوث تلف بالشبكة لدى حديثي الولادة. وعلى الرغم من أن عقار هيدروكسي كلوروكين يُستخدم للحوامل المصابات بأمراض المناعة الذاتية الجهازية، كالذئبة الحمامية المجموعية، فقد يكون لدى الحوامل أسباب أكثر من غيرهن من المرضى للتردد في استخدام عقار هيدروكسي كلوروكين لمعالجة عدوى كوفيد-19.

إعطاؤه مع عقار أزيثرومايسين

لم تكن هناك بيانات من واقع التحليل التلوي الشبكي على أن إضافة عقار أزيثرومايسين قد عدلت من تأثير هيدروكسي كلوروكين بالنسبة لأيٍّ من النتائج. وحيث إنه لا توجد بيانات تجارب تشير إلى أن عقار أزيثرومايسين يعدل، على نحو موات، من تأثير هيدروكسي كلوروكين، فإن التوصية المضادة لاستخدام عقاري هيدروكسي كلوروكين، وكلوروكين، تنطبق على المرضى، سواء أكانوا يتلقون عقار أزيثرومايسين على نحو متزامن أم لا.

أوجه عدم اليقين

يرجى مراجعة القسم الأخير من الوثيقة لمعرفة أوجه عدم اليقين المتبقية (القسم 9). وقد شعر فريق إعداد المبادئ التوجيهية أنه من غير المرجح أن تتعرف الدراسات المستقبلية على مجموعة فرعية من المرضى يمكن أن تستفيد من عقار هيدروكسي كلوروكين، أو كلوروكين.

سؤال ذو صبغة سريرية/نتائج تأثير الأدوية على المرضى

فئة المرضى: مرضى مصابون بعدوى كوفيد-19 (جميع مستويات وخامة المرض)

التدخل: استخدام هيدروكسي كلوروكين

عنصر المقارنة: الرعاية المعيارية

ملخص

ملخص البيانات

ارتكز التحليل التلوي الشبكي الحي بالنسبة لعقار هيدروكسي كلوروكين على 30 تجربة مُعَشَّاة مُضَبَّطَةً بالشواهد شملت 10921 مشاركاً، قدمت تقديرات نسبية لتأثير النتائج ذات الأهمية للمرضى (انظر الجدول). وتم في خمسٍ من هذه التجارب (بإجمالي 414 مشاركاً)، توزيع بعض المرضى توزيعاً عشوائياً على عقار كلوروكين.

يوضح ملخص جدول الحاصلات وفقاً لنهج تصنيف التوصيات وقياسها وتطويرها وتقييمها (GRADE) التأثيرات النسبية والمطلقة لعقار هيدروكسي كلوروكين مقارنةً بالرعاية المعتادة، من حيث النتائج محل الاهتمام للمرضى المصابين بعدوى كوفيد-19، مع تحديد تصنيفات درجة اليقين. انظر القسم 7 للاطلاع على مصادر تقديرات مخاطر خط الأساس التي يُسترشد بها في تحديد التقديرات المطلقة لتأثير الدواء.

تحليل المجموعات الفرعية

فيما يتعلق بعقار هيدروكسي كلوروكين، طلب فريق إعداد المبادئ التوجيهية تحليلات للمجموعات الفرعية استناداً إلى العمر (الأطفال مقابل البالغين الأصغر سناً [مثلاً: دون سن السبعين] مقابل البالغين الأكبر سناً [مثلاً: في عمر السبعين أو أكثر])، وبحسب مدى وخامة المرض (إصابة غير وخيمة، مقابل إصابة وخيمة، مقابل إصابة حرجة بعدوى كوفيد-19)، واستناداً إلى ما إذا كان يعطى أو لا يعطى مع عقار أزيثرومايسين.

وطلب الفريق أيضاً تحليلاً للمجموعات الفرعية يستند إلى الجرعة المرتفعة مقابل الجرعة المنخفضة من عقار هيدروكسي كلوروكين. وتبيّن عدم إمكانية اتباع نهج تصنيفي لجرعات عقار هيدروكسي كلوروكين، لأن التجارب استخدمت الجرعات البدئية والجرعات المستمرة ومدد إعطائها بشكل متباين. لذا قمنا، بالتعاون مع خبير في علم الأدوية (البروفيسور أندرو أوين)، بنمذجة التركيزات المتوقعة في المصل مع مرور الوقت. وافترضنا أن تركيزات الترفّة الأعلى في المرحلة المبكرة من دورة العلاج (مثلاً تركيز الترفّة في اليوم الثالث) قد تكون أكثر تأثيراً من تركيزات الترفّة المبكرة الأدنى. وافترضنا أيضاً أن المستوى الأعلى للحد الأقصى من تركيزات المصل (مثلاً: ذروة التركيز في اليوم الأخير) قد يؤدي إلى مخاطر حدوث تأثيرات ضائرة أكثر من المستوى الأقل للحد الأقصى لتركيزات المصل. وفي نموذج الحرائك الدوائية الخاص بنا، كانت الجرعة التراكمية مرتبطة بشكل كبير بجميع قياسات تركيزات المصل في اليوم الثالث وفي اليوم الأخير من المعالجة. ولذلك قررنا أن نستخدم الجرعة التراكمية كتحليل أولي. وكان تركيز الترفّة في اليوم الثالث هو الأقل ارتباطاً من حيث القوة بالجرعة التراكمية الإجمالية (مُعَامَل التحديد المعدل = 0,376). ولذلك أجرينا تحليل حساسية للمجموعة الفرعية بتركيزات ترفّة متوقعة لليوم الثالث لمعرفة نتائج النجاعة.

الإطار الزمني للنتيجة	نتائج الدراسة والقياسات	أساس المقارنة الرعاية المعيارية	التدخل هيدروكسي كلوروكين	درجة اليقين في البيّنات (جودة البيّنات)	ملخص لغوي مبسط
الوفيات	نسبة الأرجحية: 1,11 ف.ت: 95% (0,95 - 1,31)	106 لكل 1000	116 لكل 1000	متوسطة	قد لا يحدّ هيدروكسي كلوروكين من الوفيات.
	استناداً إلى بيانات من 10859 مشاركاً في 29 دراسة. ¹ (مُعشّاة مُضَبّطة بالشواهد)	الفرق: 10 أكثر لكل 1000 (ف.ت: 95% أقل 5 - 28 أكثر)		بسبب المخاطر الحديّة للتحيز وعدم الدقة ²	
التهوية الميكانيكية	نسبة الأرجحية: 1,2 (ف.ت. 95% (0,83 - 1,81))	105 لكل 1000	123 لكل 1000	متوسطة	قد لا يقلل هيدروكسي كلوروكين من الحاجة إلى التهوية الميكانيكية.
	استناداً إلى بيانات مستمدة من 6379 مشاركاً في 5 دراسات. (مُعشّاة مُضَبّطة بالشواهد)	الفرق: 18 أكثر لكل 1000 (ف.ت: 95% أقل 16 - 70 أكثر)		بسبب المخاطر الحديّة للتحيز والمستوى الخطير من عدم الدقة ³	
تصفية الفيروس خلال 7 أيام	نسبة الأرجحية: 1,08 (ف.ت. 95% (0,25 - 4,78))	483 لكل 1000	502 لكل 1000	منخفضة جداً	تأثير هيدروكسي كلوروكين على تصفية الفيروس غير مؤكد تماماً.
	استناداً إلى بيانات من 280 مشاركاً في 4 دراسات. ⁴ (مُعشّاة مُضَبّطة بالشواهد)	الفرق: 19 أكثر لكل 1000 (ف.ت: 95% أقل 294 - 334 أكثر)		بسبب المستوى الخطير جداً من عدم الدقة ⁵	
الإدخال للمستشفى	نسبة الأرجحية: 0,39 (ف.ت. 95% (0,12 - 1,28))	47 لكل 1000	19 لكل 1000	منخفضة جداً	تأثير هيدروكسي كلوروكين على الإدخال للمستشفى غير مؤكد.
	استناداً إلى بيانات مستمدة من 465 مشاركاً في دراسة واحدة. (مُعشّاة مُضَبّطة بالشواهد)	الفرق: 28 أقل لكل 1000 (ف.ت: 95% أقل 41 - 12 أكثر)		بسبب المستوى الخطير جداً من عدم الدقة والمستوى الخطير من عدم المباشرة ⁶	
التسمم القلبي	استناداً إلى بيانات مستمدة من 3287 مشاركاً في 7 دراسات. (مُعشّاة مُضَبّطة بالشواهد)	46 لكل 1000	56 لكل 1000	منخفضة جداً	تأثير هيدروكسي كلوروكين على التسمم القلبي غير مؤكد.
	الفرق: 10 أكثر لكل 1000 (فاصل الثقة: 95%، 0 أكثر - 30 أكثر)			بسبب المستوى الخطير من عدم الدقة ومخاطر التحيز وعدم المباشرة ⁷	

الإطار الزمني للنتيجة	نتائج الدراسة والقياسات	أساس المقارنة الرعاية المعيارية	التدخل هيدروكسي كلوروكين	درجة اليقين في البيّنات (جودة البيّنات)	ملخص لغوي مبسط
الإسهال	نسبة الأرجحية: 1,95 (ف. ث. 95% - 1.4 - 2.73) استناداً إلى بيانات من 979 مشاركاً في 6 دراسات. (مُعشّاة مُضَبَّطة بالشواهد)	149 لكل 1000	255 لكل 1000	منخفضة	هيدروكسي كلوروكين قد يزيد من مخاطر الإصابة بالإسهال.
الغثيان / القيء	نسبة الأرجحية: 1,74 (ف. ث. 95% - 1,26 - 2,41) استناداً إلى بيانات مستمدة من 1429 مشاركاً في 7 دراسات. (مُعشّاة مُضَبَّطة بالشواهد)	99 لكل 1000	161 لكل 1000	منخفضة	هيدروكسي كلوروكين قد يزيد من مخاطر الإصابة بالغثيان والقيء.
التهديان	نسبة الأرجحية: 1,59 (ف. ث. 95% - 0,77 - 3,28) استناداً إلى بيانات مستمدة من 423 مشاركاً في دراسة واحدة. (مُعشّاة مُضَبَّطة بالشواهد)	62 لكل 1000	95 لكل 1000	منخفضة جداً	تأثير هيدروكسي كلوروكين على الإصابة بالتهديان غير مؤكد.
المدة حتى تحسّن الحالة السريرية	الأقل أفضل استناداً إلى بيانات مستمدة من: 479 مشاركاً في 5 دراسات. (مُعشّاة مُضَبَّطة بالشواهد)	11 يوماً (متوسط)	9 أيام (متوسط)	منخفضة جداً	تأثير هيدروكسي كلوروكين على المدة حتى تحسّن الحالة السريرية غير مؤكد.
مدة الإدخال للمستشفى	الأقل أفضل استناداً إلى بيانات مستمدة من: 5534 مشاركاً في 5 دراسات. (مُعشّاة مُضَبَّطة بالشواهد)	12,8 يوماً (متوسط)	12,9 يوماً (متوسط)	منخفضة	هيدروكسي كلوروكين قد لا يكون له تأثير على مدة الإدخال للمستشفى.

الإطار الزمني للنتيجة	نتائج الدراسة والقياسات	أساس المقارنة	التدخل	درجة اليقين في البيانات (جودة البيانات)	ملخص لغوي مبسط
المدة حتى تصفية الفيروس	الأقل أفضل استناداً إلى بيانات مستمدة من: 440 مشاركاً في 5 دراسات. (مُعشاة مُضَبَّطة بالشواهد)	9,7 أيام (متوسط)	10,6 أيام (متوسط)	منخفضة جداً	تأثير هيدروكسي كلوروكين على المدة حتى تصفية الفيروس غير مؤكد.
التأثيرات الضائرة التي تؤدي إلى إيقاف استخدام الدواء	استناداً إلى بيانات مستمدة من: 210 مشاركين في 3 دراسات. (مُعشاة مُضَبَّطة بالشواهد)	الفرق: متوسط 0,7 يوماً أقل (ف. ث. 95% أقل 4,3 - 4,8 أكثر)	اثان من 108 مرضى اختيروا عشوائياً لتلقي عقار هيدروكسي كلوروكين توفّقاً عن العلاج بسبب التأثيرات الضائرة. ولم يتم أحد ذلك من المرضى الـ 102 في المجموعة التي تلقت علاجاً غفلاً / رعاية معيارية.	منخفضة جداً	تأثير هيدروكسي كلوروكين على وقوع أحداث ضائرة تؤدي إلى إيقاف استخدام الدواء غير مؤكد.

- 1- مراجعة منهجية [1]. **خط الأساس / عنصر المقارنة:** دراسة أولية. مخاطر خط الأساس للوفيات والتهوية الميكانيكية كانت مستمدة من تجربة SOLIDARITY السريرية للمنظمة فيما يختص بمرضى الحالات الوخيمة والحرارة لعدوى كوفيد-19.
- 2- **مستوى عدم الدقة: خطير.** فاصل الثقة البالغ 95% يتجاوز الفرق الضئيل جداً من حيث الأهمية (انخفاض الوفيات بنسبة 2%).
- 3- **مستوى عدم الدقة: خطير.** اتساع فواصل الثقة.
- 4- مراجعة منهجية. استخدمنا وسطي معدل الأحداث لجميع المرضى الذين اختيروا عشوائياً لتلقي الرعاية المعتادة عبر جميع الدراسات المدرجة. **خط الأساس / عنصر المقارنة:** ذراع شواهد مرجعي يُستخدم لأغراض خاصة بالتدخل. **المراجع الداعمة:** [3].
- 5- **مستوى عدم الدقة: خطير جداً.** اتساع فواصل الثقة.
- 6- **مستوى عدم المباشرة: خطير.** مستوى عدم الدقة: خطير جداً.
- 7- **مخاطر التحيز: جسيمة.** دراسات غير معمّاة - > الكشف التفاضلي عن السمية القلبية. **مستوى عدم المباشرة: خطير.** الدراسات قاست السمية القلبية الخطيرة بطريقة مختلفة. **مستوى عدم الدقة: خطير.**
- 8- **مخاطر التحيز: جسيمة.** تَبَدَّدت المخاوف بسبب التأثير الكبير والبيانات غير المباشرة التي تُظهر اتساقاً مع النتائج. **مستوى عدم الدقة: خطير.** لم يتم استيفاء حجم المعلومات الأمثل. **الارتقاء: حجم تأثير كبير.**
- 9- **مخاطر التحيز: جسيمة.** تَبَدَّدت المخاوف بسبب التأثير الكبير والبيانات غير المباشرة التي تُظهر اتساقاً مع النتائج. **مستوى عدم الدقة: خطير.** لم يتم استيفاء حجم المعلومات الأمثل. **الارتقاء: حجم تأثير كبير.**
- 10- **مستوى عدم المباشرة: خطير.** لم يتم جمع هذه النتيجة بطريقة منهجية، كما أن تعريف الهديان لم يكن محدداً. **مستوى عدم الدقة: خطير جداً.**
- 11- **مخاطر التحيز: جسيمة.** مستوى عدم المباشرة: خطير. الدراسات قاست تحسّن الوضع السريري بطرق مختلفة. **مستوى عدم الدقة: خطير.**
- 12- **مخاطر التحيز: جسيمة.** مستوى عدم الدقة: خطير. اتساع فواصل الثقة.
- 13- **مخاطر التحيز: جسيمة.** مستوى عدم الدقة: خطير جداً.
- 14- **مستوى عدم الدقة: خطير للغاية.**

9-6 عقار لوبينافير/ريتونافير (نُشرت في 17 كانون الأول/ديسمبر 2020)

إطار معلوماتي

نُشرت التوصية الخاصة بعقار لوبينافير/ريتونافير في 17 كانون الأول/ديسمبر 2020 ضمن [الإصدار الثالث](#) لمبادئ المنظمة التوجيهية القابلة للتعديل، وكذلك في المجلة الطبية البريطانية بعنوان [توصيات سريعة](#). وجاء ذلك في أعقاب نشر الطبعة الأولى لتجربة SOLIDARITY السريرية للمنظمة، في 15 تشرين الأول/أكتوبر 2020، التي أُبلغ فيها عن نتائج المعالجة بعقار لوبينافير/ريتونافير سيفير، وريمديسيفير، وهيدروكسي كلوروكين لمرضى بالمستشفيات مصابين بعدوى كوفيد-19 (15). ولم تُجرَ أي تغييرات بالنسبة للتوصية الخاصة بعقار لوبينافير/ريتونافير في هذا الإصدار التاسع للمبادئ التوجيهية.

لمرضى كوفيد-19، بغض النظر عن وخامة المرض

توصية مضادة

نوصي بعدم استخدام عقار لوبينافير/ريتونافير (توصية قوية ضد الاستخدام).

ملاحظة: هذه التوصية تنطبق على المرضى ممن يعانون من أي مستوى من وخامة المرض ولأي مدة من الأعراض.

البيّنات الداعمة لاتخاذ القرار

الفوائد والأضرار

وجد فريق إعداد المبادئ التوجيهية أن هناك نقصاً في البيّنات الدالة على أن عقار لوبينافير/ريتونافير يحسّن من النتائج ذات الأهمية للمرضى، كانهخفاض معدل الوفيات، والحاجة إلى التهوية الميكانيكية، وزمن تحسّن الوضع السريري، وغير ذلك. وبالنسبة لمعدل الوفيات والحاجة إلى التهوية الميكانيكية، فقد استند ذلك إلى بيّنات متوسطة من حيث درجة اليقين، أما النتائج الأخرى فقد كانت درجة اليقين في بيّناتها منخفضة أو منخفضة جداً.

وكانت هناك بيّنات بدرجة يقين منخفضة، على أن عقار لوبينافير/ريتونافير قد يزيد من خطر الإصابة بالإسهال والغثيان والقيء، وهي من الحصائل المتسقة مع البيّنات غير المباشرة التي تقيّم استخدامه مع المرضى المتعاشين مع فيروس العوز المناعي البشري. وقد يزيد الإسهال والقيء من خطر نقص حجم الدم، وانخفاض الضغط الشرياني، والتعرض لإصابة كلوية حادة، وبخاصة في الأماكن التي تكون موارد الرعاية الصحية فيها محدودة. وكان هناك تأثير غير مؤكد بشأن تصفية الفيروس والإصابة الكلوية الحادة.

وأشار تحليل المجموعات الفرعية إلى عدم تعديل التأثير استناداً إلى مستوى وخامة العدوى (سواء مقارنة الإصابة الحرجة مقابل الإصابة الوخيمة/غير الوخيمة، أو مقارنة الإصابة غير الوخيمة مقابل الإصابة الحرجة/الوخيمة)، أو العمر (مقارنة من هم دون الـ70 مقابل من تبلغ أعمارهم سبعين عاماً أو أكثر). وحيث إنه لم تكن هناك بيانات على وجود تأثير ذي دلالة إحصائية على المجموعات الفرعية، فلم نُجرِ تقييماً رسمياً للمصادقية باستخدام أداة ICEMAN.

درجة اليقين في البيانات

تستند البيانات إلى مراجعة منهجية مترابطة وتحليل تلوي شبكي لسبع تجارب معشاة مضبّطة بالشواهد؛ مع تجميع بيانات من 7429 مريضاً بالمستشفيات يعانون من مستويات وخامة مختلفة لعدوى كوفيد-19، ويبلغون تليغاً متنوعاً بالنتائج ذات الأهمية للفريق المعني بوضع المبادئ التوجيهية (1). وقد اتفق الفريق على أنه كانت هناك درجة يقين متوسطة بالنسبة لمعدل الوفيات والحاجة إلى التهوية الميكانيكية، ودرجة يقين منخفضة بالنسبة للإسهال والغثيان ومدة الإدخال للمستشفى، ودرجة يقين منخفضة جداً في تقديرات التأثير فيما يتعلق بتصفية الفيروس والإصابة الكلوية الحادة وزمن تحسن الوضع السريري. وقد تم خفض معظم النتائج بسبب مخاطر التحيز وعدم الدقة (فواصل ثقة واسعة لا تستبعد فوائد أو أضراراً مهمة).

التفضيلات والقيم

لدى تطبيق القيم والتفضيلات المتفق عليها (انظر القسم 7)، استنتج فريق إعداد المبادئ التوجيهية أن جميع المرضى المطلعين تقريباً قد لا يرغبون في تلقي عقار لوبينافير/ريتونافير، نظراً للبيانات التي تشير إلى أنه قد لا يكون هناك أي تأثير على الوفيات أو على الحاجة إلى التهوية الميكانيكية، وأن هناك مخاطر لوقوع أحداث ضائرة، بما يشمل الإسهال والغثيان والقيء. ولم يتوقع الفريق وجود تباين كبير في القيم والتفضيلات بين المرضى عندما يتعلق الأمر بهذا التدخل.

الموارد والاعتبارات الأخرى

على الرغم من أن تكلفة عقار لوبينافير/ريتونافير ليست مرتفعة مثل بعض الأدوية الاستقصائية الأخرى المستخدمة لعدوى كوفيد-19، وأن الدواء متوفر ومتاح بصفة عامة في غالبية أماكن الرعاية الصحية، فقد أثار فريق إعداد المبادئ التوجيهية مخاوف بشأن تكاليف الفرص البديلة، وأهمية عدم صرف الاهتمام والموارد بعيداً عن أفضل رعاية داعمة، أو استخدام الكورتيكوستيرويدات في حالات الإصابة الوخيمة بعدوى كوفيد-19.

المبررات

لدى الانتقال من البيّنات إلى التوصية القوية المضادة لاستخدام عقار لوبينافير/ريتونافير للمرضى المصابين بعدوى كوفيد-19، أكد الفريق على البيّنات ذات درجة اليقين المتوسطة التي تفيد بعدم احتمال حدوث انخفاض في معدل الوفيات أو في الحاجة إلى التهوية الميكانيكية. كما أشار الفريق أيضاً إلى البيّنات التي تتمّ عن أضرار محتملة مرتبطة بالمعالجة، مع زيادة الإصابة بالغثيان والإسهال. ولم يتوقع فريق إعداد المبادئ التوجيهية وجود تباينات مهمة في قيم المرضى وتفضيلاتهم، ورأى أن العوامل السياقية الأخرى، مثل اعتبارات الموارد وفرص الحصول على الخدمات والجدوى والتأثير على العدالة الصحية، لن تغير من التوصية (يرجى الاطلاع على ملخص لهذه العوامل تحت عنوان البيّنات الداعمة لاتخاذ القرار).

تحليل المجموعات الفرعية

لم يعثر الفريق على أي بيّنات لوجود تأثير بالنسبة للمجموعات الفرعية عبر جميع المرضى ممن يعانون من مختلف مستويات وخامة المرض، أو بين البالغين والكبار من البالغين. ولذلك فإنه لم يقدم أي توصية للمجموعات الفرعية فيما يتعلق بهذا الدواء. وعلى الرغم من أن التجارب لم تبليغ عن تأثيرات على المجموعات الفرعية بحسب الزمن من بداية ظهور الأعراض، فإن العديد من التجارب أدرجت المرضى في وقت مبكر من مسار المرض. وتعد هذه التوصية القوية قابلة للتطبيق عبر مختلف مستويات وخامة المرض، ولجميع الفئات العمرية.

القابلية للتطبيق

لم يدرج أيّ من التجارب المشمولة المعشاة المصنّبة بالشواهد أطفالاً. وعلى ذلك فإن قابلية تطبيق هذه التوصية على الأطفال غير مؤكدة في الوقت الراهن. غير أنه لا يوجد لدى الفريق سبب يدعو إلى الاعتقاد بأن الأطفال المصابين بعدوى كوفيد-19 سيستجيبون بأي صورة مختلفة للمعالجة بعقار لوبينافير/ريتونافير. وكانت هناك اعتبارات مماثلة فيما يتعلق بالحوامل، في ظل عدم وجود بيانات تبحث بشكل مباشر وضع هذه الفئة من المرضى. غير أنه لا يوجد أساس منطقي يشير إلى إمكانية استجابتهن بشكل مختلف عن غيرهن من الأشخاص البالغين. وبالنسبة للمرضى الذين يستخدمون عقار لوبينافير/ريتونافير بسبب العدوى بفيروس العوز المناعي البشري، فينبغي بوجه عام استمرار تعاطيهم هذا الدواء أثناء تلقيهم للرعاية فيما يختص بعدوى كوفيد-19.

أوجه عدم اليقين

يرجى مراجعة القسم الأخير من هذه الوثيقة (القسم 9)، للاطلاع على أوجه عدم اليقين المتبقية. وقد رأى فريق إعداد المبادئ التوجيهية أنه من غير المرجح أن تتعرف الدراسات المستقبلية على مجموعة فرعية من المرضى يمكن أن تستفيد من عقار لوبينافير/ريتونافير.

اعتبارات إضافية

بالنسبة للمرضى الذين لم تشخص لديهم حالات الإصابة بعدوى فيروس العوز المناعي البشري، أو لم يعالجوا من تلك العدوى، فإن استخدام عقار لوبينافير/ريتونافير وحده قد يعزز من مقاومة فيروس العوز المناعي البشري لعقاقير مهمة من مضادات الفيروسات القهقرية. كما أن الاستخدام الواسع النطاق لعقار لوبينافير/ريتونافير لمعالجة عدوى كوفيد-19 قد يُفضي إلى حدوث نقص في هذا الدواء الذي يُستخدم في معالجة المصابين بفيروس العوز المناعي البشري.

سؤال ذو صبغة سريرية/نتائج تأثير الأدوية على المرضى

فئة المرضى: مرضى مصابون بعدوى كوفيد-19 (جميع مستويات وخامة المرض)

التدخل: استخدام لوبينافير/ريتونافير

عنصر المقارنة: الرعاية المعيارية

ملخص

ملخص البيانات

ارتكز التحليل التلوي الشبكي الحي بالنسبة لعقار لوبينافير/ريتونافير على سبع تجارب مُعَشَّاة مُصَبَّطَة بالشواهد، ضمت 7429 مشاركاً. ومن الجدير بالذكر أن أيّاً من هذه التجارب لم يشتمل على دراسات أُدرج فيها أطفال أو مراهقون دون سن التاسعة عشرة (انظر [الجدول](#)). يوضح ملخص جدول الحاصل وفقاً لنهج تصنيف التوصيات وقياسها وتطويرها وتقييمها (GRADE) التأثيرات النسبية والمطلقة لعقار لوبينافير/ريتونافير مقارنةً بالرعاية المعتادة، من حيث النتائج محل الاهتمام للمرضى المصابين بعدوى كوفيد-19 عبر جميع مستويات وخامة المرض، مع تحديد تصنيفات درجة اليقين. انظر القسم 7 للاطلاع على مصادر تقديرات مخاطر خط الأساس التي يُستشهد بها في تحديد التقديرات المطلقة لتأثير الدواء.

تحليل المجموعات الفرعية

فيما يتعلق بعقار لوبينافير/ريتونافير، طلب فريق إعداد المبادئ التوجيهية تحليلات للمجموعات الفرعية استناداً إلى العمر (الأطفال مقابل البالغين الأصغر سناً [مثلاً: دون سن السبعين] مقابل البالغين الأكبر سناً [مثلاً: في عمر السبعين أو أكثر])، وبحسب مدى وخامة المرض (إصابة غير وخيمة، مقابل إصابة وخيمة، مقابل إصابة حرجة بعدوى كوفيد-19). وقد ناقش فريق إعداد المبادئ التوجيهية مجموعات فرعية أخرى يُحتمل أن تكون محل اهتمام، من بينها الزمن من بداية ظهور الأعراض حتى البدء في تلقي العلاج والأدوية المتزامنة، رغم إدراك الفريق أن هذه التحليلات لن تكون ممكنة دون الحصول على البيانات الفردية للمشاركين و/أو على تقارير أكثر تفصيلاً من واقع التجارب الفردية.

الإطار الزمني للنتيجة	نتائج الدراسة والقياسات	أساس المقارنة الرعاية المعيارية	التدخل استخدام ريتونافير/لوبينافير	درجة اليقين في البيانات (جودة البيانات)	ملخص لغوي مبسط
الوفيات	نسبة الأرجحية: 1 (ف.ث. 0,82 % - 1,2)	لكل 1000	106 لكل 1000	متوسطة	قد لا يكون لعقار لوبينافير/ريتونافير تأثير على معدل الوفيات.
التوهية الميكانيكية	اختطار نسبي: 1,16 (ف.ث. 0,98 % - 1,36)	لكل 1000	122 لكل 1000	متوسطة	قد لا يقلل عقار لوبينافير/ريتونافير من الحاجة إلى التوهية الميكانيكية.
تصفية الفيروس	نسبة الأرجحية: 0,35 (ف.ث. 0,04 % - 1,97)	لكل 1000	246 لكل 1000	منخفضة	تأثيرات عقار لوبينافير/ريتونافير على تصفية الفيروس غير مؤكدة تماماً.

الإطار الزمني للنتيجة	نتائج الدراسة والقياسات	أساس المقارنة الرعاية المعيارية	التدخل استخدام ريتونافير	درجة اليقين في البيانات (جودة البيانات)	ملخص لغوي مبسط
إصابة كلوية حادة	اختطار نسبي استناداً إلى بيانات مستمدة من 259 مشاركاً في الفرق: 20 أقل لكل 1000 (ف.ث. 95% أقل - 20 أكثر) (مُعشَّاتين مُضَبَّطتين بالشواهد)	45 لكل 1000	25 لكل 1000	منخفضة جداً	تأثير عقار لوبينافير/ ريتونافير على الإصابة الكلوية الحادة غير مؤكد. ⁶
إسهال	نسبة الأرجحية: 4,28 (ف.ث. 95% 1,99 - 9,18) استناداً إلى بيانات من 370 مشاركاً في 4 أكثر (أكثر - 330 أكثر) (مُعشَّاة مُضَبَّطَة بالشواهد)	67 لكل 1000	235 لكل 1000	متوسطة	قد يزيد عقار لوبينافير/ ريتونافير من مخاطر الإصابة بالإسهال. التأثير الكبير ⁷
غثيان / قيء	اختطار نسبي استناداً إلى بيانات مستمدة من 370 مشاركاً في 4 الفرق: 160 أكثر لكل 1000 (ف.ث. 95% 100 أكثر - 210 أكثر) (مُعشَّاة مُضَبَّطَة بالشواهد)	17 لكل 1000	177 لكل 1000	متوسطة	قد يزيد عقار لوبينافير/ ريتونافير من مخاطر الإصابة بالغثيان/القيء. ⁸
المدة حتى تحسن الحالة السريرية	الأقل أفضل استناداً إلى بيانات مستمدة من: 199 مشاركاً في دراسة واحدة. (مُعشَّاة مُضَبَّطَة بالشواهد)	11 يوماً (متوسط)	10 أيام (متوسط)	منخفضة جداً	تأثير عقار لوبينافير/ ريتونافير على المدة حتى تحسن الحالة السريرية غير مؤكد تماماً. ⁹
مدة الإدخال للمستشفى	الأقل أفضل استناداً إلى بيانات مستمدة من: 5239 مشاركاً في دراستين. (مُعشَّاتين مُضَبَّطتين بالشواهد)	12,8 يوماً (متوسط)	12,5 يوماً (متوسط)	منخفضة	قد لا يكون لعقار لوبينافير/ ريتونافير تأثير على مدة الإدخال للمستشفى. ¹⁰

- 1- مراجعة منهجية. خط الأساس/عنصر المقارنة: دراسة أولية [15]. مخاطر خط الأساس بالنسبة للوفيات والتهوية الميكانيكية كانت مستمدة من تجربة SOLIDARITY السريرية للمنظمة، بالنسبة لمرضى الحالات الوخيمة والحرارة لعدوى كوفيد-19. المراجع الداعمة: [1].
- 2- مستوى عدم الدقة: خطير. فاصل الثقة البالغ 95% يتجاوز الفرق الضئيل جداً من حيث الأهمية (انخفاض بنسبة 2% في معدل الوفيات).
- 3- مستوى عدم الدقة: خطير. فواصل ثقة واسعة.
- 4- مراجعة منهجية. خط الأساس/عنصر المقارنة: ذراع شواهد مرجعي يُستخدم لأغراض خاصة بالتدخل. وقد استخدمنا وسطي معدل الأحداث لجميع المرضى الذين اختيروا عشوائياً لتلقي الرعاية المعتادة عبر جميع التجارب المدرجة. المراجع الداعمة: [1].
- 5- مستوى عدم الدقة: خطير جداً. فواصل ثقة واسعة.
- 6- مخاطر التحيز: جسيمة. مستوى عدم الدقة: خطير جداً. فواصل ثقة واسعة.
- 7- مخاطر التحيز: جسيمة. المخاوف تبددت بسبب التأثير الكبير ووجود بيانات غير مباشرة تُظهر نتائج متسقة. مستوى عدم الدقة: خطير. عدد قليل من المرضى ومن الأحداث. ارتفاع: حجم تأثير كبير.
- 8- مخاطر التحيز: جسيمة. المخاوف تبددت بسبب التأثير الكبير ووجود بيانات غير مباشرة تُظهر نتائج متسقة. مستوى عدم الدقة: خطير. عدد قليل من المرضى ومن الأحداث. ارتفاع: حجم تأثير كبير.
- 9- مخاطر التحيز: جسيمة. مستوى عدم الدقة: خطير جداً. فواصل ثقة واسعة وعدد قليل من المرضى.
- 10- مخاطر التحيز: جسيمة. مستوى عدم الدقة: خطير. فواصل ثقة واسعة.

6-10 عقار ريمديسيفير (نُشرت في 20 تشرين الثاني/نوفمبر 2020)

إطار معلوماتي

نُشرت التوصية الخاصة بعقار ريمديسيفير في 20 تشرين الثاني/نوفمبر 2020 ضمن [الإصدار الثاني](#) لمبادئ المنظمة التوجيهية القابلة للتعديل، وكذلك في المجلة الطبية البريطانية بعنوان [توصيات سريعة](#). وجاء ذلك في أعقاب نشر الطبعة الأولى لتجربة SOLIDARITY السريرية للمنظمة في 15 تشرين الأول/أكتوبر 2020، التي أُبلغ فيها عن نتائج المعالجة بعقار ريمديسيفير، وهيدروكسي كلوروكين، ولوبينافير/ريتونافير لمرضى داخليين مصابين بعدوى كوفيد-19 (15). ولم تُجرَ أي تغييرات بالنسبة للتوصية الخاصة بعقار ريمديسيفير في هذا الإصدار التاسع للمبادئ التوجيهية. وتجدر الإشارة إلى أن هذه التوصية قيد الاستعراض نظراً للتجارب الجديدة، ومن المقرر تحديثها في الإصدار التالي لهذه المبادئ التوجيهية. وتستند التوصية الحالية المقدمة إلى التقييم الأولي الذي أجراه فريق إعداد المبادئ التوجيهية، ولا تمثل أفضل البيّنات الحالية.

لمرضى كوفيد-19، بغض النظر عن وخامة المرض

توصية مضادة مشروطة

قيد المراجعة

نقترح عدم إعطاء عقار ريمديسيفير. (توصية مشروطة ضد الاستخدام)

معلومات عملية

تقدّم فريق إعداد المبادئ التوجيهية بتوصية مشروطة مضادة لاستخدام عقار ريمديسيفير لمعالجة المرضى المصابين بعدوى كوفيد-19 بالمستشفيات. وإذا كان إعطاء هذا الدواء محل نظر واعتبار، فتجدر الملاحظة أنه يُمنع استعماله لمرضى الاختلال الكبدي (الذين يكون مستوى ناقلة أمين الألانين لديهم < 5 مرات من المستوى الطبيعي عند الخط القاعدي) أو مرضى الاختلال الكلوي (الذين يكون المعدل التقديري للترشح من الكبيبات الكلوية لديهم > 30 مل/دقيقة). وحتى الآن، فإن هذا الدواء يعطى فقط عن طريق الحقن الوريدي، كما أنّ توافره محدود نسبياً.

البيّنات الداعمة لاتخاذ القرار

الفوائد والأضرار

تبيّن لفريق إعداد المبادئ التوجيهية غياب البيّنات الدالة على أن عقار ريمديسيفير حسّن من النتائج ذات الأهمية للمرضى، كالحد من الوفيات، والحاجة إلى التهوية الميكانيكية، وزمن تحسّن الوضع السريري، وغير ذلك. غير أن انخفاض درجة اليقين في البيّنات ذات الصلة بهذه النتائج، ولاسيما معدل الوفيات، لا يثبت عدم فاعلية عقار ريمديسيفير؛ بل بالأحرى، عدم وجود بيّنات كافية تؤكد أنه يحسّن بالفعل النتائج ذات الأهمية للمرضى.

ولم تكن هناك بيّنات على زيادة مخاطر وقوع أحداث ضائرة خطيرة من واقع هذه التجارب. ومع ذلك، فإن الحاجة ماثلة إلى مزيد من التيقظ الصيدلاني، بسبب حقيقة أن الأحداث الضائرة الخطيرة لا يجرى عادةً التبليغ عنها بالقدر الكافي، وكذلك بسبب إمكانية تفويت الأحداث النادرة الوقوع، حتى في كبريات التجارب المعشّاة المضبّطة بالشواهد.

وأوضح تحليل أجري لمجموعات فرعية أن المعالجة بعقار ريمديسيفير يمكن أن تؤدي إلى زيادة الوفيات بين مرضى الحالات الحرجة، ويمكن أن تحد من الوفيات بين مرضى الحالات غير الوخيمة والوخيمة للعدوى. وقد قضى الفريق بعدم كفاية المصادقية إجمالاً لهذا التأثير بالنسبة لهذه المجموعة الفرعية لإجازة وضع توصيات خاصة للمجموعات الفرعية (تم التقييم باستخدام أداة ICEMAN). وساهم أيضاً في الخلوص إلى هذا الحكم، درجة اليقين المنخفضة بشكل عام للبيّنات المتعلقة بفوائد وأضرار عقار ريمديسيفير، مدفوعةً بمخاطر التحيز، والقيود ذات الصلة بعدم الدقة في الدراسات المدرجة في هذه التجارب.

درجة اليقين في البيّنات

تستند البيّنات إلى مراجعة منهجية مترابطة، وتحليل تلوي شبكي لأربع تجارب معشّاة مضبّطة بالشواهد؛ مع تجميع بيانات من 7333 مريضاً بالمستشفيات يعانون من مستويات وخامة مختلفة لعدوى كوفيد-19، وتبليغ متنوع بالنتائج ذات الأهمية إلى الفريق المعني بوضع المبادئ التوجيهية (I). واتفق الفريق على أن درجة اليقين كانت منخفضة في تقديرات التأثير بالنسبة لجميع النتائج ذات الأهمية للمرضى، بما يشمل جميع الفوائد والأضرار، مدفوعةً في الغالب بمخاطر التحيز وعدم الدقة (فواصل ثقة واسعة لا تستبعد فوائد أو أضراراً مهمة). وكانت درجة اليقين منخفضة جداً في البيّنات المتعلقة بتصفية الفيروس، والهديان.

التفضيلات والقيم

لدى تطبيق القيم والتفضيلات المنطق عليها (انظر القسم 7)، استنتج فريق إعداد المبادئ التوجيهية أن غالبية المرضى سوف يترددون في استخدام عقار ريمديسيفير، نظراً للبيّنات التي خلّفت درجة عالية من عدم اليقين فيما يتعلق بتأثيره على معدل الوفيات، وغير ذلك من النتائج ذات الأولوية. وكان ذلك صحيحاً بشكل خاص، من حيث إن أي تأثيرات مفيدة لعقار ريمديسيفير، إن وجدت أصلاً، ستكون ضئيلة على الأرجح، وستبقى الإمكانية قائمة لحدوث أضرار مهمة. وأقر الفريق، مع ذلك، بأن القيم والتفضيلات يمكن أن تتفاوت، وأنه سيكون هناك مرضى وأخصائيون سريريون يؤثرون استخدام هذا العقار في ضوء حقيقة أن البيّنات لم تستبعد إمكانية وجود فوائد له.

الموارد والاعتبارات الأخرى

يتطلب أي علاج مستحدث، بشكل نمطي، أن يكون مدعوماً ببيّنات ذات درجة يقين أعلى للفوائد المهمة عن ما هو متوفر حالياً بالنسبة لعقار ريمديسيفير، ويفضل أن تكون مدعومة، كلما أمكن، بتحليل حول فعاليته لقاء التكاليف. وفي ظل غياب هذه المعلومات، فقد أثار فريق إعداد المبادئ التوجيهية مخاوف بشأن تكاليف الفرص البديلة، وأهمية عدم صرف الاهتمام والموارد بعيداً عن أفضل رعاية داعمة،

أو استخدام الكورتيكوستيرويدات في حالات الإصابة الوخيمة بعدوى كوفيد-19. وقد لوحظ أن عقار ريمديسيفير لا يعطى إلا عن طريق الحقن الوريدي حالياً، وأن توافره على الصعيد العالمي في الوقت الراهن محدود.

المبررات

لدى الانتقال من البيّنات إلى التوصية المشروطة ضد استخدام عقار ريمديسيفير للمرضى المصابين بعدوى كوفيد-19، أكد الفريق على البيّنات التي تشير إلى احتمال عدم وجود تأثير على معدل الوفيات، أو الحاجة إلى التهوية الميكانيكية، أو التعافي من الأعراض وغيرها من النتائج ذات الأهمية للمرضى، وإن كانت ذات درجة يقين منخفضة؛ كما أشار الفريق أيضاً إلى التباين المتوقع في قيم المرضى وتفضيلاتهم، وغير ذلك من العوامل السياقية، مثل الاعتبارات الخاصة بالموارد، وفرص الحصول على الخدمات، والجدوى، والتأثير على العدالة الصحية (يرجى الاطلاع على ملخص لهذه العوامل تحت عنوان البيّنات الداعمة لاتخاذ القرار).

والأهم من ذلك أن الفريق استنتج، في ضوء درجة اليقين المنخفضة للبيّنات ذات الصلة بهذه النتائج، أن البيّنات لم تثبت أن عقار ريمديسيفير عديم الفائدة؛ بل بالأحرى، لا توجد بيّنات تستند إلى بيانات متوفرة حالياً تشير إلى أنه يحسّن فعلياً من النتائج ذات الأهمية للمرضى. وبالنظر، بصفة خاصة، إلى التكاليف والآثار المترتبة على الموارد المرتبطة بعقار ريمديسيفير، فقد رأى الفريق أنه، اتساقاً مع النهج الذي ينبغي أن يُتخذ مع أي دواء جديد، ينبغي أن تتمثل المسؤولية في إظهار البيّنة على نجاعته، وهو الأمر الذي لم يتم إثباته من واقع البيانات المتاحة في الوقت الراهن. وأشار الفريق إلى أنه لم تكن هناك بيّنات تدل على ازدياد مخاطر وقوع أحداث ضائرة خطيرة بين المرضى الذين يتلقون عقار ريمديسيفير، على الأقل من واقع التجارب المدرجة. والحاجة ماثلة إلى مزيد من التيقظ الصيدلاني لتأكيد ذلك، حيث لا يتم عادةً الإبلاغ عن وقوع الأحداث الضائرة الخطيرة بالشكل المطلوب، كما يمكن تفويت الأحداث النادرة، حتى في كبريات التجارب المعشّاة المضبّطة بالشواهد.

تحليل المجموعات الفرعية

درس الفريق بعناية التأثير المحتمل للمجموعات الفرعية عبر جميع المرضى الذين يعانون من مستويات وخامة مختلفة للمرض، مما يشير إلى زيادة محتملة في معدل الوفيات بين مرضى الحالات الحرجة، وإلى انخفاض ممكن في معدل الوفيات بين مرضى الحالات غير الوخيمة، والوخيمة. ولأغراض خاصة بهذا التحليل، تم تعريف حالات الإصابة الحرجة بأنها تلك الحالات التي تحتاج إلى تهوية باضعة أو غير باضعة؛ وتعريف حالات الإصابة الوخيمة بأنها تلك التي تحتاج علاجاً بالأوكسجين (لكن لا تستوفي المعايير الخاصة بالحالات الحرجة)؛ وتعريف حالات الإصابة غير الوخيمة بأنها جميع الحالات الأخرى. ومثّل المرضى الذين تتطلب حالاتهم قنينةً أنفية ذات جريان سريع نسبة قليلة، ووُصفت حالاتهم بأنها إما وخيمة بحسب تجربة (SOLIDARITY) (15)، أو حرجة بحسب التجربة العلاجية التكيّفية لعدوى كوفيد-19 (ACTT-1) (119). وقد تركز التحليل على مقارنات المجموعات الفرعية داخل الدراسة عبر مختلف مستويات الوخامة. ولذلك لم يكن ممكناً إدراج تجربة الحالات المعتدلة البسيطة في تحليل المجموعات الفرعية، حيث إنها لم تُدرج سوى مرضى الحالات غير الوخيمة لعدوى كوفيد-19. وراجع الفريق نتائج كلٍّ من التحليل التكراري للتأثيرات العشوائية، وتحليل بايز المخصص اللاحق الذي تضمّن الانحدار التلوي، باستخدام الدراسة كتأثير عشوائي.

وقد قضى فريق إعداد المبادئ التوجيهية بأن المصادقية في تحليل المجموعات الفرعية الذي يقيّم الاختلافات في معدل الوفيات بحسب مستوى وخامة الإصابة، ليست كافية لتجيز وضع توصيات خاصة للمجموعات الفرعية. ومن بين العوامل المهمة التي أثّرت على هذا القرار، عدم وجود اتجاه مفترض مسبقاً لتأثير المجموعات الفرعية من قبل الباحثين القائمين بالتجربة، وقلة البيانات الداعمة الموجودة سابقاً لحصائل المجموعات الفرعية أو عدم وجودها على الإطلاق، ونقاط القَطع الاعتبائية نسبياً المستخدمة في فحص المجموعات الفرعية محل الاهتمام. وقد ساهم في الخلوص إلى هذا الحكم أيضاً، درجة اليقين المنخفضة بشكل عام للبيانات المتعلقة بفوائد وأضرار عقار ريمديسيفير، مدفوعة بمخاطر التحيز والقيود ذات الصلة بعدم الدقة. وشدّد الفريق على حقيقة أنه على الرغم من التوصية المشروطة المضادة لاستخدام عقار ريمديسيفير، فإنه يدعم إدراج مزيد من المشاركين في التجارب المعشّاة المضبّطة بالشواهد التي تقيّم هذا الدواء، ولاسيما من أجل توفير درجة يقين أعلى للبيانات الخاصة بمجموعات فرعية محددة من المرضى.

وكان للفريق طلبات مسبقة لإجراء تحليلات لمجموعات فرعية مهمة أخرى من المرضى، بما يشمل الأطفال والأشخاص الأكبر عمراً. غير أنه لم تكن هناك بيانات للتعاطي مع هذه المجموعات على وجه التحديد. كما لم يُدرج أيّ من التجارب المشمولة المعشّاة المضبّطة بالشواهد أطفالاً فيها. وعلى الرغم من أن الأشخاص الأكبر عمراً كانوا مدرجين في تلك التجارب، فلم يتم التبليغ عن النتائج الخاصة بهم على نحو منفصل. كذلك، لم تكن هناك بيانات عن الحرائك الدوائية أو بيانات خاصة بمأمونية عقار ريمديسيفير للأطفال. وفي ضوء ذلك، فإن قابلية تطبيق هذه التوصية على الأطفال تبقى غير مؤكدة في الوقت الراهن.

سؤال ذو صبغة سريرية/نتائج تأثير الأدوية على المرضى

فئة المرضى: مرضى مصابون بعدوى كوفيد-19 (جميع مستويات وخامة المرض)

التدخل: استخدام ريمديسيفير

عنصر المقارنة: الرعاية المعيارية

ملخص

ملخص البيانات

استناداً إلى 4 تجارب معشّاة مضبّطة بالشواهد ضمت 7333 مشاركاً (15)(119)(120)(121)، قدم التحليل التلوي الشبكي الحي تقديرات نسبية للتأثير فيما يتعلق بالنتائج ذات الأهمية للمريض. ومن الجدير بالملاحظة أن أيّاً من الدراسات المشمولة لم يدرج أطفالاً أو مراهقين دون سن التاسعة عشرة (انظر الجدول). يوضح ملخص جدول الحصائل وفقاً لنهج تصنيف التوصيات وقياسها وتطويرها وتقييمها (GRADE) التأثيرات النسبية والمطلقة لعقار ريمديسيفير مقارنةً بالرعاية المعتادة، من حيث النتائج محل الاهتمام للمرضى المصابين بعدوى كوفيد-19 عبر جميع مستويات وخامة المرض، مع تحديد تصنيفات درجة اليقين. انظر القسم 7 للاطلاع على مصادر تقديرات مخاطر خط الأساس التي يُستشهد بها في تحديد التقديرات المطلقة لتأثير الدواء.

تحليل المجموعات الفرعية

طلب فريق إعداد المبادئ التوجيهية تحليلات للمجموعات الفرعية بحسب العمر (بدراسة الأطفال مقابل البالغين، مقابل كبار السن)، ومستوى وخامة العدوى (الإصابة غير الوخيمة مقابل الإصابة الوخيمة، مقابل الإصابة الحرجة، بعدوى كوفيد-19) ومدة العلاج بعقار ريمديسيفير (5 أيام مقابل المدة التي تتجاوز 5 أيام). وقد ناقش الفريق مجموعات فرعية أخرى يُحتمل أن تكون محل اهتمام، من بينها الزمن من بداية ظهور الأعراض حتى البدء في تلقي العلاج، والأدوية المتزامنة (وبخاصة الكورتيكوستيرويدات)؛ غير أنه أدرك أن هذه التحليلات لن تكون ممكنة دون الحصول على البيانات الفردية للمشاركين. وبالنسبة لهذه النقطة الأخيرة، أقر الفريق أن الرعاية المعتادة قد تكون متفاوتة فيما بين المراكز والمناطق، ويمكن أن تكون تطورت مع مرور الوقت. وبالنظر إلى أن جميع البيانات تأتي من تجارب مُعشَّاة مُضَبَّطة بالشواهد، ينبغي مع ذلك مراعاة الموازنة في هذه التدخلات المشتركة التي تشكل الرعاية المعتادة ما بين مرضى الدراسة الذين يُختارون عشوائياً، سواء للأغراض الخاصة بالتدخل، أو لأدع الرعاية المعتادة.

واستجابةً لطلب الفريق، أجرى فريق التحليل التلوي الشبكي تحليلات للمجموعات الفرعية بغرض تقييم مدى إمكانية تعديل التأثير الذي، إن كان موجوداً، يمكن أن يسوّغ وضع توصيات منفردة بحسب المجموعات الفرعية. ومن واقع البيانات المتوفرة من التجارب المدرجة، كان إجراء تحليل للمجموعات الفرعية ممكناً فقط بالنسبة لمستوى وخامة العدوى والنتائج المتعلقة بالوفيات. وتم إجراء هذا التحليل الخاص بالمجموعات الفرعية باستخدام التحليل المتكرر للتأثيرات العشوائية، استناداً إلى تعريف المنظمة الثلاثة لدرجة الوخامة. كما تم أيضاً إجراء تحليل بايسياني مخصص لاحق، تضمّن انحداراً تلوياً، باستخدام الدراسة كتأثير عشوائي. ولهذا النهج الأخير ميزة تليل الاختلافات داخل الدراسة على نحو أكثر دقة، ولكن يمكنه المقارنة فقط بين مجموعتين فرعيتين في المرة الواحدة. واستخدم الفريق إطاراً محدداً سلفاً يتضمن أداة ICEMAN لتقييم مصداقية حصائل المجموعات الفرعية (84).

الإطار الزمني للنتيجة	نتائج الدراسة والقياسات	أساس المقارنة الرعاية المعيارية	التدخل استخدام ريمديسيفير	درجة اليقين في البيّنات (جودة البيّنات)	ملخص لغوي مبسط
الوفيات في غضون 28 يوماً	نسبة الأرجحية: 0,9 (ف. ث: 95% 0,7 - 1,12)	106 لكل 1000	96 لكل 1000	منخفضة	قد يكون لعقار ريمديسيفير تأثير ضئيل، أو لا تأثير على الإطلاق، على معدل الوفيات. بسبب مخاطر التحيز الجسيمة والمستوى الخطير من عدم الدقة ²
	استناداً إلى بيانات مستمدة من 7333 مشاركاً في 4 دراسات. ¹ (مُعشَّاة مُضَبَّطة بالشواهد)	الفرق: 10 أقل لكل 1000 (ف. ث. 95% 29 أقل - 11 أكثر)			

الإطار الزمني للنتيجة	نتائج الدراسة والقياسات	أساس المقارنة الرعاية المعيارية	التدخل استخدام ريميديسيفير	درجة اليقين في البيانات (جودة البيانات)	ملخص لغوي مبسط
التهوية الميكانيكية	نسبة الأرجحية: 0,89 (ف. ث. 95% - 0,76 - 1,03) استناداً إلى بيانات مستمدة من 6549 مشاركاً في 4 دراسات. (مُعَشَّاة مُضَبَّطَة بالشواهد)	105 لكل 1000	95 لكل 1000	منخفضة	قد يكون لعقار ريميديسيفير تأثير ضئيل، أو لا تأثير على الإطلاق، على الحاجة إلى تهوية ميكانيكية.
الأحداث الضائرة الخطيرة التي تؤدي إلى إيقاف استخدام الدواء	نسبة الأرجحية: 1 (ف. ث. 95% - 0,37 - 3,83) استناداً إلى بيانات مستمدة من 1894 مشاركاً في 3 دراسات. 4 (مُعَشَّاة مُضَبَّطَة بالشواهد)	15 لكل 1000	15 لكل 1000	منخفضة	قد يكون لعقار ريميديسيفير تأثير ضئيل، أو لا تأثير على الإطلاق، على وقوع أحداث ضائرة خطيرة تؤدي إلى إيقاف استخدام الدواء.
تصفية الفيروس خلال 7 أيام	نسبة الأرجحية: 1,06 (ف. ث. 95% - 0,06 - 17,56) استناداً إلى بيانات مستمدة من 196 مشاركاً في دراسة واحدة. (مُعَشَّاة مُضَبَّطَة بالشواهد)	483 لكل 1000	498 لكل 1000	منخفضة جداً	تأثير عقار ريميديسيفير على تصفية الفيروس غير مؤكد.
إصابة كلوية حادة	نسبة الأرجحية: 0,85 (ف. ث. 95% - 0,51 - 1,41) استناداً إلى بيانات مستمدة من 1281 مشاركاً في دراستين. (مُعَشَّاتين مُضَبَّطتين بالشواهد)	56 لكل 1000	48 لكل 1000	منخفضة	قد يكون لعقار ريميديسيفير تأثير ضئيل، أو لا تأثير على الإطلاق، على حدوث إصابة كلوية حادة.

الإطار الزمني للنتيجة	نتائج الدراسة والقياسات	أساس المقارنة الرعاية المعيارية	التدخل استخدام ريمديسيفير	درجة اليقين في البيانات (جودة البيانات)	ملخص لغوي مبسط
الهديان	نسبة الأرجحية: 1,22 (ف. ث. 95% 0.48 - 3.11) استناداً إلى بيانات مستمدة من 1048 مشاركاً في دراسة واحدة. (مُعشَّاة مُضَبَّطة بالشواهد)	16 لكل 1000	19 لكل 1000	منخفضة جداً	نحن غير متأكدين مما إذا كان عقار ريمديسيفير يزيد أو يحد من الهديان.
السريري	يقاس بواسطة: الأيام الأقل أفضل استناداً إلى بيانات مستمدة من: 1882 مشاركاً في 3 دراسات. (مُعشَّاة مُضَبَّطة بالشواهد)	11 يوماً	9 أيام	منخفضة	قد يكون لعقار ريمديسيفير تأثير ضئيل، أو لا تأثير على الإطلاق، على زمن تحسن الوضع السريري.
مدة الإدخال للمستشفى	يقاس بواسطة: الأيام الأقل أفضل استناداً إلى بيانات مستمدة من: 1882 مشاركاً في 3 دراسات. (مُعشَّاة مُضَبَّطة بالشواهد)	12,8 يوماً	12,3 يوماً	منخفضة	قد يكون لعقار ريمديسيفير تأثير ضئيل، أو لا تأثير على الإطلاق، على مدة الإدخال للمستشفى.
مدة التهوية	تقاس بواسطة: الأيام الأقل أفضل استناداً إلى بيانات مستمدة من: 440 مشاركاً في 2 دراستين. (مُعشَّاتين مُضَبَّطتين بالشواهد)	14,7 يوماً	13,4 يوماً	منخفضة	قد يكون لعقار ريمديسيفير تأثير ضئيل، أو لا تأثير على الإطلاق، على مدة التهوية.

1- مراجعة منهجية [1]. خط الأساس / عنصر المقارنة: دراسة أولية [15]. مخاطر خط الأساس بالنسبة للوفيات والتهوية الميكانيكية كانت مستمدة من تجربة SOLIDARITY السريرية للمنظمة لمرضى الحالات الوخيمة والدرجة لعدوى كوفيد-19.

مخاطر التحيز: جسيمة صنفنا دراستين بأنهما ينطويان على خطر مرتفع للتحيز بسبب ارتفاع أو احتمال ارتفاع مخاطر التحيز في عناصر الانحراف عن التدخل المقصود. مستوى عدم الدقة: خطير. فاصل الثقة البالغ 95% يتجاوز الفرق الضئيل جداً من حيث الأهمية (انخفاض بنسبة 2% في معدل الوفيات).

- 2- مخاطر التحيز: جسيمة. مستوى عدم الدقة: خطير. اتساع فواصل الثقة.
- 3- مراجعة منهجية [1]. خط الأساس / عنصر المقارنة: ذراع شواهد مرجعي يُستخدم لأغراض خاصة بالتدخل. استخدمنا وسطي معدل الأحداث لجميع المرضى الذين اختيروا عشوائياً لتلقي الرعاية المعتادة عبر جميع التجارب المدرجة.
- 4- مستوى عدم الدقة: خطير جداً. اتساع فواصل الثقة.
- 5- مستوى عدم الدقة: خطير جداً. اتساع فواصل الثقة.
- 6- مستوى عدم المباشرة: خطير. استخدمت الدراسات التغير في كرياتينين المصل بدلاً من التداير ذات الأهمية لمرضى الإصابة الكلوية الحادة. مستوى عدم الدقة: خطير. اتساع فواصل الثقة ذات المصادقية بنسبة 95%.
- 7- مستوى عدم المباشرة: خطير. الاختلافات ما بين النتائج ذات الاهتمام وتلك المبلغ عنها (مثلاً: قصيرة الأمد/ بديلة، غير ذات أهمية للمريض). مستوى عدم الدقة: خطير جداً.
- 8- مستوى عدم المباشرة: خطير مستوى عدم الدقة. خطير.
- 9- مستوى عدم المباشرة: خطير. مستوى عدم الدقة. خطير. اتساع فواصل الثقة.
- 10- مستوى عدم الدقة: خطير جداً. اتساع فواصل الثقة.

6-10-1 آليّة العمل

عقار ريمديسيفير دواء مساعد مستجدّ مضاهٍ للأدونيرون، أحادي الفوسفوراميدات، يتم استقلابه إلى شكل ثلاثي الفوسفات النشط الذي يثبّط تخليق الحمض النووي الريبي الفيروسي. ولعقار ريمديسيفير نشاط مضاد لعديد الفيروسات بما فيها فيروس كورونا- سارس-2، سواء في المختبر أو في الجسم الحي. ويُستخدم عقار ريمديسيفير على نطاق واسع في كثير من البلدان، في ظل مبادئ توجيهية عديدة توصي باستخدامه مع مرضى الحالات الوخيمة أو الحرجة لعدوى كوفيد-19 (122)(123).

6-11 الكورتيكوستيرويدات الجهازية (نُشرت في 2 أيلول/سبتمبر 2020)

إطار معلوماتي

نُشرت التوصيات الخاصة بالكورتيكوستيرويدات لأول مرة ضمن مبادئ توجيهية قابلة للتعديل خاصة بالمنظمة بتاريخ 2 أيلول/سبتمبر 2020، وبعنوان توصيات سريعة في المجلة الطبية البريطانية بتاريخ 5 أيلول/سبتمبر 2020، بما يشمل روابط لتطبيق ماجيك. وقد جاء ذلك في أعقاب نشر التقرير الأولي لتجربة (RECOVERY)، التي نُشرت في وقت لاحق كورقة بحثية محكمة (14). ولم تُجر أي تغييرات بالنسبة للتوصية الخاصة بالكورتيكوستيرويدات في هذا الإصدار التاسع للمبادئ التوجيهية.

وعلى حين تبقى هذه التوصية دونما تغيير، فقد تم تحديث ملخص البينات الخاصة بالكورتيكوستيرويدات لدى المرضى المصابين بعدوى كوفيد-19 قبل الإصدار السادس من هذه المبادئ التوجيهية القابلة للتعديل. وتستند تقديرات مخاطر خط الأساس للوفيات الآن إلى تجربة SOLIDARITY السريرية للمنظمة (كما هو الحال بالنسبة للأدوية الأخرى الواردة في هذه المبادئ التوجيهية) (15) بدلاً من الدراسة الأترابية (ISARIC) الأولية (124) التي يحتمل أن تكون مبالغاً في تقدير مخاطر الوفيات الحالية على المستوى العالمي. وكان هذا التحديث ضرورياً أيضاً للاسترشاد به لتقدير مخاطر خط الأساس للوفيات في ملخص البينات الذي استُرشد به في وضع التوصية القوية الخاصة بمثبطات الإنترلوكين-6، بالإضافة إلى معيار الرعاية لمرضى الحالات الوخيمة أو الحرجة لعدوى كوفيد-19، حيث تُحقّق الكورتيكوستيرويدات انخفاضاً نسبياً في معدل الوفيات بمقدار 21٪.

لمرضى الحالات الوخيمة والحرجة لعدوى كوفيد-19

توصية قوية بالاستخدام

نوصي بالعلاج بالكورتيكوستيرويدات الجهازية (توصية قوية بالاستخدام).

معلومات عملية

المسار: يمكن أن تُعطى الكورتيكوستيرويدات الجهازية عن طريق الفم وبالحقن الوريدي وجدير بالذكر، أنه على الرغم من كون التوافر الحيوي لعقار ديكساميثازون مرتفعاً جداً (أي يتم تحقيق تركيزات مماثلة في البلازما بعد تناوله عن طريق الفم أو بالحقن الوريدي)، فقد لا يكون مرضى الحالات الحرجة قادرين على امتصاص أي مغذيات أو أدوية بسبب الإصابة باختلال وظيفي معوي. وقد ينظر الأخصائيون المعالجون، لذلك، في إمكانية إعطاء الكورتيكوستيرويدات الجهازية من خلال الحقن الوريدي بدلاً من إعطائها عن طريق الفم، إذا اشتبهوا في وجود اختلال وظيفي في الأمعاء.

المدة: على حين تلقى قسم أكبر من المرضى الكورتيكوستيرويدات في شكل ديكساميثازون 6 ملغم يومياً لمدة تصل إلى 10 أيام، فإن إجمالي مدة العلاج في الأنظمة العلاجية التي تم تقييمها في التجارب السريرية السبع تراوحت بين 5 أيام و14 يوماً، وتم إيقاف المعالجة بصفة عامة لدى خروج المريض من المستشفى (أي أن مدة العلاج يمكن أن تكون أقل من المدة المنصوص عليها في البروتوكولات).

الجرعة: قد تزيد جرعة مستحضر الديكساميثازون التي تُعطى مرة واحدة يومياً من امتثال المريض للعلاج. وتعادل جرعة الـ 6 ملغم من عقار الديكساميثازون (من حيث تأثير مركبات الغلووكورتيكويد) 150 ملغم من الهيدروكورتيزون (أي 50 ملغم كل 8 ساعات)، أو 40

ملغم من البريندينزون، أو 32 ملغم من الميثيلبريندينزون (8 ملغم كل 6 ساعات، أو 16 ملغم كل 12 ساعة).

المراقبة: سيكون من الحكمة مراقبة مستويات الغلوكوز لدى مرضى الحالات الوخيمة والحرجة لعدوى كوفيد-19، بصرف النظر عما إذا كان معروفاً أن المريض مصاب بالسكري.

التوقيت: جرت مناقشة لتوقيت العلاج من بداية ظهور الأعراض من قبل أعضاء الفريق. ورفع باحثو تجربة RECOVERY تقريراً لتحليل خاص بالمجموعة الفرعية، يشير إلى أن بدء العلاج بعد سبعة أيام أو أكثر من بداية ظهور الأعراض قد يكون أكثر فائدةً من الشروع في المعالجة خلال سبعة أيام من بداية ظهورها. غير أن تحليلاً مخصصاً لاحقاً للمجموعة الفرعية أُجري في إطار التحليل التلوي الاستباقي لم يدعم هذه الفرضية. وعلى حين اعتقد عدد من أعضاء الفريق أن تأجيل الكورتيكوستيرويدات الجهازية إلى ما بعد احتواء الجهاز المناعي للتكاثر الفيروسي قد يكون أمراً معقولاً، أشار كثيرون إلى أنه، من واقع الممارسة العملية، يكون من المستحيل غالباً التيقن من وقت بداية ظهور الأعراض، وأن علامات وخامة العدوى غالباً ما تظهر في وقت متأخر (أي تشير إلى علاقة خطية بين الوخامة والتوقيت). وخلص الفريق إلى أنه، في ضوء البيّنات، كان يُفضّل أن يقع الخطأ في جانب إعطاء الكورتيكوستيرويدات عند معالجة مرضى الحالات الوخيمة والحرجة لعدوى كوفيد-19 (حتى لو كان خلال سبعة أيام من بداية ظهور الأعراض)، وأن يقع الخطأ أيضاً في جانب عدم إعطاء هذه الأدوية عند معالجة مرضى الحالات غير الوخيمة من هذا المرض (حتى بعد مرور سبعة أيام من بداية ظهور الأعراض).

البيّنات الداعمة لاتخاذ القرار

الفوائد والأضرار

أثار أعضاء الفريق، الذين صوتوا لصالح إصدار توصية مشروطة، جدلاً بأن التجارب التي قيّمت الكورتيكوستيرويدات الجهازية لمعالجة عدوى كوفيد-19 قدمت معلومات محدودة فيما يتعلق بالتأثيرات الضارة المحتملة. وتمت، فيما بين اجتماعي الفريق، إضافة بيّنات غير مباشرة بشأن التأثيرات الضارة المحتملة للكورتيكوستيرويدات الجهازية من دراسات حول الإنتان، ومتلازمة الضائقة التنفسية الحادة، والالتهاب الرئوي المكتسب من المجتمع، وذلك إلى جدول ملخص الحاصلات (125/126). ورغم كونها ذات درجة منخفضة بشكل عام من حيث اليقين، فإن هذه البيانات كانت مطمئنة، وأشارت إلى عدم ارتباط الكورتيكوستيرويدات بزيادة مخاطر وقوع أحداث ضائرة، بما لا يتجاوز احتمال زيادة فرط سكر الدم (بيّنات ذات درجة يقين متوسطة؛ تقدير التأثير المطلق: 46 أكثر لكل 1000 مريض، بفاصل ثقة 95%: 23 أكثر إلى 72 أكثر)، وفرط صوديوم الدم (بيّنات ذات درجة يقين متوسطة؛ 26 أكثر لكل 1000 مريض، بفاصل ثقة 95%: 13 أكثر إلى 41 أكثر). وأشار أعضاء الفريق أيضاً إلى أنه نظراً للتأثير المتوقع للكورتيكوستيرويدات الجهازية على معدل الوفيات، فإن غالبية المرضى لن يرفضوا هذا التدخل، من أجل تجنب الأحداث الضائرة التي يُعتقد أنها أقل أهميةً بشكل ملحوظ لمعظم المرضى من الوفاة.

وعلى عكس المواد الجديدة المقترحة لمعالجة عدوى كوفيد-19، فإن الإخصائيين السريريين يتمتعون بخبرات واسعة في مجال الكورتيكوستيرويدات الجهازية، وقد تمت طمأننة الفريق على ذلك من واقع المرتسم العام لمأمونيتها. وعلاوةً على ذلك، كان الفريق على ثقة من أن الإخصائيين السريريين الذين يستخدمون هذه المبادئ التوجيهية سيكونون على دراية بالآثار الجانبية الإضافية المحتملة وموانع العلاج بالكورتيكوستيرويدات الجهازية، التي يمكن أن تتباين جغرافياً كدالة على النبيت الميكروبيولوجي المتوطن. وبالرغم من ذلك، فإن على الإخصائيين السريريين توخي الحذر في استخدام الكورتيكوستيرويدات لدى المرضى المصابين بالسكري، أو بنقص المناعة المزمن.

وفي النهاية، قدم الفريق توصيته على أساس درجة اليقين المتوسطة للبيانات الخاصة بانخفاض نسبته 8,7% في معدل الوفيات في غضون 28 يوماً بين مرضى الحالات الحرجة، وبنسبة 6,7% بين مرضى الحالات الوخيمة بعدوى كوفيد-19 الذين لم يكونوا في حالة حرجة، وذلك على التوالي. وقد تم، في الإصدار الخامس من هذه المبادئ التوجيهية القابلة للتعديل، تحديث تقديرات مخاطر خط الأساس بالنسبة للوفيات استناداً إلى تجربة SOLIDARITY السريرية للمنظمة، التي اعتُبر أنها تمثل أفضل مصدر من حيث المآل عبر جميع البلدان التي تواجه جائحة كوفيد-19. وقد أسفر ذلك عن خفض عام نسبته 3,3% في معدل الوفيات التي تقع في غضون 28 يوماً بالنسبة لمرضى الحالات الوخيمة والحرجة لعدوى كوفيد-19، ما يزال يقع في إطار البيّنات ذات درجة اليقين المتوسطة ويعتبر الفريق أنه يمثل فائدة واضحة للمرضى، دون أن يكون لذلك تأثير على التوصيات الأساسية.

التفضيلات والقيم

تبنّى الفريق منظوراً فردياً خاصاً بالمرضى من حيث القيم والتفضيلات، غير أنه، في ضوء العبء الذي تشكله الجائحة على نظم الرعاية الصحية في العالم، منح أيضاً قيمة عالية لتخصيص الموارد والعدالة. وتم اعتبار فوائد الكورتيكوستيرويدات، من حيث معدل الوفيات، أمراً حاسماً بالأهمية بالنسبة للمرضى، مع إمكانية وجود تباين متوقع ضئيل أو حتى منعدم فيما يتعلق بتفضيلهم لتلقي العلاج إذا كانوا مصابين باعتلال وخيم لعدوى كوفيد-19.

الموارد والاعتبارات الأخرى

الآثار المتعلقة بالموارد والجدوى والإنصاف وحقوق الإنسان

تبنّى الفريق في هذه المبادئ التوجيهية المنظور الفردي للمرضى، غير أنه منح أيضاً قيمة عالية لتخصيص الموارد. ويتم من منظور مثل هذا إيلاء الاهتمام لتكلفة الفرص البديلة المرتبطة بتوفير علاجات عدوى كوفيد-19 على نطاق واسع. وعلى عكس المعالجات المرشحة الأخرى لهذه العدوى، والتي تكون باهظة الثمن بصفة عامة، وغالباً ما تكون غير مرخصة، ويصعب الحصول عليها وتتطلب بنية أساسية طبية متقدمة، فإن الكورتيكوستيرويدات الجهازية منخفضة التكلفة، وسهلة الاستعمال، ومتاحة بسهولة في مختلف أنحاء العالم (127). ويأتي عقار ديكساميثازون وبريدنيزولون بين الأدوية الأكثر شيوعاً المدرجة في قوائم الأدوية الأساسية الوطنية؛ حيث إنهما مدرجان لدى 95% من البلدان. وقد أُدرج عقار ديكساميثازون من قِبَل المنظمة لأول مرة كواحد من الأدوية الأساسية في عام 1977، فيما أُدرج عقار بريدنيزولون بعد ذلك بعامين (128).

وعلى ذلك، فإن الكورتيكوستيرويدات الجهازية تأتي بين عدد قليل نسبياً من التدخلات الخاصة بمعالجة عدوى كوفيد-19، التي يُحتمل أن تحدّ من عدم الإنصاف وتحسّن من جوانب العدالة الصحية. وكان لهذه الاعتبارات تأثير على قوة هذه التوصية.

المقبولية

مع سهولة استعمال العلاج بالكورتيكوستيرويدات الجهازية، وقصر مدة دورة العلاج بها نسبياً، ومرتبها الحميد بصفة عامة من حيث المأمونية لمدة استخدام تتراوح بين 7 و10 أيام، حدّا ذلك بالفريق إلى الاستنتاج بارتفاع مستوى مقبولية هذا التدخل.

المبررات

أُنجزت هذه التوصية بعد التصويت عليها من حيث قوتها، لصالح استخدام الكورتيكوستيرويدات الجهازية. ومن بين الأعضاء المصوّتين الثلاثة والعشرين في الفريق، صوّت 19 (83%) لصالح صدور توصية قوية، في حين صوّت 4 (17%) لصالح صدور توصية مشروطة. وتُورد أدناه ملخصاً للأسباب التي أدت إلى تلك الأصوات الأربعة الحذرة، التي شارك فيها بعض أعضاء الفريق الذين صوّتوا لصالح التوصية القوية.

القابلية للتطبيق

أثار أعضاء الفريق الذين صوّتوا لصالح إصدار توصية مشروطة جدلاً بأن كثيراً من المرضى الذين يُحتمل أن يكونوا مؤهلين للمشاركة في تجربة RECOVERY قد استُبعدوا من المشاركة في تقييم الكورتيكوستيرويدات من قِبَل الأخصائيين السريريين المعالجين لهم، وأنه بدون وجود معلومات مفصلة عن خصائص المرضى المستبعدين، فإن هذا الأمر، بحسب رأيهم، يعيق إصدار توصية قوية. ورأى أعضاء آخرون في الفريق أن مثل هذه النسبة من المرضى المستبعدين كانت تمثل القاعدة وليس الاستثناء في التجارب الواقعية، وأنه على الرغم من عدم جمع معلومات مفصلة عن أسباب استبعاد المرضى، فإن الأسباب الرئيسية لرفض عرض المشاركة في التجربة كانت تتعلق، على الأرجح، بمخاوف ذات صلة بالسلامة جراء إيقاف الكورتيكوستيرويدات للمرضى ممن لديهم دواعٍ واضحة للاستطباب بهذه الأدوية (تم تأكيدها من خلال اتصالات شخصية من الباحث الرئيسي في هذه التجربة). وأشار أعضاء الفريق إلى وجود عدد من موانع الاستعمال المطلقة لدورة العلاج بالكورتيكوستيرويدات التي تعطى على مدى 7 - 10 أيام، وأن التوصيات معدة للفئات الاعتيادية من المرضى، وأن من المفهوم أنه حتى التوصية القوية لا ينبغي تطبيقها على المرضى الذين يكون استعمال التدخل ممنوعاً لهم وفقاً لما يقرره الأخصائي السريري المعالج لهم.

وفي النهاية، خلص الفريق إلى أن هذه التوصية تتطبق على مرضى الحالات الوخيمة والحرجة لعدوى كوفيد-19، بصرف النظر عن وضع الإدخال للمستشفى. ويتمثل الافتراض الأساسي في أن هؤلاء المرضى سيعالجون في مستشفيات وسيلقون دعماً تنفسياً في صورة أكسجين؛ وتهوية ميكانيكية غير باضعة أو باضعة إذا كانت هذه الخيارات متاحة. واتباعاً للإرشادات المعنية بنهج تصنيف التوصيات وقياسها وتطويرها وتقييمها، فيما يختص بإعداد التوصيات القوية، استنتج الفريق أن جميع المرضى المصابين بعدوى وخيمة لكوفيد-19 الذين لديهم اطلاع تام، أو الغالبية العظمى منهم، سيختارون استعمال الكورتيكوستيرويدات الجهازية. ومن المفهوم أنه حتى في سياق التوصية القوية، قد يكون التدخل ممنوعاً استعماله لمرضى معينين. وبالنسبة لمنع الاستعمال المطلق لدورة العلاج بالكورتيكوستيرويدات الجهازية لمدة 7 - 10 أيام، فإنه أمر نادر الحدوث. وبالنظر إلى موانع الاستعمال المحتملة، فإنه يتعين على الأخصائيين السريريين أن يقرروا ما إذا كانوا يسوّغون حرمان مريض ما من علاج يمكن أن يكون منقذاً لحياته.

وعلى الجانب الآخر، فإن قابلية تطبيق التوصية تعد أقل وضوحاً بالنسبة للفئات السكانية الممتلئة تمثيلاً ناقصاً في التجارب محل الدراسة، كالأطفال، ومرضى السل، وكذلك المرضى منقوصي المناعة. ورغم ذلك، فسيكون على الأخصائيين السريريين النظر بعين الاعتبار إلى خطر حرمان هؤلاء المرضى من علاج يُحتمل أن يكون منقذاً لحياتهم. وعلى العكس من ذلك، خلص الفريق إلى أن التوصية ينبغي حتماً أن تتطبق على بعض المرضى الذين لم يُدرجوا في التجارب، كمرضى الحالات الوخيمة والحرجة لعدوى كوفيد-19، الذين لم يمكن إدخالهم للمستشفيات أو تلقيهم الأكسجين بسبب قيود الموارد.

ولا تنطبق التوصية على الاستخدامات التالية للكورتيكوستيرويدات: الإعطاء عن طريق الجلد أو الاستنشاق، أو الجرعات العالية أو أنظمة العلاج الطويلة الأمد، أو الوقاية.

سؤال ذو صبغة سريرية/نتائج تأثير الأدوية على المرضى

فئة المرضى: مرضى مصابون بعدوى وخيمة أو حرجة بكوفيد-19 (تقديرات مخاطر خط الأساس للوفيات، بعد التحديث)

التدخل: استخدام الكورتيكوستيرويدات الجهازية

أساس المقارنة: الرعاية المعيارية

ملخص

ملخص البيانات

أطلقت هذه المبادئ التوجيهية في 22 حزيران/يونيو 2020، نتيجة لنشر التقرير الأولي لتجربة RECOVERY، التي نُشرت في وقت لاحق كورقة بحثية محكمة (14). والكورتيكوستيرويدات مدرجة في قائمة المنظمة النموذجية للأدوية الأساسية، وهي متوفرة ومتاحة بسهولة في مختلف أنحاء العالم وبتكلفة زهيدة، وهي تحظى باهتمام كبير لدى جميع مجموعات أصحاب المصلحة. وقد استرشد فريق إعداد المبادئ التوجيهية بتحليلين تلوين جُمعت من خلالهما بيانات من ثماني تجارب مُعشّاة (7184 مشاركاً) ممن يعالجون من عدوى كوفيد-19 بالكورتيكوستيرويدات الجهازية (1/129). كما استرشد في مناقشات الفريق، بتحليلين تلوين آخرين، كانا قد نُشرا بالفعل، وجمعا بيانات حول مأمونية الكورتيكوستيرويدات الجهازية لدى فئات متميزة من المرضى، لكنها وثيقة الصلة.

يوضح ملخص جدول الحصائل وفقاً لنهج تصنيف التوصيات وقياسها وتطويرها وتقييمها (GRADE) التأثيرات النسبية والمطلقة للكورتيكوستيرويدات الجهازية مقارنةً بالرعاية المعتادة، من حيث النتائج محل الاهتمام لمرضى الحالات الوخيمة والحرجة لعدوى كوفيد-19، مع تحديد تصنيفات درجة اليقين. ونقدم فيما يلي أدناه مزيداً من التفاصيل حول التجارب والتحليل التلوي، علاوةً على تحليل المجموعات الفرعية الذي استرشدت به التوصية. انظر القسم 7 للاطلاع على مصادر تقديرات مخاطر خط الأساس التي يُسترشد بها في تحديد التقديرات المطلقة لتأثير الدواء.

وفي 17 تموز/يوليو 2020، راجع الفريق بيانات مستمدة من ثماني تجارب مُعشّاة مُصنّبة بالشواهد (7184 مريضاً) لتقييم الكورتيكوستيرويدات الجهازية مقابل الرعاية المعتادة لمعالجة عدوى كوفيد-19. وجرى في تجربة RECOVERY، وهي أكبر التجارب السبع، والتي كانت بيانات الوفيات فيها متاحة بحسب المجموعات الفرعية (حالات إصابة وخيمة وغير وخيمة)، تقييم تأثيرات عقار ديكساميثازون 6 ملغم، المعطى مرة واحدة يومياً (عن طريق الفم أو بالحقن الوريدي) حتى 10 أيام لـ 6425 مريضاً بالمستشفيات في المملكة المتحدة (2104 اختيروا عشوائياً لتلقي عقار ديكساميثازون، و4321 اختيروا عشوائياً لتلقي الرعاية المعتادة) (14). وكان 16% من المرضى، وقت التوزيع العشوائي، يتلقون تهوية ميكانيكية باضعة، أو إبدال الأكسجين عبر غشاء من خارج الجسم؛ فيما كان 60% يتلقون الأكسجين فقط (مع تهوية ميكانيكية غير باضعة أو بدونها)؛ ولم يكن 24% من هؤلاء المرضى يتلقون أيّاً منها.

وتضمّنت البيانات المستمدة من سبع تجارب أخرى أصغر حجماً 63 مريضاً في حالات غير حرجة، وحوالي 700 مريض من ذوي الحالات الحرجة (تعريف الحالات الحرجة تباينت عبر الدراسات). وبالنسبة للفئة الأخيرة، فقد كان يجري إدراج المرضى حتى 9 حزيران/يونيو 2020، وكان نحو أربعة أخصائهم خاضعين للتهوية الميكانيكية الباضعة؛ واختير حوالي النصف منهم اختياراً عشوائياً لتلقّي العلاج بالكورتيكوستيرويدات، كما اختير النصف الآخر عشوائياً أيضاً لتلقّي العلاج بغير الكورتيكوستيرويدات. وتضمّنت أنظمة العلاج بالكورتيكوستيرويدات عقار ميثيلبريدنيزولون 40 ملغم كل 12 ساعة لمدة 3 أيام، ثم 20 ملغم كل 12 ساعة لمدة 3 أيام أخرى (GLUCOCOVID) (130)؛ وديكساميثازون 20 ملغم يومياً لمدة 5 أيام، ثم 10 ملغم يومياً لمدة 5 أيام أخرى (تجربتان، DEXA-COVID19, CoDEX) (131)/(132)؛ وهيدروكورتيزون 200 ملغم يومياً لمدة 4 إلى 7 أيام، ثم 100 ملغم يومياً لمدة يومين إلى 4 أيام، ثم 50 ملغم يومياً لمدة يومين إلى 3 أيام (تجربة واحدة، CAPE-COVID) (133)؛ وهيدروكورتيزون 200 ملغم يومياً لمدة 7 أيام (تجربة واحدة، REMAP- CAP) (16)؛ وميثيلبريدنيزولون 40 ملغم كل 12 ساعة لمدة 5 أيام (تجربة واحدة، Steroids-SARI) (134).

وأجري سبع من هذه التجارب في فرادى البلدان (البرازيل، والصين، والدانمرك، وفرنسا، وإسبانيا)، فيما كانت تجربة REMAP- CAP عبارة عن دراسة دولية (استقطبت مشاركين من 14 بلداً أوروبياً، ومن أستراليا، وكندا، ونيوزيلندا، والمملكة العربية السعودية، والمملكة المتحدة). وأبلغت جميع التجارب عن الوفيات في غضون 28 يوماً بعد الاختيار العشوائي، باستثناء تجربة واحدة أبلغ فيها عن الوفيات عند 21 يوماً، وأخرى عند 30 يوماً. وبسبب عدم التبليغ عن بيانات الوفيات من تجربة واحدة (GLUCOCOVID، العدد = 63) بحسب المجموعة الفرعية، فقد راجع الفريق فقط البيانات المتعلقة بالنتيجة الخاصة بالتهوية الميكانيكية من واقع هذه التجربة (130). وتم إدراج تجربة إضافية، اختير فيها مرضى بالمستشفيات لديهم عدوى مُشتبه فيها بفيروس كورونا -سارس- 2، اختياراً عشوائياً، ونُشرت في 12 آب/أغسطس 2020 (MetCOVID) (135)، وذلك كدراسة تكميلية في منشور التحليل التلوي الاستباقي، حيث كان قد تم تسجيلها بعد إجراء عمليات البحث في سجلات التجارب. وأظهرت الدراسة التكميلية أن الإدراج لن يغير من النتائج، بخلاف الحد من التناقض.

تحليلات المجموعات الفرعية

على حين أُجري، في جميع التجارب الأخرى، تقييم الكورتيكوستيرويدات الجهازية لدى مرضى الحالات الحرجة حصراً، فإن تجربة RECOVERY أدرجت المرضى الداخليين المصابين بعدوى كوفيد-19 بشكل عام. واعتبر الفريق أن نتائج تحليل المجموعة الفرعية للتجربة تشير إلى أن التأثيرات النسبية للكورتيكوستيرويدات الجهازية تفاوتت، كدالة لمستوى الدعم التنفسي الذي تلقاه المرضى عند الاختيار العشوائي. واستناداً إلى المعايير المحكّمة لتأثيرات المجموعات الفرعية الموثوقة (84)، قرر الفريق أن تأثير المجموعة الفرعية كان موثقاً بما يكفي ليُجيز إعداد توصيات منفصلة بالنسبة لحالات الإصابة الوخيمة وغير الوخيمة بعدوى كوفيد-19.

غير أنه، وإقراراً لحقيقة أن فرص الحصول على الرعاية الصحية قد تتفاوتت تفاوتاً كبيراً بمرور الوقت أثناء وقوع الجائحة، وتفاوتت كذلك فيما بين البلدان المختلفة، فقد اتخذ الفريق قراراً ضد تحديد فئات المرضى الذين تنطبق عليهم التوصيات على أساس حصولهم على التدخلات الصحية (أي الإدخال للمستشفى وتلقّي الدعم التنفسي). وبالتالي، فقد قرر الفريق تعديل التأثير في هذه التجربة بحيث يرتبط بدرجة وخامة العدوى.

وأقر الفريق أيضاً بوجود تعاريف متباينة لدرجة وخامة العدوى، واستخدام تدخلات الدعم التنفسي. وقد عرّفت الإرشادات السريرية للمنظمة الخاصة بعدوى كوفيد-19، التي نُشرت في 27 أيار / مايو 2020 (الإصدار الثالث)، مستويات وخامة عدوى كوفيد-19 من خلال مؤشرات سريرية، إلا أنها عدّلت عتبة التشبع الأكسجيني للدم من 94% إلى 90%، بغرض التوافق مع إرشادات سابقة للمنظمة في هذا الصدد (6). انظر القسم 5 للاطلاع على معايير مستويات وخامة العدوى التي حددتها المنظمة، وعلى مخطط بياني معلوماتي عن فئات وخامة المرض الثلاث التي تنطبق عليها التوصيات في الممارسة العملية.

الإطار الزمني للنتيجة	نتائج الدراسة والقياسات	أساس المقارنة الرعاية المعيارية	التدخل مركبات الستيرويد	درجة اليقين في البيّنات (جودة البيّنات)	ملخص لغوي مبسط
الوفيات في غضون 28 يوماً	اختطار نسبي 0,79 (ف.ث. 95% 0,7 - 0,9)	160 لكل 1000	126 لكل 1000	متوسطة	قد تحدّ الكورتيكوستيرويدات الجهازية من خطر الوفاة خلال 28 يوماً لدى مرضى الحالات الحرجة لعدوى كوفيد-19.
الحاجة إلى تهوية ميكانيكية باضعة على مدى 28 يوماً	اختطار نسبي 0,74 (ف.ث. 95% 0,59 - 0,93)	116 لكل 1000	86 لكل 1000	متوسطة	قد تحدّ الكورتيكوستيرويدات الجهازية من الحاجة إلى التهوية الميكانيكية.
نزف هضمي	اختطار نسبي 1,06 (ف.ث. 95% 0,85 - 1,33)	48 لكل 1000	51 لكل 1000	منخفضة	قد لا تزيد الكورتيكوستيرويدات من مخاطر حدوث نزف هضمي.
عدوى فائقة	اختطار نسبي 1,01 (ف.ث. 95% 0,9 - 1,13)	186 لكل 1000	188 لكل 1000	منخفضة	قد لا تزيد الكورتيكوستيرويدات من مخاطر الإصابة بالعدوى الفائقة.

الإطار الزمني للنتيجة	نتائج الدراسة والقياسات	أساس المقارنة الرعاية المعيارية	التدخل مركبات الستيرويد	درجة اليقين في البيانات (جودة البيانات)	ملخص لغوي مبسط
فرط سكر الدم	اختطار نسبي 1,16 (ف. ث. 95% - 1,08) (1,25) استناداً إلى بيانات مستمدة من 8938 مشاركاً في 24 دراسة.	286 لكل 1000 الفرق: 46 أكثر لكل 1000 (ف. ث. 95% 23 أكثر - 72 أكثر)	332 لكل 1000	متوسطة	قد تزيد الكورتيكوستيرويدات من مخاطر الإصابة بفرط سكر الدم.
فرط صوديوم الدم	اختطار نسبي 1,64 (ف. ث. 95% - 1,32) (2,03) استناداً إلى بيانات مستمدة من 5015 مشاركاً في 6 دراسات.	40 لكل 1000 الفرق: 26 أكثر لكل 1000 (ف. ث. 95% 1 أكثر - 41 أكثر)	66 لكل 1000	متوسطة	قد تزيد الكورتيكوستيرويدات من مخاطر الإصابة بفرط صوديوم الدم.
ضعف عضلي عصبي	اختطار نسبي 1,09 (ف. ث. 95% - 0,86) (1,39) استناداً إلى بيانات مستمدة من 6358 مشاركاً في 8 دراسات.	69 لكل 1000 الفرق: 6 أكثر لكل 1000 (ف. ث. 95% أقل - 27 أكثر)	75 لكل 1000	منخفضة	قد لا تزيد الكورتيكوستيرويدات من مخاطر الإصابة بالضعف العضلي العصبي.
تأثيرات نفسية عصبية	اختطار نسبي 0,81 (ف. ث. 95% - 0,41) (1,63) استناداً إلى بيانات مستمدة من 1813 مشاركاً في 7 دراسات.	35 لكل 1000 الفرق: 7 أقل لكل 1000 (ف. ث. 95% 21 أقل - 22 أكثر)	28 لكل 1000	منخفضة	قد لا تزيد الكورتيكوستيرويدات من مخاطر حدوث تأثيرات نفسية عصبية.
مدة الإدخال للمستشفى	تقاس بواسطة: الأيام الأقل أفضل استناداً إلى بيانات مستمدة من 6425 مشاركاً في دراسة واحدة.	13 يوماً	12 يوماً	منخفضة	قد تؤدي مركبات الستيرويد إلى حدوث انخفاض مهم في مدة الإدخال للمستشفيات.

- 1- مراجعة منهجية [1]. خط الأساس/عناصر المقارنة. دراسة أولية [17]. جرى تحديث تقديرات مخاطر خط الأساس بالنسبة للوفيات في أيار/مايو 2021: ويتم الآن من واقع تجربة SOLIDARITY السريرية للمنظمة (حيث تُعتبر أفضل مصدر) في ظل نسبة 14.6% للوفيات في غضون 28 يوماً بين مرضى الحالات الوخيمة والحرجة. وجرت تسوية هذا التقدير بنسبة 50% لمن يتلقون العلاج بالكورتيكوستيرويدات كمعيار للرعاية في هذه التجربة.
- 2- مخاطر التحيز: جسيمة. غياب التعمية.
- 3- مخاطر التحيز: جسيمة. غياب التعمية.
- 4- مستوى عدم المباشرة: خطير. مستوى عدم الدقة: خطير.
- 5- مستوى عدم المباشرة: خطير. مستوى عدم الدقة: خطير.
- 6- مستوى عدم المباشرة: خطير.
- 7- مستوى عدم المباشرة: خطير.
- 8- مستوى عدم المباشرة: خطير. مستوى عدم الدقة: خطير.
- 9- مستوى عدم المباشرة: خطير. مستوى عدم الدقة: خطير.
- 10- مخاطر التحيز: جسيمة. غياب التعمية. مستوى عدم الدقة: خطير. فاصل الثقة لا يشتمل على فوائد.

لمرضى الحالات غير الوخيمة لعدوى كوفيد-19

توصية مشروطة مضادة

نوصي بعدم استخدام الكورتيكوستيرويدات (توصية مشروطة ضد الاستخدام)

معلومات عملية

في ظل التوصية المشروطة المضادة لاستخدام الكورتيكوستيرويدات للمرضى المصابين بحالات غير وخيمة لعدوى كوفيد-19، فإن المعلومات العملية التالية تنطبق في المواقف التي تكون فيها مثل هذه المعالجة محل اعتبار:

المسار: يمكن أن تُعطى الكورتيكوستيرويدات الجهازية عن طريق الفم وبالحقن الوريدي. وجدير بالذكر أنه، على الرغم من كون التوافر الحيوي لعقار ديكساميثازون مرتفعاً جداً (أي يتم تحقيق تركيزات مماثلة في البلازما بعد تناوله عن طريق الفم أو بالحقن الوريدي)، قد لا يكون مرضى الحالات الحرجة قادرين على امتصاص أي مغذيات أو أدوية بسبب الإصابة باختلال وظيفي معوي. وقد ينظر الإخصائيون المعالجون لذلك في إمكانية إعطاء الكورتيكوستيرويدات الجهازية من خلال الحقن الوريدي بدلاً من إعطائها عن طريق الفم، إذا اشتبهوا في وجود اختلال وظيفي في الأمعاء.

المدة: على حين تلقى قسم أكبر من المرضى الكورتيكوستيرويدات في شكل ديكساميثازون 6 ملغم يومياً لمدة تصل إلى 10 أيام، فإن إجمالي مدة العلاج في الأنظمة العلاجية التي تم تقييمها في التجارب السريرية السبع تراوحت بين 5 أيام و14 يوماً، وتم إيقاف المعالجة بصفة عامة لدى خروج المريض من المستشفى (أي أن مدة العلاج يمكن أن تكون أقل من المدة المنصوص عليها في البروتوكولات).

الجرعة: قد تُزيد جرعة مستحضر الديكساميثازون التي تُعطى مرة واحدة يومياً من امتثال المريض للعلاج. وتُعادِل جرعة الـ 6 ملغم من عقار الديكساميثازون (من حيث تأثير مركبات الغلو كورتيكويد) 150 ملغم من الهيدروكورتيزون (أي 50 ملغم كل 8 ساعات)، أو 40 ملغم من البريدنيزون، أو 32 ملغم من الميثيلبريدنيزولون (أي 8 ملغم كل 6 ساعات، أو 16 ملغم كل 12 ساعة). وقد يكون من الحكمة مراقبة مستويات الغلو كوز لدى مرضى الحالات الوخيمة والحرجة لعدوى كوفيد-19، بصرف النظر عما إذا كان معروفاً أن المريض مصاب بالسكري.

التوقيت: جرت مناقشة لتوقيت العلاج من بداية ظهور الأعراض من قِبَل أعضاء الفريق. ورفع باحثو تجربة RECOVERY تقريراً لتحليل خاص بالمجموعة الفرعية، يشير إلى أن بدء العلاج بعد سبعة أيام أو أكثر من بداية ظهور الأعراض قد يكون أكثر فائدةً من الشروع في المعالجة خلال سبعة أيام من بداية العلاج. غير أن تحليلاً مخصصاً لاحقاً للمجموعة الفرعية، أُجري في إطار التحليل التلوي الاستباقي، لم يدعم هذه الفرضية. وعلى حين اعتقد عدد من أعضاء الفريق أن تأجيل الكورتيكوستيرويدات الجهازية إلى ما بعد احتواء الجهاز المناعي للتكاثر الفيروسي قد يكون أمراً معقولاً، أشار كثيرون إلى أنه من واقع الممارسة العملية، يكون من المستحيل غالباً التيقن من وقت بداية ظهور الأعراض، وأن علامات وخامة العدوى كثيراً ما تظهر في وقت متأخر (أي تشير إلى علاقة خطية بين الوخامة والتوقيت). وخلص الفريق إلى أنه، في ضوء البيّنات، كان يُفضّل أن يقع الخطأ في جانب إعطاء الكورتيكوستيرويدات عند معالجة مرضى الحالات الوخيمة أو الحرجة لعدوى كوفيد-19 (حتى لو كان خلال سبعة أيام من بداية ظهور الأعراض)، وأن يقع الخطأ أيضاً في جانب عدم إعطاء الكورتيكوستيرويدات عند معالجة مرضى الحالات غير الوخيمة من هذا المرض (حتى بعد مرور سبعة أيام من بداية ظهور الأعراض).

وينبغي النظر بعين الاعتبار لحالات العدوى المتوطنة الأخرى التي قد تتفاقم بفعل استخدام الكورتيكوستيرويدات. وعلى سبيل المثال، ينبغي مراعاة إجراء التشخيص أو العلاج التجريبي لحالات العدوى المفترضة بالاسطوانية البرازية المرتبطة بالعلاج بالكورتيكوستيرويدات، وذلك في المناطق الموطونة إذا كان العلاج بمركبات الستيرويد قيد الاستخدام.

البيّنات الداعمة لاتخاذ القرار

الفوائد والأضرار

تقدّم الفريق بتوصيته على أساس انخفاض درجة اليقين في البيّنات بما يشير إلى زيادة محتملة مقدارها 3,9% في الوفيات في غضون 28 يوماً بين مرضى كوفيد-19 ممن ليست إصابتهم وخيمة. وقد تم خفض درجة اليقين لهذه المجموعة الفرعية تحديداً بسبب المستوى الخطير لعدم الدقة (أي أنّ البيّنات لا تتيح استبعاد انخفاض معدل الوفيات)، وكذلك بسبب مخاطر التحيز الناجمة عن غياب التعمية. وينقديه توصية مشروطة ضد الاستخدام العشوائي للكورتيكوستيرويدات الجهازية، فإن الفريق استنتج أن غالبية المرضى المطلّعين اطلعاً تاماً، ممن لا يعانون من عدوى وخيمة قد لا يرغبون في تلقّي الكورتيكوستيرويدات الجهازية، لكن قد يرغب الكثيرون منهم في النظر في الأخذ بهذا التدخّل من خلال المشاركة في اتخاذ القرار مع طبيبيهم المعالج (136)(6).

ملاحظة: توصي منظمة الصحة العالمية بعلاج الحوامل المعرضات لمخاطر الولادة المبكرة بالكورتيكوستيرويدات أثناء فترة الحمل، وذلك اعتباراً من الأسبوع الرابع والعشرين وحتى الأسبوع الرابع والثلاثين من الحمل، عندما لا تكون هناك بينات سريرية على وجود عدوى أمومية، وتتوفر رعاية مناسبة أثناء الولادة ولحديثي الولادة. غير أنه، في الحالات التي تكون فيها المرأة مصابة بعدوى خفيفة أو متوسطة بكوفيد-19، فإن الفوائد السريرية للكورتيكوستيرويدات قبل الولادة قد تفوق مخاطر الضرر المحتمل للأم. وفي هذه الحالة، ينبغي أن تتناقش مع المرأة الموازنة بين الفوائد والأضرار بالنسبة للمرأة والوليد المبتسر لضمان اتخاذ قرار مستنير، حيث قد يتباين هذا التقييم بحسب حالة المرأة من الناحية السريرية، ورغباتها وكذلك رغبات أسرتها، وموارد الرعاية الصحية المتاحة.

درجة اليقين في البيانات

انظر قسم الفوائد والأضرار.

التفضيلات والقيم

كان الاختلاف المحتمل في قيم المرضى وتفضيلاتهم هو الدافع وراء إصدار هذه التوصية الضعيفة أو المشروطة. وقضى الفريق بأن غالبية الأفراد ممن لديهم عدوى غير وخيمة قد يرفضون تلقياً الكورتيكوستيرويدات الجهازية. غير أن الكثيرين قد يرغبون فيها بعد أن يتشاركوا مع طبيبيهم المعالج في اتخاذ القرار حول ذلك.

الموارد والاعتبارات الأخرى

الآثار المترتبة على الموارد والجدوى والإنصاف وحقوق الإنسان

رأى الفريق أيضاً أنه، لكي يمكن المساعدة في ضمان حصول مرضى الحالات الوخيمة والدرجة من عدوى كوفيد-19 على الكورتيكوستيرويدات الجهازية، من المعقول تجنب إعطاء هذا التدخل للمرضى الذين لا يبدو، في ظل البيانات الحالية، أنهم سيجنون أي فائدة منه.

المبررات

تم إنجاز هذه التوصية بإجماع الآراء.

القابلية للتطبيق

تنطبق هذه التوصية على المرضى من غير المصابين بعدوى وخيمة، بصرف النظر عن وضعهم فيما يتعلق بالإدخال للمستشفى. وقد لاحظ الفريق أن المرضى غير المصابين بعدوى وخيمة لكوفيد-19 لن يكونوا عادةً محتاجين إلى الرعاية الخاصة بالحالات الحادة في المستشفيات أو إلى دعم تنفسي، لكن قد يتم، في بعض الولايات القضائية، إدخال هؤلاء المرضى إلى المستشفيات لأعراض العزل فقط. وينبغي في هذه الحالة عدم معالجتهم بالكورتيكوستيرويدات الجهازية. وخلص الفريق إلى أنه ينبغي عدم إيقاف الكورتيكوستيرويدات الجهازية لمرضى حالات

العدوى غير الوخيمة بكوفيد-19 الذين يعالجون أصلاً بالكورتيكوستيرويدات الجهازية لأسباب أخرى (على سبيل المثال، لا ينبغي للمرضى المصابين بمرض رئوي انسدادى مزمن، أو بأمراض مناعة ذاتية مزمنة أخرى، إيقاف دورة العلاج بالكورتيكوستيرويدات الجهازية الفموية). فإذا ساءت الحالة السريرية لمرضى العدوى غير الوخيمة بكوفيد-19، (أي ازداد معدل التنفس، أو ظهرت علامات لضائقة تنفسية أو نقص تأكسج الدم)، فينبغي عندئذٍ أن يتلقوا الكورتيكوستيرويدات الجهازية (انظر التوصية الخاصة بحالات العدوى الوخيمة والحرارة بكوفيد-19).

سؤال ذو صبغة سريرية/نتائج تأثير الأدوية على المرضى

فئة المرضى: مرضى مصابون بعدوى غير وخيمة بكوفيد-19

التدخل: استخدام الكورتيكوستيرويدات الجهازية

عنصر المقارنة: الرعاية المعيارية

ملخص

ملخص البيانات

يُرجى مراجعة ملخص البيانات أعلاه (الوارد تحت التوصية الخاصة بمرضى الحالات الوخيمة والحرارة لعدوى كوفيد-19) للاطلاع على مزيد من المعلومات حول التجارب الثماني المعشاة المضبوطة بالشواهد، التي جُمعت في مراجعتين منهجيتين إلى جانب تحليل تلوي. يقدم الملخص أيضاً معلومات حول مراجعات منهجية إضافية استُخدمت كي يُسترشد بها في الحصائل والنتائج المتعلقة بالأمنية في تحليلات المجموعات الفرعية، والتي أسفرت عن توصيات منفصلة لمرضى الحالات غير الوخيمة لعدوى كوفيد-19، ولأولئك المصابين بحالات وخيمة وحرارة. يوضح ملخص جدول الحصائل وفقاً لنهج تصنيف التوصيات وقياسها وتطويرها وتقييمها (GRADE) التأثيرات النسبية والمطلقة للكورتيكوستيرويدات الجهازية مقارنةً بالرعاية المعتادة، من حيث النتائج محل الاهتمام لمرضى الحالات غير الوخيمة لعدوى كوفيد-19، مع تحديد تصنيفات درجة اليقين.

الإطار الزمني للنتيجة	نتائج الدراسة والقياسات	أساس المقارنة الرعاية المعيارية	التدخل مركبات الستيرويد	درجة اليقين في البيانات (جودة البيانات)	ملخص لغوي مبسط
الوفيات في غضون 28 يوماً	اختطار نسبي 1,22 (ف. ث. 95% 0,93 -)	23 لكل 1000	28 لكل 1000	منخفضة	قد تُزيد الكورتيكوستيرويدات الجهازية من مخاطر الوفيات في غضون 28 يوماً لدى مرضى الحالات غير الوخيمة لعدوى كوفيد-19 .
	1,61) استناداً إلى بيانات مستمدة من 1535 مشاركاً في دراسة واحدة. ¹ متابعة لمدة 28 يوماً.	الفرق: 5 أكثر لكل 1000 (ف. ث. 95% 2 أقل - 14 أكثر)		بسبب مخاطر التحيز الجسمية والخطير من عدم الدقة ²	

الإطار الزمني للنتيجة	نتائج الدراسة والقياسات	أساس المقارنة الرعاية المعيارية	التدخل مركبات الستيرويد	درجة اليقين في البيانات (جودة البيانات)	ملخص لفوي مبسط
الحاجة إلى تهوية ميكانيكية باضعة على مدى 28 يوماً	اختطار نسبي 0,74 (ف. ث. 95% - 0,59)	116 لكل 1000	86 لكل 1000	متوسطة	قد تحد الكورتيكوستيرويدات الجهازية من الحاجة إلى تهوية ميكانيكية.
	استناداً إلى بيانات مستمدة من 5481 مشاركاً في دراستين. متابعة لمدة 28 يوماً.	الفرق: 30 أقل لكل 1000 (ف. ث. 95% أقل 8 - أقل)		بسبب مخاطر التحيز الجسيمة ³	
نزف هضمي	اختطار نسبي 1,06 (ف. ث. 95% - 0,85)	48 لكل 1000	51 لكل 1000	منخفضة	قد لا تزيد الكورتيكوستيرويدات من مخاطر حدوث نزف هضمي.
	استناداً إلى بيانات مستمدة من 5403 مشاركين في 30 دراسة. ⁴	الفرق: 3 أكثر لكل 1000 (ف. ث. 95% أقل 7 أقل - 16 أكثر)		بسبب المستوى الخطير من عدم المباشرة وعدم الدقة ⁵	
عدوى فائقة	اختطار نسبي 1,01 (ف. ث. 95% - 0,9)	186 لكل 1000	188 لكل 1000	منخفضة	قد لا تزيد الكورتيكوستيرويدات من مخاطر الإصابة بالعدوى الفائقة.
	استناداً إلى بيانات مستمدة من 6027 مشاركاً في 32 دراسة.	الفرق: 2 أكثر لكل 1000 (ف. ث. 95% أقل 19 - أكثر 24)		بسبب المستوى الخطير من عدم المباشرة وعدم الدقة ⁶	
فرط سكر الدم	اختطار نسبي 1,16 (ف. ث. 95% - 1,08)	286 لكل 1000	332 لكل 1000	متوسطة	قد تزيد الكورتيكوستيرويدات من مخاطر الإصابة بفرط سكر الدم.
	استناداً إلى بيانات مستمدة من 8938 مشاركاً في 24 دراسة.	الفرق: 46 أكثر لكل 1000 (ف. ث. 95% أكثر 23 - أكثر 72)		بسبب المستوى الخطير لعدم المباشرة ⁷	
فرط صوديوم الدم	اختطار نسبي 1,64 (ف. ث. 95% - 1,32)	40 لكل 1000	66 لكل 1000	متوسطة	قد تزيد الكورتيكوستيرويدات من مخاطر الإصابة بفرط صوديوم الدم.
	استناداً إلى بيانات مستمدة من 5015 مشاركاً في 6 دراسات.	الفرق: 26 أكثر لكل 1000 (ف. ث. 95% أكثر 13 - أكثر 41)		بسبب المستوى الخطير من عدم المباشرة ⁸	

الإطار الزمني للنتيجة	نتائج الدراسة والقياسات	أساس المقارنة الرعاية المعيارية	التدخل مركبات الستيرويد	درجة اليقين في البيانات (جودة البيانات)	ملخص لفوي مبسط
ضعف عضلي عصبي	اختطار نسبي 1,09 (ف. ث. 95% - 0,86) الفرق: 6 أكثر لكل 1000 (ف. ث. 95% أقل - 27 أكثر) استناداً إلى بيانات مستمدة من 6358 مشاركاً في 8 دراسات.	69 لكل 1000	75 لكل 1000	منخفضة ⁹	قد لا تزيد الكورتيكوستيرويدات من خطر الإصابة بضعف عضلي عصبي.
تأثيرات نفسية عصبية	اختطار نسبي 0,81 (ف. ث. 95% - 0,41) الفرق: 7 أقل لكل 1000 (ف. ث. 95% أقل - 22 أكثر) استناداً إلى بيانات مستمدة من 1813 مشاركاً في 7 دراسات.	35 لكل 1000	28 لكل 1000	منخفضة ¹⁰	قد لا تزيد الكورتيكوستيرويدات من خطر حدوث تأثيرات نفسية عصبية.
مدة الإدخال للمستشفى	تقاس بواسطة: الأيام الأقل أفضل استناداً إلى بيانات مستمدة من: 6425 مشاركاً في دراسة واحدة. مُعْتَمَدَةٌ (مُضَبَّطَةٌ بالشواهد)	13 يوماً	12 يوماً	منخفضة ¹¹	قد تؤدي مركبات الستيرويد إلى حدوث انخفاض مهم في مدة الإدخال للمستشفى.

- 1- مراجعة منهجية [1]. خط الأساس/عنصر المقارنة: دراسة أولية [17]. استمددنا مخاطر خط الأساس بالنسبة للوفيات والتهوية الميكانيكية من ذراع دراسة الحالات المضطّبة بالشواهد لتجربة SOLIDARITY السريرية للمنظمة.
- 2- مخاطر التحيز: جسيمة. غياب التعمية. مستوى عدم الدقة: خطير.
- 3- مخاطر التحيز: جسيمة. غياب التعمية.
- 4- مراجعة منهجية. خط الأساس/عنصر المقارنة: ذراع شواهد مرجعي يُستخدم لأغراض خاصة بالتدخل. المراجع الداعمة: [3].
- 5- مستوى عدم المباشرة: خطير. مستوى عدم الدقة: خطير.
- 6- مستوى عدم المباشرة: خطير. مستوى عدم الدقة: خطير.
- 7- مستوى عدم المباشرة: خطير.
- 8- مستوى عدم المباشرة: خطير.
- 9- مستوى عدم المباشرة: خطير. مستوى عدم الدقة: خطير.
- 10- مستوى عدم المباشرة: خطير. مستوى عدم الدقة: خطير.
- 11- مخاطر التحيز: جسيمة. غياب التعمية. مستوى عدم الدقة: خطير. فاصل الثقة لا يشتمل على فوائد.

7- أساليب البحث: كيف تم وضع هذه المبادئ التوجيهية

تم إعداد مبادئ المنظمة التوجيهية القابلة للتعديل وفقاً لمعايير ووسائل إنتاج المبادئ التوجيهية الجديرة بالثقة، مع الاستفادة من واحدة من العمليات المبتكرة لتحقيق عنصر الكفاءة في تحديث التوصيات بشكل ديناميكي. وتترافق هذه الوسائل مع [دليل منظمة الصحة العالمية لوضع المبادئ التوجيهية](#)، وتتوافق مع بروتوكول معتمد مسبقاً (مقترح تخطيطي) من قبل لجنة المنظمة المعنية بمراجعة المبادئ التوجيهية (136).

مبادئ توجيهية ذات صلة

هذه المبادئ التوجيهية القابلة للتعديل، المتعلقة بمعالجات عدوى كوفيد-19، مرتبطة بالإرشادات الأكبر والأكثر شمولاً: [التدبير العلاجي السريري لمرض كوفيد-19](#): مبادئ توجيهية قابلة للتعديل، التي تشمل على محتوى أوسع نطاقاً، وتخضع للتحديث على نحو منتظم (6). ويمكن الاطلاع على الإصدارات الثمانية الأولى من هذا المنشور الصادر عن المنظمة: [العلاجات الدوائية وكوفيد-19: مبادئ توجيهية قابلة للتعديل](#)، الذي يتناول الكورتيكوستيرويدات، وعقاقير ريمديسيفير، وهيدروكسي كلوروكين، ولوبينافير/ريتونافير، وإيفرمكتين، وحاصرات مُستقبلات الإنترلوكين-6، وعقاري كاسيريفيماب وإمديفيماب (أجسام مضادة مُستَعْدلة وحيدة النسيلة)، وبلازما الناقلين، ومُثَبِّطات JAK، وعقار سوتروفيماب، عبر موقع المنظمة الإلكتروني (4).

وبالنسبة للمبادئ التوجيهية المعنية باستخدام الأدوية التي تقي (أكثر منها تعالج) عدوى كوفيد-19، فإنها مشمولة في وثيقة منفصلة: [مبادئ المنظمة التوجيهية القابلة للتعديل: أدوية للوقاية من عدوى كوفيد-19](#) التي يمكن الاطلاع عليها عبر [موقع المنظمة الإلكتروني والمجلة الطبية البريطانية \(8\)](#).

التوقيت

هذه المبادئ التوجيهية هي مبادئ توجيهية حية أي قابلة للتعديل - ويجرى تحديثها على نحو ديناميكي ونشرها على مستوى العالم، بمجرد ظهور بيانات جديدة تستدعي إحداث تغيير في التوصيات (137). ويتمثل هدفنا في إطار زمني مدته ستة أسابيع من الإتاحة العلنية لبيانات التجارب التي تستدعي وتُجيز عملية إعداد مبادئ توجيهية حتى نشرها في إطار مطبوعات منظمة الصحة العالمية، على أن يتم الحفاظ في ذات الوقت على المعايير والوسائل التي تكفل إصدار مبادئ توجيهية جديرة بالثقة (دليل منظمة الصحة العالمية لوضع المبادئ التوجيهية) (136)(138).

المنهج المتدرج

نحن نوضح هنا النهج المتدرج الذي نتخذه، بما يشمل العمليات المتزامنة، لتحسين كفاءة وحسن توقيت إعداد ونشر إرشادات حية وموثوقة.

الخطوة 1: رصد البيانات وتحديد مواضعها والبدء في تجميعها

يجرى على نحو يومي مستمر رصد جميع التجارب المعشاة المضبوطة بالشواهد الناشئة، في سياق المراجعة المنهجية الحية والتحليل التلوي

الشبكي، بواسطة اختصاصيين متمرسين في مجال المعلومات، يستعرضون جميع مصادر المعلومات ذات الصلة بالتجارب الجديدة المعشاة المضبّطة بالشواهد التي تتناول التدخلات ذات الصلة بعدوى كوفيد-19. ومن شأن إدراج البيانات الأولية، التي لا تكون قد خضعت بعد لمراجعة النظراء، أن يعزز سرعة مشاركة البيانات أثناء حالات الطوارئ الصحية العامة، كما أن إدراجها يمكن أن يسرّع وتيرة تقييم التدخلات العلاجية لمرض كوفيد-19 والاستخدام السريري لها. وتخضع المبادئ التوجيهية لتحديث منتظم من أجل تقييم البيانات التي تكون قد خضعت لمراجعة النظراء خلال الفترة الفاصلة، وكذلك أي بيانات جديدة. وبمجرد التعرف على بيّنة تُجيز إجراء تغيير في الممارسة العملية، أو نشر اهتماماً دولياً، فإن لجنة المنظمة التوجيهية المعنية بالعلاجات الدوائية تطلق عملية إعداد للمبادئ التوجيهية اللازمة في هذا الصدد. وترتكز عملية إنتاج أو تحديث توصيات محددة على الأسس التالية (يمكن أن يُجيز أيٌّ من الأسس الثلاثة الشروع في إعداد توصية ما):

- احتمال إحداث تغيير في الممارسة العملية؛
- وجود بيانات كافية من تجارب مُعشاة مُضبّطة بالشواهد عن علاجات دوائية يُسترد بها في المراجعة المنهجية الحية للبيّنات المجمعة الرفيعة الجودة؛
- مدى أهميتها للجمهور العام على صعيد العالم.

الخطوة 2: عقد اجتماعات فريق إعداد المبادئ التوجيهية

اختارت المنظمة أعضاء فريق إعداد المبادئ التوجيهية بشكل يحقق التمثيل الجغرافي العالمي، والتوازن بين الجنسين، والخبرات التقنية والسريرية المناسبة، ويضمّ ممثلين عن المرضى. وفيما يخص كل تدخل، جمعت الوحدة التقنية إعلانات المصالح وأدارت تلك الإعلانات. ولم يكن هناك أي تضارب في المصالح لدى أيٍّ من أعضاء الفريق. وبالإضافة إلى توزيع نموذج إعلان المصالح أثناء الاجتماع، قدمت أمانة المنظمة شرحاً لعملية إعلان المصالح، وأعطيت الفرصة لأعضاء الفريق لإعلان أي مصالح لم تدرج كتابةً في النموذج. ولم يُعلن شفهيّاً عن أي حالات تضارب. ولم تسفر عمليات البحث الإلكتروني عن وجود أي مصالح أخرى قد يُتصوّر أنها تؤثر في موضوعية الأفراد واستقلاليتهم أثناء وضع التوصيات.

عُقدت اجتماعات فريق إعداد المبادئ التوجيهية المؤلف من خبراء مختارين مسبقاً (انظر القسم 10)، في 16 و22 كانون الأول/ديسمبر 2021، بغرض التباحث حول عقار مولنوبرافير. وتناول الاجتماع مراجعة الأسس المنهجية لتصنيف التوصيات وقياسها وتطويرها وتقييمها GRADE، بما يشمل صياغة الاستفسارات ذات الصلة بمقارنة تأثير الأدوية على المرضى (PICO)، والمجموعات الفرعية محل الاهتمام، وتحديد أولويات النتائج من حيث أهميتها للمرضى (انظر الخطوة 4 أدناه). ثم استعرض الفريق عدداً من التحليلات، شملت تحليلات للمجموعات الفرعية المحددة سلفاً التي عُرضت في إطار ملخصات لجدول النتائج، كما راعى المنظور الفردي للمرضى وقضايا الجدوى ذات الصلة الوثيقة بهذا التدخل، وقام بصياغة التوصيات. كما استعرض الفريق آلية الإجراءات والبيّنات غير السريرية حول المأمونية.

الخطوة 3: تجميع البيّنات

أجرى الفريق المعني بالمراجعة المنهجية الحية/التحليل التلوي الشبكي، وفقاً لما طلبته اللجنة التوجيهية المعنية بالعلاجات الدوائية التابعة للمنظمة، مراجعة منهجية مستقلة لبحث الفوائد والأضرار الناجمة عن هذا التدخل (I). ويتألف الفريق المعني بالمراجعة المنهجية من خبراء

في مجال المراجعات المنهجية، وخبراء سريريين، واختصاصيين في مجال الوبائيات السريرية، واختصاصيين في مجال الإحصاء الحيوي. ويتمتع أعضاء الفريق بخبرات في مجال منهجيات تصنيف التوصيات وقياسها وتطويرها وتقييمها (GRADE)، وتصنيف درجة اليقين بالنسبة للبيانات، من حيث التحليلات التلوية الشبكية تحديداً. وأخذ الفريق المعني بمراجعة التحليلات التلوية الشبكية في اعتباره المداولات التي جرت في الاجتماع الأول لفريق إعداد المبادئ التوجيهية، مع التركيز بشكل خاص على النتائج والمجموعات الفرعية التي حدد الفريق أولوياتها. وقام الفريق المعني بأساليب البحث بتصنيف موثوقية المجموعات الفرعية، مستخدماً أداة ICEMAN في ذلك (84).

الخطوة 4: التوصيات النهائية

وقر نهج تصنيف التوصيات وقياسها وتطويرها وتقييمها (GRADE) الإطار اللازم لتحديد درجة اليقين بالنسبة للبيانات، وتعيين كلٍ من اتجاه التوصيات وقوتها (139)(140). واسترشد بقواعد التصويت المسبق لاتخاذ الإجراءات الضرورية في حال عدم وصول الفريق إلى توافق في الرأي. ولم تكن هناك حاجة للتصويت.

وجرى الاسترشاد بالعوامل الأساسية التالية في إعداد توصيات تتسم بالشفافية والموثوقية:

- الفوائد والأضرار المطلقة بالنسبة لجميع النتائج ذات الأهمية للمرضى، من خلال ملخصات بيّنات منظمة ومنسقة (مثلاً: ملخص جداول الحصائل وفقاً لنهج GRADE (141)؛
- جودة/يقينية البيّنات (139)(142)؛
- قيم المرضى وتفضيلاتهم (143)؛
- الموارد والاعتبارات الأخرى (بما في ذلك اعتبارات الجدوى، والقابلية للتطبيق، والإنصاف) (143)؛
- تقديرات التأثير وفواصل الثقة لكل نتيجة، مع مقياس مرتبط بدرجة اليقين بالنسبة للبيّنات، على النحو المعروض في ملخص جداول الحصائل. فإن لم تكن مثل هذه البيانات متوفرة، فيراجع الفريق ملخصات سردية في هذا الخصوص (141)؛
- يتم تصنيف التوصيات بكونها إما مشروطة أو قوية، بحسب التعريف الوارد في نهج GRADE. وإذا اختلف أعضاء الفريق بشأن تقييم البيّنات أو قوة التوصيات، فإن المنظمة ستقوم بتطبيق نظام التصويت وفقاً للطرق والوسائل المعمول بها (140)(143).

وقد استخدمنا، عندما أمكن ذلك، بيّنات البحوث لتسترشد بها المناقشة حول هذه العوامل الأساسية. فإن لم تكن متاحة، استرشدت المناقشة التي تناولت هذه العوامل الأساسية برأي الخبراء، مدعومةً بدراسات استقصائية أجراها أعضاء الفريق على النحو الموضح أدناه.

الفوائد والأضرار

قام أعضاء فريق إعداد المبادئ التوجيهية بتحديد أولويات النتائج (مصنفةً من 9 [حاسمة الأهمية] إلى 1 [غير مهمة])، لدى مرضى الحالات غير الوخيمة لعدوى كوفيد-19، وكذلك لدى مرضى الحالات الوخيمة والحرجة لهذه العدوى، متخذين وجهة نظر المريض (الجدولان 1 و 2 أدناه). وتمت هيكلة أسئلة الفريق باستخدام نسق مقارنة تأثير الأدوية على المرضى (انظر مرتسم البيّنات تحت عنوان التوصيات). أُجريت

عملية تحديد الأولويات من خلال دراسة استقصائية، في أواخر أيار/مايو 2021، تلتها مناقشة عقدها فريق إعداد المبادئ التوجيهية. وقد استُخدمت هذه النتائج ذات الأولوية لتحديث التحليل التلوي الشبكي الحي (2).

اختيار النتائج وتصنيفها من حيث الأهمية

حدد أعضاء فريق إعداد المبادئ التوجيهية أولويات النتائج من منظور مرضى الحالات غير الوخيمة (الجدول 1)، وكذلك الحالات الوخيمة والحرجة (الجدول 2).

الجدول 1 - تصنيف فريق إعداد المبادئ التوجيهية للنتائج من منظور مرضى الحالات غير الوخيمة

النتيجة	الوسطي	الانحراف المعياري	النطاق
الإدخال للمستشفى	8,5	0,7	9-7
الوفاة	8.1	1,9	9-3
جودة الحياة	7,5	1,3	9-5
التأثيرات الضائرة الخطيرة (مثلاً: أحداث ضائرة تؤدي إلى إيقاف استخدام الدواء)	7,4	1,8	9-3
المدة حتى زوال الأعراض	7.3	1,7	9-4
مدة الإدخال للمستشفى	6,6	0,9	8-5
مدة توفير الدعم بالأكسجين	6,6	1,2	9-5
الحاجة إلى تهوية ميكانيكية باضعة	5,9	2,3	8-1
عدوى جديدة، غير عدوى فيروس كورونا-سارس-2	5.6	2,1	9-3
المدة حتى تصفية الفيروس	5,5	2,4	9-1
مدة التهوية الميكانيكية الباضعة	5,4	2,1	8-1

SD: الانحراف المعياري

ملاحظة: 7 إلى 9 - حاسم الأهمية؛ 4 إلى 6 - مهم؛ 1 إلى 3 - ذو أهمية محدودة.

الجدول 2- تصنيف الفريق للنتائج من منظور مرضى الحالات الوخيمة والحرجة

النتيجة	الوسطي	الانحراف المعياري	النطاق
الوفاة	9,0	0	9
الحاجة إلى تهوية ميكانيكية باضعة	8.2	0,9	9-6
مدة التهوية الميكانيكية الباضعة	7,6	0,9	9-6
جودة الحياة	6,9	1,3	9-5
مدة الإدخال للمستشفى	6,7	1,2	9-4
التأثيرات الضائرة الخطيرة (مثلاً: أحداث ضائرة تؤدي إلى إيقاف استخدام الدواء)	6,7	1,8	9-3
المدة حتى زوال الأعراض	6,5	1,6	9-4
عدوى جديدة، غير عدوى فيروس كورونا-سارس-2	6,4	1,8	9-3
مدة توفير الدعم بالأكسجين	6,3	1,3	9-4
المدة حتى تصفية الفيروس	4,7	2,3	9-1

SD: الانحراف المعياري

ملاحظة: 7 إلى 9 - حاسم الأهمية؛ 4 إلى 6 - مهم؛ 1 إلى 3 - ذو أهمية محدودة.

استخلاص التأثيرات المطلقة للمعالجات الدوائية

بالنسبة لمرضى الحالات غير الوخيمة، استخدمنا وسطي ذراع الشواهد للتجارب المعشاة المضبطة بالشواهد التي ساهمت في تحديد هذه البيانات، المدرجة في التحليل التلوي الشبكي الحي (1/2).

وبالنسبة لمرضى الحالات الوخيمة والحرجة، اعتبر فريق إعداد المبادئ التوجيهية أنّ ذراع الدراسة المضبطة بالشواهد لتجربة SOLIDARITY السريرية الخاصة بالمنظمة، التي أجريت عبر مجموعة واسعة من البلدان والأقاليم الجغرافية، يمثل المصدر الأوثق صلةً بالبيانات اللازمة لوضع تقديرات خط الأساس بالنسبة للنتائج الخاصة بالوفيات والتهوية الميكانيكية. وتمثل الكورتيكوستيرويدات الجهازية الآن معيار الرعاية لمرضى الحالات الوخيمة والحرجة لعدوى كوفيد-19 (انظر التوصية القوية التي أصدرتها المنظمة في أيلول/سبتمبر 2020). ولذا تم تعديل تقديرات مخاطر خط الأساس الواردة في ملخصات البيانات، فيما يتعلق بمثبطات JAK وبلازما الناقيين وحاصرات مُستقبلات الإنترلوكين-6، بحيث تتوافق مع تأثيرات المعالجة بالكورتيكوستيرويدات، بالنسبة للنتيجة الخاصة بمعدل الوفيات والتهوية الميكانيكية. وكان تقدير مخاطر خط الأساس المطبق بالنسبة لمعدل الوفيات 13% (130 لكل ألف). وبالنسبة للنتائج الأخرى، فقد استخدمنا وسطي ذراع الشواهد للتجارب المعشاة المضبطة بالشواهد التي ساهمت في تحديد هذه البيانات.

وتُعرض، بالنسبة لكل توصية، المداولات الخاصة المعنية بمخاطر خط الأساس.

وقد اعترف فريق إعداد المبادئ التوجيهية أن مخاطر خط الأساس، وبالتالي التأثيرات المطلقة، قد تتباين بشكل كبير بين المناطق الجغرافية وبمرور الزمن. ومن ثم، فقد يفضل مستخدمو هذه المبادئ التوجيهية أن يتم تقدير التأثيرات المطلقة باستخدام معدلات الأحداث المحلية.

القيم والتفضيلات

لم تكن لدينا معلومات منشورة كافية لتوفّر لفريق إعداد المبادئ التوجيهية وصفاً مسنداً بالبيّنات لتجارب المرضى أو قيمهم وتفضيلاتهم بشأن قرارات المعالجات الدوائية لعدوى كوفيد-19. ولذلك، فقد اعتمد أعضاء الفريق على أحكامهم هم فيما قد يقدره المرضى المطلعون اطلاعاً كافياً، بعد إجراء موازنة دقيقة بين الفوائد والأضرار وأعباء المعالجة. وقد اعتمدت هذه الأحكام الخاصة بالقيم والتفضيلات بشكل حاسم على التجارب المستمدة من المرضى الذين سبقت إصابتهم بعدوى كوفيد-19، الممثلين في فريق إعداد المبادئ التوجيهية.

ووافق الفريق على أن القيم والتفضيلات التالية ستكون ممثلة بشكل نمطي لأولئك المرضى ممن لديهم اطلاع كافٍ:

- قد تتردد غالبية المرضى في استعمال دواء ما تكون البيّنات قد خلفت عنه درجة عالية من عدم اليقين، من حيث التأثيرات على النتائج التي يعتبرونها مهمة. ويكون ذلك هو الحال تحديداً عندما تشير البيّنات، إن وجدت بالفعل، إلى ضآلة تأثيرات المعالجة، مع بقاء احتمال حدوث أضرار كبيرة من ذلك الدواء.

- في موقف آخر مغاير، يكون مقدار الفوائد فيه أكبر، في ظل قدر ضئيل من عدم اليقين فيما يتعلق بكلٍ من الفوائد والأضرار، فإن عدداً أكبر من المرضى قد يميل إلى اختيار التدخل.

وإلى جانب مراعاة الفريق للمنظور الفردي للمرضى، فقد أخذ أيضاً بعين الاعتبار منظوراً سكانياً مثّلت فيه الجدوى والمقبولية والإنصاف والتكلفة اعتبارات مهمة.

وتُعرض بالنسبة لكل توصية المداولات الخاصة المعنية بالقيم والتفضيلات، وما يرتبط بها من اعتبارات متعلقة بالجدوى والموارد.

الخطوة 5: المراجعة الخارجية والداخلية

قام فريق مراجعة خارجي بمراجعة الوثيقة النهائية للمبادئ التوجيهية للوقوف على أي أخطاء متعلقة بالوقائع، وللتعليق على مدى وضوح اللغة المستخدمة، وعلى القضايا السياقية، وعلى الآثار المتعلقة بالتنفيذ. وجمعت الوحدة التقنية إعلانات المصالح الخاصة بالمراجعين الخارجيين، وأدارت تلك الإعلانات. ولم يكن هناك أي تضارب في المصالح لدى أيٍّ من المراجعين الخارجيين. غير أنه، بالنسبة لبعض العلاجات الدوائية، قد يُطلب من الممثلين التقنيين لشركات صناعة الأدوية التعليق على دواء جديد من منظور دوائر الصناعة، بما يتماشى مع كتيب المنظمة (الصفحة 70)، حيث إن التعليقات المقدمة من هؤلاء الأفراد أو المؤسسات بشأن مسودة المبادئ التوجيهية قد تكون مفيدة في توقع أوجه الخلاف وكيفية التعامل معها، وفي الوقوف على الأخطاء المتعلقة بالوقائع، وفي تعزيز المشاركة مع أصحاب المصلحة كافة. وقد اعتُبر أن التعليقات على القضايا السياقية توضع في الحسابان مصالح هذه الجهات. وستتحقق الشفافية في تضارب المصالح لدى هؤلاء الأفراد، حيث إن انتماءاتهم ستظهر في قسم "الشكر والتقدير".

ثم جرت مراجعة المبادئ التوجيهية واعتمادها بعد ذلك من قِبَل لجنة استعراض المبادئ التوجيهية ولجنة مراجعة المنشورات التابعتين للمنظمة.

8- كيفية الحصول على هذه المبادئ التوجيهية واستخدامها

هذه مبادئ توجيهية قابلة للتعديل صادرة عن منظمة الصحة العالمية. وسيجرى تحديث التوصيات الواردة فيها، مع إضافة توصيات جديدة حول أدوية أخرى خاصة بمعالجة عدوى كوفيد-19.

كيفية الحصول على هذه المبادئ التوجيهية

- [موقع منظمة الصحة العالمية بنسق PDF \(4\)](#): هذه نسخة كاملة للاطلاع على المحتوى الخاص بتطبيق ماجيك (MAGICapp)، لأولئك الذين لا تتوفر لديهم إمكانية الوصول بشكل موثوق لشبكة الإنترنت. كما يمكن تنزيلها أيضاً بشكل مباشر من تطبيق MAGICapp (انظر علامة الترس المسننة أعلى جهة اليسار).
- تطبيق MAGICapp عبر شبكة الإنترنت بأنساق متعددة الطبقات: يُعدّ هذا هو الإصدار الأشمل من المبادئ التوجيهية، على النحو الوارد أدناه بالتفصيل.
- التوصيات السريعة للمجلة الطبية البريطانية (5): وقد رُوعي في تصميمها القراء ذوو الاهتمامات السريرية، وهي تشمل رسوماً بيانية معلوماتية تفاعلية بهدف تلخيص كافة المعالجات المتضمنة.
- تطبيق "أكاديمية منظمة الصحة العالمية": تطبيق على الهاتف المحمول متاح للعاملين الصحيين ولعمامة الجمهور على متجر التطبيقات (Apple Store) ومتجر التطبيقات (Google Play)، مع قسم كامل لإدارة الحالات يحتوي على إرشادات وتدريب وأدوات، بما في ذلك أحدث وحدات تدريب بشأن العلاجات الدوائية لكوفيد-19. كما يتضمن مبادئ توجيهية ومواد تدريب متعلقة بالمعالجة وبغيرها من المسائل، مستمدة من منظمة الصحة العالمية بشأن كوفيد-19، وذلك لاستخدامها عند عدم الاتصال بشبكة الإنترنت.
- [يعدّ مسار الرعاية السريرية لمنظمة الصحة العالمية بشأن كوفيد-19](#) أداة جديدة تلخّص هذه التوصيات بطريقة موجزة وسهلة الفهم للعاملين الصحيين. وهو يربط هذه المبادئ التوجيهية بالمبادئ التوجيهية للمنظمة بشأن [الاختبارات التشخيصية لفيروس كورونا-سارس-2](#)، وبشأن [الكشف عن المستضدات في تشخيص العدوى بفيروس كورونا-سارس-2](#) للمساعدة في التنفيذ.

كيفية التنقل عبر هذه المبادئ التوجيهية

هذه المبادئ التوجيهية يتم كتابتها ونشرها وتحديثها في تطبيق MAGICapp، بصيغة وهيكل يستهدفان جعلها سهلة من حيث الاستخدام والتنقل بين أقسامها (138). وهي تتواءم مع البيئات والتوصيات التي تخضع للتحديث بشكل ديناميكي والتي تركز على كل ما هو جديد، مع الحفاظ في ذات الوقت على التوصيات القائمة ضمن إطار المبادئ التوجيهية.

ويتمثل الغرض من الأنساق عبر شبكة الإنترنت والأدوات الأخرى الإضافية، مثل الرسوم البيانية المعلوماتية، في تسهيل التنقل عبر المبادئ التوجيهية والاستفادة منها في ظل ظروف الممارسة السريرية المزدهمة بالأنشطة. والأنساق المتعددة الطبقات المقدمة عبر شبكة الإنترنت

مصممة بشكل يتيح للمستخدم النهائي إيجاد التوصيات أولاً، ومن ثم الانتقال للبحث عن البيّنات الداعمة وغير ذلك من المعلومات ذات الصلة بتطبيق التوصيات في الممارسة العملية، بما يشمل أدوات اتخاذ القرارات المشتركة (مُعينات اتخاذ القرارات في التعاملات السريرية) (138).

ويوضح الشكل 4 كيف صُممت الأنساق المتعددة الطبقات المقدمة عبر شبكة الإنترنت بشكل يتيح للمستخدم النهائي إيجاد التوصيات أولاً، ومن ثم الانتقال للبحث عن المعلومات الداعمة ذات الصلة بتطبيق التوصيات في الممارسة العملية. وسيتعين على المستخدم النهائي أيضاً فهم المقصود من التوصيات القوية والتوصيات الضعيفة/المشروطة (التي تُعرض أدناه مباشرة)، ودرجة اليقين في البيّنات (إلى أي مدى تمثل تقديرات التأثير المستمدة من البحوث التأثيرات الحقيقية المستقاة من المعالجة).

وتُتاح لكل توصية معلومات إضافية من خلال علامات التبويب التالية:

- **بيّنات البحوث:** يمكن للقارئ الاطلاع على تفاصيل حول بيّنات البحوث التي تركز إليها التوصيات، في شكل ملخص جدول الحصائل وفقاً لنهج تصنيف التوصيات وقياسها وتطويرها وتقييمها (GRADE)، وملخصات البيّنات السردية (على النحو الموضح في الشكل 4).
- **البيّنات الداعمة لاتخاذ القرار:** يتم تلخيص الفوائد والأضرار المطلقة، إلى جانب عوامل أخرى من قبيل قيم المرضى وتفضيلاتهم، والقضايا العملية المتعلقة بتقديم المعالجة، علاوةً على الاعتبارات الخاصة بالموارد والقابلية للتطبيق والجدوى والإنصاف وحقوق الإنسان. ولهذه العوامل الأخيرة أهمية خاصة لأولئك الذين يحتاجون إلى تكييف المبادئ التوجيهية بما يلائم السياق الوطني أو المحلي.
- **المبررات:** شرح كيف نظر فريق إعداد المبادئ التوجيهية في البيّنات المتعلقة بعوامل اتخاذ القرار، وجمع بينها، عند إعداد التوصيات، مع التركيز على المسائل الخلافية والصعبة.
- **المعلومات العملية:** على سبيل المثال، تحديد جرعات الأدوية، ومدة استعمالها وكيفية إعطائها، أو كيفية إجراء الاختبارات اللازمة لتحديد فئات المرضى أثناء الممارسة العملية.
- **مُعينات اتخاذ القرارات:** الأدوات المستخدمة لاتخاذ القرارات المشتركة في إطار التعاملات السريرية (19).

الشكل 4- مثال لمدى توفر بيانات البحوث بمجرد نقرة، مع ملخص للبيانات السريرية يعطي تفاصيل إضافية إلى جانب جدول الحصائل وفقاً لنهج تصنيف التوصيات وقياسها وتطويرها وتقييمها (GRADE)

For patients with severe or critical COVID-19

Conditional recommendation New

Benefits outweigh harms for the majority, but not for everyone. The majority of patients would likely want this option. [Learn more](#)

We suggest treatment with casirivimab and imdevimab, under the condition that the patient has seronegative status.

- With benefits of casirivimab and imdevimab observed only in patients with seronegative status, clinicians will need to identify these patients by credible tests available at the point of care to appropriately apply this recommendation

• Research evidence (2) • Evidence to Decision • Justification • Practical info • Decision Aids • Feedback Help

Show Selected Show Section Show All Summary ×

REGN-COV2 vs No REGN-COV2
Patients with severe or critical COVID-19, seronegative
4 Outcomes Graphical view Summary 

Evidence summary
The NMA evidence summary was informed by one large trial (RECOVERY) in patients with severe and critical illness that enrolled 9,785 patients, most of whom received corticosteroids (ref). The trial was registered and presented in preprints, and a table of trial characteristics is available upon request.
In the overall population of patients with severe and critical COVID-19, not taking serological status into account, it remains uncertain whether casirivimab and imdevimab result in an important effect on mortality (OR 0.94., 95% CI 0.86–1.03; absolute effect estimate 8 fewer per 1000 patients, 95% CI 18 fewer to 8 more, low certainty evidence). The evidence was rated as low certainty because of imprecision and high likelihood that casirivimab and imdevimab have, in the seronegative and seropositive patients included in the overall group, very different effects (see below). Only very low

ويمكن الاطلاع على وحدات تعليمية وأدوات تنفيذية إضافية للعاملين الصحيين من خلال:

- أداة المنظمة للتنبؤ بالمستلزمات الأساسية لعدوى كوفيد-19 (COVID-ESFT)، التي تقدم المساعدة للحكومات والشركاء وسائر أصحاب المصلحة في التنبؤ بالكمية الضرورية من معدات الحماية الشخصية، ومعدات اختبارات التشخيص، واللوازم الطبية المستهلكة، والمعدات الطبية الحيوية اللازمة للتدبير العلاجي للحالات، والأدوية الأساسية لتقديم الرعاية الداعمة والمعالجة لعدوى كوفيد-19.
- مجموعة أدوات المنظمة للرعاية السريرية لمرضى العدوى التنفسية الحادة الوخيمة: الموازنة مع عدوى كوفيد-19، التي توفر الخوارزميات والأدوات العملية اللازمة للأطباء السريريين الذين يعملون في مستشفيات رعاية الحالات الحادة التي تقدم التدبير العلاجي للمرضى البالغين والأطفال المصابين بعدوى تنفسية حادة، بما في ذلك الالتهاب الرئوي الوخيم، ومتلازمة الضائقة التنفسية الحادة، والإنتان، والصدمة الإنتانية. ويشمل ذلك معلومات عن الفحص والاختبار والمراقبة والعلاجات.
- سلسلة دورات التدبير العلاجي السريري التي تقدمها المنظمة (Openwho)، التي تستضيف سلسلة كاملة من الدورات المعنية بكوفيد 19-تغطي مساراً شاملاً لرعاية المريض، بدءاً من خدمات الفحص والفرز، وصولاً إلى خدمات إعادة التأهيل واختبارات التشخيص والمعالجات والرعاية الملطفة.

وتستخدم هذه المبادئ التوجيهية القابلة للتعديل الصادرة عن المنظمة أيضاً في توجيه أنشطة [اختبارات المنظمة المسبقة لصلاحية المنتجات الطبية](#).

9- أوجه عدم اليقين والبيّنات الناشئة والبحوث المستقبلية

تُظهر توصيات المبادئ التوجيهية الخاصة بالعلاجات الدوائية لعدوى كوفيد-19 بعض أوجه عدم اليقين الباقية، فيما يتعلق بتأثيرات العلاج بالنسبة لجميع النتائج ذات الأهمية للمرضى. غير أن هناك حاجة أيضاً إلى بيّنات أفضل بشأن مآل المرض، وبشأن القيم والتفضيلات لدى المرضى المصابين بعدوى كوفيد-19.

ونوضح هنا أوجه عدم اليقين الأساسية التي حددها فريق إعداد المبادئ التوجيهية فيما يختص بعقار مولنوبرافير، التي تأتي كإضافة لتلك الخاصة بمتبّطات JAK، وعقار سوتروفيماب، وبلازما الناقلين، وعقاري كاسيريفيماب وإمديفيماب، وإيفرمكتين، والكورتيكوستيرويدات، وعقاقير ريمديسيفير، وهيدروكسي كلوروكين، ولوبينافير/ريتونافير، وحاصرات مُستقبّلات الإنترلوكين-6، التي وردت في الصياغة الأولية للإصدارات السابقة من المبادئ التوجيهية القابلة للتعديل. وقد يمكن للبحوث المستقبلية أن تسترشد بأوجه عدم اليقين هذه، بمعنى إنتاج بيّنات ذات درجة يقين أعلى وأكثر أهمية للاسترشاد بها في وضع السياسات وأيضاً في الممارسة العملية. كما نوضح هنا أيضاً البيّنات الناشئة في المشهد السريع التغيّر للتجارب السريرية الخاصة بمعالجة عدوى كوفيد-19.

أوجه عدم اليقين المستمرة والفرص المتاحة للبحث في المستقبل

عقار مولنوبرافير

- الحاجة إلى بيانات سريرية للتحقيق في مخاوف الأمانة والقابلية للتطبيق (بما في ذلك لدى الأطفال والمرضعات أو الحوامل والرجال؛ والتأثير الطويل الأجل على تولّد الطفرات وخطر الإصابة بالسرطان)؛
- دلائل دقيقة للتنبؤ السريري لتحديد المخاطر الفردية المؤدية إلى إدخال المريض للمستشفى، لدى مرضى الحالات غير الوخيمة لعدوى كوفيد-19، حتى يمكن، على أفضل نحو، تحديد المرضى الأكثر استفادة من هذا التدخل؛
- بيانات تغيد في الشواغل الفردية والسكانية، مثل ظهور المقاومة والفاعلية ضد المتحورات الجديدة؛
- الفعالية النسبية لعقار مولنوبرافير مقارنةً بخيارات العلاج الأخرى (مثل الأجسام المضادة وحيدة النسيلة أو مضادات الفيروسات الأخرى) في فئات الحالات غير الوخيمة، بما في ذلك العلاج المركّب؛
- المعدلات الداخلية المنشأ للنيوكليوتيدات النسبية داخل الخلايا: السلالة الخلوية والنماذج الحيوانية لعقار مولنوبرافير لتقييم السمية الوراثية؛
- مدى سهولة ظهور الطفرات تحت ضغط انتقائي مع نظير الريبونوكليوزيد NHC في المختبر، وعقار مولنوبرافير في النماذج الحيوانية والمرضى الذين يعانون من عدوى فيروس كورونا-سارس-2؛
- ما إذا كانت الطفرات الناشئة تحت ضغط انتقائي في المختبر أو في الجسم الحي أو في البشر:
- تُسبّب انخفاض النشاط المضاد للفيروسات فيما يخص نظير الريبونوكليوزيد NHC؛
- أو تنشأ في البروتين الشوكي و/أو هل تُحدّث زيادة في القدرة التناسخية/انتقال المرض.

مُثَبِّتات JAK

- فائدة إضافية للمرضى الذين يتلقون عقار باريسيتينيب وحاصرات مُسْتَقْبِلَات الإنترلوكين-6 معاً، بدلاً من أيٍّ من العقارين بشكل فردي؛
- الفوائد النسبية لعقاري توفاسيتينيب وروكسوليتينيب مقابل عقار باريسيتينيب؛
- المأمونية والنجاعة لدى الأطفال والحوامل والمرضعات.

عقار سوتروفيماب

- دلائل دقيقة للتنبؤ السريري لتحديد المخاطر الفردية المؤدية إلى إدخال المريض للمستشفى، لدى مرضى الحالات غير الوخيمة لعدوى كوفيد-19، حتى يمكن، على أفضل نحو، تحديد المرضى الأكثر استفادةً من هذا التدخل؛
- الفعالية والمأمونية لمرضى الحالات الوخيمة والحرجة لعدوى كوفيد-19 السلبيين مصلياً، وللمرضى المصابين بالمتحورات الناشئة، وكذلك في الأطفال والحوامل.

بلازما الناقهين

- التأثيرات في حالات الإصابة الوخيمة والحرجة (بيّنات بدرجة يقين منخفضة إلى متوسطة، للنتائج الأكثر أهميةً للمرضى)؛
- الوفيات والنتائج الوظيفية البعيدة الأمد لدى الناجين من عدوى كوفيد-19؛
- المأمونية والنجاعة لدى الأطفال والحوامل والمرضعات؛
- تأثيرات بلازما الناقهين ذات العيار المرتفع على النتائج الخاصة بالوفيات وسائر النتائج ذات الأهمية للمرضى؛
- التأثيرات لدى المرضى، عندما تكون الحالة سلبية المصل للأجسام المضادة.

عقار كاسيريفيماب وإمديفيماب

- دلائل دقيقة للتنبؤ السريري لتحديد المخاطر الفردية المؤدية إلى إدخال المريض للمستشفى، لدى مرضى الحالات غير الوخيمة لعدوى كوفيد-19، حتى يمكن، على أفضل نحو، تحديد المرضى الأكثر استفادةً من هذا التدخل؛
- تحديد الجرعات ومسار الإعطاء لمرضى الحالات غير الوخيمة، والحالات الوخيمة/الحرجة لعدوى كوفيد-19؛
- المأمونية والنجاعة لدى الأطفال والحوامل.

حاصرات مُسْتَقْبِلَات الإنترلوكين-6

- الوفيات والنتائج الوظيفية البعيدة الأمد لدى الناجين من عدوى كوفيد-19؛
- بيانات المأمونية من حيث عدوى المستشفيات؛
- البيانات الخاصة بالأطفال والمرضى من الحوامل وأولئك الذين يعانون بالفعل من نقص المناعة؛

- مرضى الحالات غير الوخيمة لعدوى كوفيد-19؛
- المناعة ومخاطر العدوى اللاحقة، التي قد تؤثر على مخاطر الوفاة بعد 28 يوماً؛
- النتائج وفقاً لمختلف جرعات حاصرات مُستقبّلات الإنترلوكين-6، والتوقيت المثالي لبدء إعطاء الدواء.

عقار إيفرمكتين

نظراً لدرجة اليقين المنخفضة جداً لتقديرات النتائج الأكثر حسماً وذات الأهمية، فقد رأى فريق إعداد المبادئ التوجيهية أن مزيداً من التجارب السريرية الرفيعة الجودة لفحص هذا الدواء ستكون ضرورية قبل إصدار أي توصية باستخدامه في إطار الرعاية السريرية. وهذا يتضمن مزيداً من التجارب المعشّاة المضبّطة بالشواهد، يجري فيها فحص كلٍّ من المرضى الداخليين والمرضى الخارجيين، وأولئك المصابين بحالات ذات درجة وخامة متفاوتة، ويخضعون لأنظمة جرعات مختلفة من عقار إيفرمكتين. وينبغي أن يصبّ التركيز في هذه الدراسات على النتائج ذات الأهمية للمرضى كالوفيات، وجودة الحياة، والحاجة إلى الإدخال للمستشفى، والحاجة إلى تهوية ميكانيكية باضعة، وزمن تحسّن الوضع السريري، أو تحسّن الأعراض. وسيكون من المهم أيضاً عمل توصيف أفضل للأضرار المحتملة لمعالجة مرضى عدوى كوفيد-19 بعقار إيفرمكتين.

عقار هيدروكسي كلوروكين

على الرغم من أن هناك أوجه عدم يقين ما تزال باقية، فإن فريق إعداد المبادئ التوجيهية رأى أن من غير المرجح أن يكشف المزيد من البحوث النقاب عن مجموعة فرعية من المرضى يمكن أن تستفيد من عقار هيدروكسي كلوروكين، من حيث أهم النتائج (الوفيات والتهوية الميكانيكية)، في ضوء النتائج المتسقة في التجارب التي تجرى عبر مختلف مستويات وخامة العدوى، وفي مختلف المواقع.

عقار لوبينافير/ريتونافير

على الرغم من أن بعض أوجه عدم اليقين ما تزال باقية، فقد شعر فريق إعداد المبادئ التوجيهية أنه من غير المرجح أن يكشف المزيد من البحوث النقاب عن مجموعة فرعية من المرضى يمكن أن تستفيد من عقار لوبينافير/ريتونافير، من حيث أهم النتائج (الوفيات والتهوية الميكانيكية)، في ضوء النتائج المتسقة في التجارب التي تجرى عبر مختلف مستويات وخامة العدوى، وفي مختلف المواقع.

عقار ريمديسيفير

- النتائج الحاسمة ذات الأهمية، ولاسيما تلك التي تؤثر على تخصيص الموارد، كالحاجة إلى التهوية الميكانيكية، ومدة الخضوع للتهوية الميكانيكية، ومدة الإدخال للمستشفى؛
- مجموعات فرعية محددة، كمختلف مستويات وخامة المرض، واختلاف الزمن (الأيام) منذ بداية ظهور المرض، والأطفال والبالغين الأكبر سناً، والحوامل، ومدة العلاج؛
- النتائج البعيدة الأمد كالوفيات في نقاط نهاية ممتدة، أو جودة الحياة على الأمد البعيد؛
- السلامة على الأمد البعيد والآثار الجانبية التي يندر حدوثها لكنها مهمة؛

- النتائج المبلّغة من جانب المرضى مثل عبء الأعراض؛
- النتائج عندما يُستخدَم مقروناً بمستحضرات أخرى، على سبيل المثال لا الحصر، الكورتيكوستيرويدات؛
- الأثر على طرح الفيروس، وتصفية الفيروس، والإمكانية الإعدادية للمريض.

الكورتيكوستيرويدات

- الوفيات على الأمد البعيد والنتائج الوظيفية لدى الناجين من عدوى كوفيد-19؛
- المرضى ذوو الحالات غير الوخيمة لعدوى كوفيد-19 (أي التهاب رئوي بدون نقص أكسجة الدم)؛
- النتائج عندما تُستخدَم مقرونةً بعلاجات أخرى إضافية لعدوى كوفيد-19، مثل المعدّلات المناعية المستجدة. وسيكون من المهم، بشكل متزايد، التأكد من كيفية تفاعل هذه العلاجات مع الكورتيكوستيرويدات الجهازية. وينبغي مقارنة جميع العلاجات الاستقصائية المستخدمة لمعالجة الحالات الوخيمة والحرجة لعدوى كوفيد-19 (بما في ذلك ريمديسيفير) مع الكورتيكوستيرويدات الجهازية، أو أن يتم تقييمها لدى استخدامها إلى جانب الكورتيكوستيرويدات الجهازية مقابل العلاج بالكورتيكوستيرويدات الجهازية وحدها؛
- المناعة ومخاطر العدوى اللاحقة، التي قد تؤثر على خطر الوفاة بعد 28 يوماً؛
- النتائج بحسب التحضيرات المختلفة لمركبات الستيرويد، وأنظمة الجرعات، والتوقيت المثالي لبدء إعطاء الدواء.

البيّنات الناشئة

يشير الحجم غير المسبوق من الدراسات المقررة والجارية الخاصة بالتدخلات المعنية بعدوى كوفيد-19- التي تتوف على 5000 تجربة مُعَشَّاة مُضَبَّطة بالشواهد، حتى 4 كانون الثاني/يناير 2022 - إلى أن مزيداً من البيّنات الموثوقة والوثيقة الصلة سوف تظهر كي يمكن الاستتارة والاسترشاد بها في وضع السياسات، وأيضاً في الممارسة العملية (13). ويمكن الاطلاع على نبذة عامة عن التجارب المسجلة والجارية ذات الصلة بالعلاجات الدوائية والوقائية لعدوى كوفيد-19 عبر [مرصد بيانات الأمراض المعدية](#)، من خلال مراجعته المنهجية الحية لتسجيلات التجارب السريرية لعدوى كوفيد-19 (13)، وعبر موقع المنظمة على شبكة الإنترنت وغير ذلك من المستودعات، مثل [مبادرة التحليلات التلوية الشبكية الخاصة بكوفيد-19](#).

وعلى حين كانت غالبية هذه الدراسات صغيرة من حيث الحجم، ومتباينة من حيث جودة المنهجية، فإن عدداً كبيراً من تجارب المنصة الدولية (مثلاً: RECOVERY و SOLIDARITY و DISCOVERY) مجهز بشكل أفضل ليوفر بيّنات قوية لعدد من خيارات المعالجة الممكنة (14)(15)(16)(17). ويمكن أيضاً لمثل هذه التجارب أن توائم تصميمها واستراتيجيات استقطاب المشاركين فيها، واختيار التدخلات استناداً إلى رؤى جديدة، متمثلةً في أوجه عدم اليقين الموضحة أعلاه.

10 - شكر وتقدير للتأليف والإسهامات

شكر وتقدير للتأليف والإسهامات

تود منظمة الصحة العالمية أن تتقدم بموفور الشكر والتقدير للجهود التعاونية التي بذلها كل أولئك الذين شاركوا في جعل هذه الإجراءات سريعة وفعالة وجديرة بالثقة وشفافة.

اللجنة التوجيهية المعنية بالعلاجات الدوائية التابعة للمنظمة (التحديث المتعلق بعقار مولنوبيرافير)

تضم اللجنة ممثلين من مختلف الإدارات العاملة بالمنظمة في مقرها الرئيسي وفي أقاليمها. وقد حظيت بالاعتماد من قبل مدير إدارة التأهب القطري في المنظمة، وكبير العلميين فيها. وتجتمع أمانة المنظمة بصفة منتظمة لعقد المناقشات اللازمة بشأن موعد إطلاق التحديثات الجديدة للمبادئ التوجيهية استناداً إلى التحديثات التي تطرأ على البيانات من جانب فريق المراجعة السريعة التابع للمنظمة، وغيرها من مصادر البيانات، وكذلك لاختيار أعضاء فريق إعداد المبادئ التوجيهية، لإعداد المبادئ التوجيهية القابلة للتعديل.

جانيت ف دياز (رئيسة الفريق السريري المعني بالاستجابة لجائحة كوفيد-19، برنامج الطوارئ الصحية، جنيف)؛ جون أبياه (رئيس إدارة الحالات، مكتب المنظمة الإقليمي لأفريقيا)؛ ليزا أسكي (إدارة ضمان الجودة للقواعد والمعايير)؛ سيلفيا بيرتانيوليو (شعبة الأمراض السارية وغير السارية/الفريق السريري المعني بالاستجابة لجائحة كوفيد-19)؛ شيوري كوداما (مكتب المنظمة الإقليمي لشرق المتوسط)؛ كروتিকা كوبالي (الفريق السريري المعني بالاستجابة لجائحة كوفيد-19، برنامج الطوارئ الصحية، جنيف)؛ مارتا لادو كاسترو-ريال (الفريق السريري المعني بالاستجابة لجائحة كوفيد-19، برنامج الطوارئ الصحية، جنيف)؛ لورنزو موي (إدارة سياسات ومعايير المنتجات الصحية)؛ أوليوفيمي أولادابو (إدارة الصحة الجنسية والإنجابية وبحوثها)؛ دينا بفايفر (مكتب المنظمة الإقليمي لأوروبا / برنامج الطوارئ الصحية)؛ جيه بريانكا ريلان (الفريق السريري المعني بالاستجابة لجائحة كوفيد-19، برنامج الطوارئ الصحية، جنيف)؛ لودوفيتش ريفيز (إدارة البيانات والمعلومات اللازمة للعمل في مجال الصحة، نظم إدارة الأحداث بشأن كوفيد-19، منظمة الصحة للبلدان الأمريكية)؛ فاسيهاران سائيامورثي (البحوث من أجل الصحة، الشعبة العلمية)؛ أرتشانا سيهواغ (الفريق السريري المعني بالاستجابة لجائحة كوفيد-19، برنامج الطوارئ الصحية، جنيف)؛ أنتوني سولومون (الأمراض المدارية المهملة)؛ بوشبا ويجيسينغي (رئيس إدارة الحالات، مكتب المنظمة الإقليمي لجنوب شرق آسيا). ومسؤولنا مشروع الدعم: جولي فيري وأن كولين (الفريق السريري المعني بالاستجابة لجائحة كوفيد-19، برنامج الطوارئ الصحية، جنيف).

واللجنة التوجيهية المعنية بالعلاجات الدوائية التابعة للمنظمة مسؤولة مسؤولية كاملة عن قرارات إنتاج الإرشادات وعقد اجتماعات فريق إعداد المبادئ التوجيهية. شكر خاص لفريق منظمة الصحة العالمية المعني بالتحديث الدوائي على دعمه ومساهماته في هذا التحديث: نهى عيسى وشانتي بال.

فريق إعداد المبادئ التوجيهية المعني بالتوصية بعقار مولنوبيرافير. للاطلاع على قائمة أسماء أعضاء الفريق الذين أصدروا التوصيات السابقة، اضغط [هنا](#).

وجدي أمين (وزارة الصحة والسكان، مصر)؛ فابيان ألبرتو خايميس باراغان (جامعة أنتيوكيا ميديلين، كولومبيا)؛ فريدريك جاكريوز بوش (قسم الرعاية الأولية، المستشفى الجامعي في جنيف، سويسرا)؛ ماوريزيو ستشوني (مستشفى البحوث البشرية، ميلانو، إيطاليا)؛ دنكان تشاندا

(معهد البحوث الطبية والتدريب، زامبيا)؛ فو كوك دات (قسم الأمراض المعدية، جامعة هانوي الطبية، هانوي، فيتنام)؛ آن دي سوتر (كلية غنت للطب والعلوم الصحية، بلجيكا)؛ هايكه غيدولد (طب الطوارئ، جامعة ستيلينبوش، جنوب أفريقيا)؛ باتريك غي (عضو لجنة المرضى، الولايات المتحدة)؛ ماتياس غوت (جامعة ألبرتا، كندا)؛ نيرينا هارلي (مستشفى ملبورن الملكي وإبويرث للرعاية الصحية، ملبورن، أستراليا)؛ مناعي هلا (الخدمة الطبية الطارئة التونسية، تونس)؛ بيفرلي هانت (كينغز كوليدج لندن، المملكة المتحدة)؛ فيضة جيهان (جامعة آغا خان، باكستان)؛ سوشيل كومار كابر (معهد عموم الهند للعلوم الطبية، نيودلهي، الهند)؛ ياي جان كيم (كلية الطب بجامعة سونغيونكوان، مركز سامسونغ الطبي، سول، جمهورية كوريا)؛ نيرانجان كيسون (قسم طب الأطفال وطب الطوارئ، جامعة كولومبيا البريطانية، فانكوفر، كندا)؛ سانجيف كريشنا (جامعة سانت جورج في لندن، المملكة المتحدة)؛ آرثر كوزيزرا (كلية العلوم الصحية بجامعة ماكيريري، وحدة العناية المركزة في مستشفى مولاغو الوطني للإحالة، أوغندا)؛ بي-سين ليو (المركز الوطني للأمراض المعدية، سنغافورة)؛ ثياغو ليسبوا (مستشفى كوراساو، ساو باولو، البرازيل)؛ إميلدا ماهاكا (صندوق بانجيا زمبابوي الاستئماني للإيدز، هراري، زمبابوي)؛ إيمانويل نسوتيبو (مدينة الشيخ شخبوط الطبية، أبوظبي)؛ ناتاليا بشينيشنايا (المعهد المركزي لبحوث الوبائيات، روسبوترينادزور، موسكو، الاتحاد الروسي)؛ روهيت سارين (المعهد الوطني للسلس والأمراض التنفسية، نيودلهي، الهند)؛ مانو شانكار-هاري (كينغز كوليدج لندن، المملكة المتحدة)؛ ينزهونغ شين (مركز شنغهاي السريري للصحة العامة، جامعة فودان، شنغهاي، الصين)؛ شاليني سري رانغاناثان (جامعة كولومبو، سري لانكا)؛ ميريام ستيغيمان (شاريتيه، الجامعة الطبية، برلين، ألمانيا)؛ رونالد سوانستروم (قسم الكيمياء الحيوية والفيزياء الحيوية في جامعة نورث كارولينا، الولايات المتحدة)؛ تيم أويكي (شعبة الأنفلونزا، المراكز الأمريكية لمكافحة الأمراض والوقاية منها، الولايات المتحدة)؛ سريدهار فينكاتابورام (كينغز كوليدج لندن، المملكة المتحدة)؛ أناندا ويجيوكراما (وزارة الصحة، سري لانكا).

فريق إعداد المبادئ التوجيهية المعني بالتوصية بمثبتات JAK. للاطلاع على قائمة أسماء أعضاء الفريق الذين أصدروا التوصيات السابقة، اضغط [هنا](#).

وجدي أمين (وزارة الصحة والسكان، مصر)؛ كارولين س كالفي (جامعة كاليفورنيا، سان فرانسيسكو)؛ دنكان تشاندا (معهد البحوث الطبية والتدريب، زامبيا)؛ فو كوك دات (قسم الأمراض المعدية، جامعة هانوي الطبية، هانوي، فيتنام)؛ آن دي سوتر (كلية غنت للطب والعلوم الصحية، بلجيكا)؛ بيفرلي هانت (كينغز كوليدج لندن، المملكة المتحدة)؛ هايكه غيدولد (طب الطوارئ، جامعة ستيلينبوش، جنوب أفريقيا)؛ ياي جان كيم (كلية الطب بجامعة سونغيونكوان، مركز سامسونغ الطبي، سول، جمهورية كوريا)؛ سانجيف كريشنا (جامعة سانت جورج في لندن، المملكة المتحدة)؛ ناتاليا بشينيشنايا (المعهد المركزي لبحوث الوبائيات، روسبوترينادزور، موسكو، الاتحاد الروسي)؛ سنية سبزواري (جامعة آغاخان، كراتشي، باكستان)؛ روهيت سارين (المعهد الوطني للسلس والأمراض التنفسية، نيودلهي، الهند)؛ ينزهونغ شين (مركز شنغهاي السريري للصحة العامة، جامعة فودان، شنغهاي، الصين)؛ شاليني سري رانغاناثان (جامعة كولومبو، سري لانكا)؛ ميريام ستيغيمان (شاريتيه، الجامعة الطبية، برلين، ألمانيا)؛ سريدهار فينكاتابورام (كينغز كوليدج لندن، المملكة المتحدة)؛ أناندا ويجيوكراما (وزارة الصحة، سري لانكا). بي-سين ليو (المركز الوطني للأمراض المعدية، سنغافورة).

فريق إعداد المبادئ التوجيهية المعني بالتوصية بعقار سوتروفيماب. للاطلاع على قائمة أسماء أعضاء الفريق الذين أصدروا التوصيات

السابقة، اضغط هنا.

وجدى أمين (وزارة الصحة والسكان، مصر)؛ فابيان ألبرتو خايميس باراغان (جامعة أنتيوكيا ميديلين، كولومبيا)؛ دنكان تشاندا (معهد البحوث الطبية والتدريب، زامبيا)؛ فو كوك دات (قسم الأمراض المعدية، جامعة هانوي الطبية، هانوي، فيت نام)؛ آن دي سوتر (كلية غنت للطب والعلوم الصحية، بلجيكا)؛ هايكه غيدولد (طب الطوارئ، جامعة ستيلينبوش، جنوب أفريقيا)؛ نيرينا هارلي (مستشفى ملبورن الملكي وإبورت للرعاية الصحية، ملبورن، أستراليا)؛ بيفرلي هانت (كينغز كوليديج لندن، المملكة المتحدة)؛ فيضة جيهان (جامعة آغا خان، باكستان)؛ سوشيل كومار كابرا (معهد عموم الهند للعلوم الطبية، نيودلهي، الهند)؛ ياي جان كيم (كلية الطب بجامعة سونغكيونكون، مركز سامسونغ الطبي، سول، جمهورية كوريا)؛ نيرانجان كيسون (قسم طب الأطفال وطب الطوارئ، جامعة كولومبيا البريطانية، فانكوفر، كندا)؛ سانجيف كريشنا (جامعة سانت جورج في لندن، المملكة المتحدة)؛ ثياغو ليسبوا (مستشفى كوراغاو، ساو باولو، البرازيل)؛ ناتاليا بشينيشنايا (المعهد المركزي لبحوث الوبائيات، روسوتريبنادزور، موسكو، الاتحاد الروسي)؛ روهيت سارين (المعهد الوطني للسلس وأمراض الجهاز التنفسي، نيودلهي، الهند)؛ مانو شانكار-هاري (كينغز كوليديج لندن، المملكة المتحدة)، ينتشونغ شين (مركز شنغهاي السريري للصحة العامة، جامعة فودان، شنغهاي، الصين)؛ شاليني سري رانغاناثان (جامعة كولومبو، سري لانكا)؛ رونالد سوانستروم (جامعة نورث كارولينا، الولايات المتحدة)؛ ميريام ستيغيمان (شاريتيه، الجامعة الطبية، برلين، ألمانيا)؛ سريدهار فينكاتابورام (كينغز كوليديج لندن، المملكة المتحدة)؛ بي-سين ليو (المركز الوطني للأمراض المعدية، سنغافورة).

فريق إعداد المبادئ التوجيهية المعنى بالمبادئ التوجيهية بشأن بلازما الناقلين. للاطلاع على قائمة أسماء أعضاء الفريق الذين أصدروا التوصيات السابقة، اضغط هنا.

وجدى أمين (وزارة الصحة والسكان، مصر)؛ إرلينا برهان (شعبة العدوى، قسم الأمراض الرئوية والتنفسية، كلية الطب، جامعة إنديونيسيا)؛ كارولين س كالفلي (جامعة كاليفورنيا، سان فرانسيسكو)؛ ماوريزيو ستشوني (مستشفى البحوث البشرية، ميلانو، إيطاليا)؛ فو كوك دات (قسم الأمراض المعدية، جامعة هانوي الطبية، هانوي، فيت نام)؛ هايكه غيدولد (طب الطوارئ، جامعة ستيلينبوش، جنوب أفريقيا)؛ باتريك غي (عضو لجنة المرضى، الولايات المتحدة الأمريكية)؛ نيرينا هارلي (مستشفى ملبورن الملكي وإبورت للرعاية الصحية، ملبورن، أستراليا)؛ مديحة هاشمي (جامعة ضياء الدين، كراتشي، باكستان)؛ سوشيل كومار كابرا (معهد عموم الهند للعلوم الطبية، نيودلهي، الهند)؛ سيما كاندا (عضو لجنة المرضى، أونتاريو، كندا)؛ ليتيسيا كاوانو-دورادو (معهد البحوث، مستشفى دو كوراغاو، ساو باولو، البرازيل)؛ نيرانجان كيسون (قسم طب الأطفال وطب الطوارئ، جامعة كولومبيا البريطانية، فانكوفر، كندا)؛ غريتا مينو (مستشفى ألسيفار، غواياكيل، إكوادور)؛ ناتاليا بشينيشنايا (المعهد المركزي لبحوث الوبائيات، روسوتريبنادزور، موسكو، الاتحاد الروسي)؛ نداء قادر (طب الرئة ورعاية الحالات الحرجة، كلية طب ديفيد غيفين، جامعة كاليفورنيا، لوس أنجليس، الولايات المتحدة)؛ سنية سيزواري (جامعة آغاخان، كراتشي، باكستان)؛ روهيت سارين (المعهد الوطني للسلس والأمراض التنفسية، نيودلهي، الهند)؛ ينزهونغ شين (مركز شنغهاي السريري للصحة العامة، جامعة فودان، شنغهاي، الصين)؛ شاليني سري رانغاناثان (جامعة كولومبو، سري لانكا)؛ ميريام ستيغيمان (شاريتيه، الجامعة الطبية، برلين، ألمانيا)؛ سريدهار فينكاتابورام (كينغز كوليديج لندن)؛ أناندا ويجيويكراما (وزارة الصحة، سري لانكا).

رؤساء لجان أساليب البحث

غوردون غيات (كاسيريفيماب وإمديفيماب، ومثبطات JAK)، برام روتشيفيرغ (حاصرات مُستَقْبَلات الإنترلوكين-6، وعقار إيفرمكتين، وريمديسيفير، ولوبينافير/ ريتونافير، وبلازما الناقيين، ومولنوبرافير)، ريد سيمينوك (هيدروكسي كلوروكين)، فرانسوا لامونتاني (الكورتيكوستيرويدات، وسوتروفيماب).

رؤساء اللجان السريرية

مايكل جاكوبز (كاسيريفيماب وإمديفيماب، وحاصرات مُستَقْبَلات الإنترلوكين - 6، وإيفرمكتين، وريمديسيفير، وهيدروكسي كلوروكين، ولوبينافير - ريتونافير، ومثبطات JAK)، بي-سين ليو (الكورتيكوستيرويدات)، ليتيسيا كاوانو-دورادو (بلازما الناقيين، وسوتروفيماب، ومولنوبرافير).

المعيون بموارد أساليب البحث

أرناف أغاروال (جامعة تورنتو، كندا)؛ توماس أغوريتساس (مستشفيات جامعة جنيف، سويسرا)؛ رومينا بريغارديللو-بيترسون (جامعة ماكماستر، كندا)؛ غوردون ه غويات (جامعة ماكماستر، كندا)؛ جورج توملينسون (قسم الطب الباطني، الشبكة الصحية الجامعية، تورنتو، كندا)؛ بير أولاف فاندفيك (مؤسسة ماجيك، جامعة أوسلو، النرويج)؛ لينان زينغ (مستشفى غرب الصين الجامعي الثاني، جامعة سيشوان، شينغو، الصين؛ جامعة ماكماستر، كندا).

لجنة التعاون لدعم المبادئ التوجيهية التي قامت بالتنسيق ما بين منظمة الصحة العالمية ومؤسسة ماجيك لبيئات النظام الإيكولوجي، لتيسير عملية الإعداد والنشر السريع لمبادئ المنظمة التوجيهية على مختلف منصات النشر: توماس أغوريتساس (مؤسسة ماجيك، مستشفيات جامعة جنيف)؛ جانيت دياز (منظمة الصحة العالمية)؛ هيلين مك دونالد (المجلة الطبية البريطانية)؛ غوردون غويات (جامعة ماكماستر، كندا)؛ بير أولاف فاندفيك (مؤسسة ماجيك، جامعة أوسلو)؛ جولي فيري (منظمة الصحة العالمية).

المستشارون المؤقتون:

شكر خاص للبروفيسور أندرو أوين (قسم الصيدلة الجزيئية والسريرية، جامعة ليفربول) لإسهاماته في تحليل الحرائك الدوائية لعقار إيفرمكتين، وحاصرات مُستَقْبَلات الإنترلوكين-6، وعقاري كاسيريفيماب وإمديفيماب، وبلازما الناقيين، والأجسام المضادة وحيدة النسيلة، ومثبطات JAK، وعقاري سوتروفيماب ومولنوبرافير .

وشكر خاص أيضاً للبروفيسور كريغ تومسون (جامعة أوكسفورد) لإسهاماته في الاختبارات التشخيصية من حيث صلاتها بالمبادئ التوجيهية المعنية بعقاري كاسيريفيماب وإمديفيماب.

المراجعون الخارجيون

شكر خاص للمراجعين الخارجيين لرؤاهم الجديرة بالثناء بشأن بلازما الناقيين، وعقاري كاسيريفيماب وإمديفيماب، وحاصرات مُستَقْبَلات الإنترلوكين - 6، وعقار إيفرمكتين، وسوتروفيماب، ومولنوبرافير.

أولا أبارا (منظمة أطباء بلا حدود)؛ ياسين عربي (جامعة الملك سعود بن عبد العزيز للعلوم الصحية، المملكة العربية السعودية)؛ مارسيو دا فونسيكا (منظمة أطباء بلا حدود)؛ ريتشارد كوجان (التحالف من أجل العمل الطبي الدولي)؛ كارولينا نانكليرس (منظمة أطباء بلا حدود)؛ ساشوين سينغ (منظمة أطباء بلا حدود).

وشكر خاص إلى بولا داكين (شركة ريجينيرون للمستحضرات الصيدلانية)، التي دُعيت لإبداء التعليقات حول عقاري كاسيريفيماب وإمديفيماب (الإصدار السادس) للوقوف على أي أخطاء متعلقة بالوقائع، وللتعليق على مدى وضوح اللغة المستخدمة، وعلى القضايا السياقية، وعلى الآثار المتعلقة بالتنفيذ. وجرى النظر في تعليقاتهم مع مراعاة مصالح شركة ريجينيرون للأدوية.

وشكر خاص إلى ليزا بوري (قسم الصيدلة، مستشفى مونت سيناي، تورونتو) لمساهماتها في أوراق المعلومات العملية كصيدلانية سريرية.

المخطط البياني المعلوماتي

شكر خاص للمجلة الطبية البريطانية لتقديمها المخطط البياني المعلوماتي لهذه المبادئ التوجيهية.

التمويل

جزيل الشكر لمؤسسة بيل وميليندا غيتس، وإدارة الصحة العامة في النرويج، ودولة ألمانيا.

وشكر خاص لمؤسسة ماجيك لبينات النظام الإيكولوجي، التي قدمت دعماً مجانياً للجوانب المنهجية.

أفرقة التحليل التلوي

شكر خاص لفريق التحليل التلوي الشبكي الحي بجامعة ماكماستر

أرناف أغاروال (جامعة تورنتو، كندا)؛ توماس أغوريتساس (ماجيك؛ مستشفيات جامعة جنيف، سويسرا)؛ جيسيكا ج بارتوشكو (جامعة ماكماستر، كندا)؛ رومينا بريغارديللو-بيترسون (جامعة ماكماستر، كندا)؛ ديريك ك تشو (جامعة ماكماستر، كندا)؛ بريتشيل غويان (جامعة ماكماستر، كندا)؛ أندريا دارزي (جامعة ماكماستر، كندا)؛ طاهرة ديفجي (جامعة ماكماستر، كندا)؛ بو فانغ (جامعة تشونغكينغ الطبية، الصين)؛ كارمن فانغ (شبكة ويليام أوسلر الطبية، كندا)؛ سيغنه أغنس فلتورب (جامعة أوسلو، النرويج)؛ فريد فوروتان (جامعة ماكماستر، كندا)؛ لونغ غي (جامعة لانتشو، الصين)؛ غوردون ه غويات (جامعة ماكماستر، كندا)؛ مي آه هان (جامعة تشوسون، جمهورية كوريا)؛ ديان هيلز-آنسدل (جامعة ماكماستر، كندا)؛ كيميا هونارماند (الجامعة الغربية، كندا)؛ ليانغينغ هو (جامعة لانتشو، الصين)؛ تشياورونغ هو (جامعة تشونغكينغ الطبية، الصين)؛ كازي إبراهيم (جامعة ماكماستر، كندا)؛ أرييل إزكوفيتش (دائرة العيادات الطبية في مستشفى أليمان، الأرجنتين)؛ إيلينا كوم (جامعة ماكماستر، كندا)؛ فرانسوا لامونتاني (جامعة شيربروك، كندا)؛ كين ليو (جامعة تشونغكينغ الطبية، الصين)؛ مارك لويب (جامعة ماكماستر، كندا)؛ مورا ماركويتشي (جامعة ماكماستر، كندا)؛ شيلي ل ماكلويد (سيناي هيلث، كندا)؛ شهرزاد موتاغي (جامعة ماكماستر، كندا)؛ سرينيفاس مورثي (جامعة بريتيش كولومبيا، كندا)؛ ريم أمصطفى (جامعة ماكماستر، كندا)؛ جون د نيري (جامعة ماكماستر، كندا)؛ هيكتور باردو - هيرنانديز (معهد سانت باو للبحوث الطبية الحيوية، إسبانيا)؛ أنيلا قاسم (جامعة ماكماستر، كندا)؛ غابرييل رادا (مؤسسة إبيستيمونيكوس، سنغافورة، شيلي)؛ إرياز بن رياض (مايو كلينيك روتشستر، الولايات المتحدة الأمريكية)؛ برام روتشفرغ

(جامعة ماكماستر، كندا)؛ بهنام ساديغيراد (جامعة ماكماستر، كندا)؛ نيجار سيكيريديوغلو (جامعة ماكماستر، كندا)؛ لولو شينغ (جامعة تشونغكينغ الطبية، الصين)؛ ريد إي سي سيمينوك (جامعة ماكماستر، كندا)؛ أشويني سريكانتا (جامعة ماكماستر، كندا)؛ شارلوت سويتز (جامعة ماكماستر، كندا)؛ بريتا تيندال (جامعة موناش، أستراليا)؛ ليهانا ثابان (جامعة ماكماستر، كندا)؛ جورج توملينسون (جامعة تورنتو، كندا)؛ تاري تيرنر (جامعة موناش، أستراليا)؛ بير أولاف فاندفيك (ماجيك، جامعة أوسلو، النرويج)؛ روبن ف م فيمويج (المركز الطبي الجامعي أوتريشت، هولندا)؛ أندريس فيتيري-غارسا (مؤسسة إبيستيمونيكوس، سنتياغو، شيلي)؛ ينغ وانغ (جامعة ماكماستر، كندا)؛ ليانغ ياو (جامعة ماكماستر، كندا)؛ تشيكانغ يي (جامعة ماكماستر، كندا)؛ دينا زيراتكار (جامعة ماكماستر، كندا) (1)(2)(3).

شكر خاص لفريق العمل المعني بالتقييم السريع لبيّنات المنظمة الخاصة بعلاجات كوفيد-19، لقيامهم بنشر: ارتباط إعطاء مضادات الإنترلوكين-6 بالوفيات وغيرها من النتائج لدى مرضى المستشفيات المصابين بعدوى كوفيد-19: تحليل تلوي استباقي (90).

مانو شانكار-هاري؛ كلير إل فال؛ بيتر جيه غودولفين؛ ديفيد فيشر؛ جوليان بي تي هيغينز؛ فرانثيسكا سبيغا؛ يلينا سافوفيتش؛ جين تيرني؛ نور أريسة مسنان؛ غابرييل بارون؛ جولي إس بنبنشتي؛ ليندسي آر بيرري؛ نيكلاس برومان؛ ألكسندر بياسي كافالكاتي؛ روس كولمان؛ ستيفاني إل دي بايزر؛ ليني بي جي ديرد؛ بيرري دومينغو؛ شريفة فريدة سيد عمر؛ أنا فرنانديز-كروز؛ تيس فوث؛ فيليب غارسيا؛ روزاريو غارسيا-فيكونا؛ إيزيدورو غونزاليس-ألفارو؛ أنتوني سي غوردون؛ ريتشارد هاينز؛ أوليفيه هيرمين؛ بيتر دلبو هوربي؛ نورا ك هوريك؛ كولدوب كومار؛ بارت إن لامبريشت؛ مارتن جيه لاندراي؛ لورنا ليل؛ ديفيد جيه ليدرير؛ إليزابيث لورينزي؛ خافيير مارييت؛ نيكولاس ميرشانت؛ نور أريسة مسنان؛ شاليني في موهان؛ مايكل سي نيفينز؛ جارمو أوكسي؛ خوسيه أ بيريز-مولينا؛ روفين بيزوف؛ رافاييل بورشر؛ سيمون بوستما؛ رينا راجاسوريار؛ أثيمالايت ف رامانان؛ بانكتي دي ريد؛ أبراهام روتغرز؛ أرنانزو سانشو-لوبيز؛ تود ب سبتو؛ سوماثي سيفابالاسينغام؛ أرفيندر سينغ سوين؛ ناتالي ستابلين؛ جون إتش ستون؛ جارث دلبو ستروهبهن؛ جوناس سوندين-كولبيرغ؛ جوليان توري-سيسنيروس؛ لاري دلبو تساي؛ هوبيرت فان هوغستراتن؛ توم فان ميرتن؛ فيفيان كورديرو فيغا؛ بيتر ويسترويل؛ سرينيفاز مورثي؛ جانيت في دياز؛ جون سي مارشال؛ جونathan أ سي ستيرن.

ونود أن نشكر شركة Hetero، ومختبرات الدكتور Reddy وشركة MSD (المعروفة باسم Merck في الولايات المتحدة وكندا) وشركة Ridgeback Biotherapeutics على مشاركة البيانات المنشورة مسبقاً والتي تم استخدامها لإجراء التحليل التلوي الذي يُسترد به في هذا التحديث الأخير للمبادئ التوجيهية لمنظمة الصحة العالمية (الإصدار التاسع).

المراجع

1. Siemieniuk RAC, Bartoszko JJ, Ge L, Zeraatkar D, Izcovich A, Pardo-Hernandez H, et al. : Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis. BMJ 2020;370: m2980 [Pubmed Journal](#)
2. Siemieniuk RAC, Bartoszko JJ, Diaz Martinez JP, Kum E, Qasim A, Zeraatkar D, et al. : Antibody and cellular therapies for treatment of covid-19: a living systematic review and network meta-analysis. BMJ 2021;374 n2231. [Journal](#)
3. Zeraatkar D, Cusano E, Diaz Martinez JP, Qasim A, Mangala S, Kum E, et al. : Tocilizumab and sarilumab alone or in combination with corticosteroids for COVID-19: a systematic review and network meta-analysis. medRxiv 2021 (<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.07.05.21259867v1>, accessed 30 June 2021). [Journal](#)
4. العلاجات الدوائية وكوفيد-19. جنيف: منظمة الصحة العالمية؛ 2021. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/342368/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2021.2-ara.pdf?sequence=18&isAllowed=y>، تم الاطلاع في 30 تشرين الثاني/نوفمبر 2021. [Website](#)
5. Lamontagne F, Agoritsas T, Macdonald H, Leo Y-S, Diaz J, Agarwal A, et al. : A living WHO guideline on drugs for covid-19. BMJ 2020;370 m3379 [Pubmed Journal](#)
6. التدبير العلاجي السريري لمرض كوفيد-19: مبادئ توجيهية قابلة للتحديث. جنيف: منظمة الصحة العالمية؛ 2021. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/338882/WHO-2019-nCoV-clinical-2021.1-1-ara.pdf?sequence=10&isAllowed=y>، تم الاطلاع في 7 كانون الأول/ديسمبر 2021. [Website](#)
7. مبادئ المنظمة التوجيهية القابلة للتعديل: أدوية للوقاية من عدوى كوفيد-19. جنيف: منظمة الصحة العالمية؛ 2021. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-prophylaxes-2021-1>، تم الاطلاع في 6 تموز/يوليو 2021. [Website](#) (بالإنكليزية فقط)
8. Lamontagne F, Agoritsas T, Siemieniuk R, Rochweg B, Bartoszko J, Askie L, et al. : A living WHO guideline on drugs to prevent covid-19. BMJ 2021;372: n526. [Pubmed Journal](#)
9. Bartoszko JJ, Siemieniuk RAC, Kum E, Qasim A, Zeraatkar D, Ge L, et al. : Prophylaxis against covid-19: living systematic review and network meta-analysis. BMJ 2021;373 n949. [Journal Website](#)
10. لوحة متابعة المنظمة الخاصة بفيروس كورونا (كوفيد-19) [قاعدة بيانات إلكترونية]. جنيف: منظمة الصحة العالمية؛ 2021. <https://covid19.who.int>، تم الاطلاع في 4 كانون الأول/ديسمبر 2021. [Website](#) (بالإنكليزية فقط)
11. Coronavirus (COVID-19) Vaccinations [online resource]. Our World in Data; 2021 (<https://ourworldindata.org/covid-vaccinations>, accessed 4 December 2021). [Website](#)
12. Naci H, Kesselheim AS, Röttingen JA, Salanti G, Vandvik PO, Cipriani A : Producing and using timely comparative evidence on drugs: lessons from clinical trials for COVID-19. BMJ 2020;371: m3869. [Pubmed Journal](#)
13. Maguire BJ, Guerin PJ : A living systematic review protocol for COVID-19 clinical trial registrations. Wellcome Open Res 2020;5 60. [Pubmed Journal](#)
14. RECOVERY Collaborative Group : Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19 – preliminary report. New Eng J Med 2020;384(8):693-704. [Pubmed Journal](#)
15. WHO SOLIDARITY Trial Consortium : Repurposed antiviral drugs for COVID-19 – interim WHO SOLIDARITY trial results. New Eng J Med 2021;384: 497-511. [Pubmed Journal](#)

16. The Writing Committee for the REMAP–CAP Investigators : Effect of hydrocortisone on mortality and organ support in patients with severe COVID–19: The REMAP–CAP COVID–19 corticosteroid domain randomized clinical trial. JAMA 2020;324(14):1317–1329. [Pubmed Journal](#)
17. ACTIV–3/TICO LY–CoV555 Study Group : A neutralizing monoclonal antibody for hospitalized patients with COVID–19. New Eng J Med 2021;384(10):905–914. [Pubmed Journal](#)
18. Wynants L, Van Calster B, Collins GS, Riley RD, Heinze G, Schuit E, et al. : Prediction models for diagnosis and prognosis of covid–19: systematic review and critical appraisal. BMJ 2020;369 m1328 [Pubmed Journal](#)
19. Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, Kovalchuk E, Gonzalez A, Delos Reyes V, et al. : Molnupiravir for Oral Treatment of Covid–19 in Nonhospitalized Patients. New Eng J Med 2021;386(6):509–520. [Pubmed Journal](#)
20. Hill A, Ellis L, Wang J, Pepperrell T : Prices versus costs of production for molnupiravir as a COVID–19 treatment. Research Square 2022; [Journal Website](#)
21. كشف المستضدات في تشخيص العدوى بفيروس كورونا-سارس-2. جنيف: منظمة الصحة العالمية؛ 2021. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/345948/WHO-2019-nCoV-Antigen-Detection-2021.1-ara.pdf?sequence=7&isAllowed=y>، تم الاطلاع في 20 شباط/فبراير 2022). [Website](#)
22. Hippisley–Cox J, Coupland CA, Mehta N, Keogh RH, Diaz–Ordaz K, Khunti K, et al. : Risk prediction of covid–19 related death and hospital admission in adults after covid–19 vaccination: national prospective cohort study. BMJ 2021;374 n2244. [Pubmed Journal](#)
23. European Medicines Agency : Use of molnupiravir for the treatment of COVID–19. (https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/lagevrio-also-known-molnupiravir-mk-4482-covid-19-article-53-procedure-assessment-report_en.pdf, accessed 10 February 2022). [Website](#)
24. Sheahan TP, Sims AC, Zhou S, Graham RL, Puijssers AJ, Agostini ML, et al. : An orally bioavailable broad–spectrum antiviral inhibits SARS–CoV–2 in human airway epithelial cell cultures and multiple coronaviruses in mice. Science translational medicine 2020;12(541):eabb5883. [Pubmed Journal](#)
25. Tao S, Zandi K, Bassit L, Ong YT, Verma K, Liu P, et al. : Comparison of anti–SARS–CoV–2 activity and intracellular metabolism of remdesivir and its parent nucleoside. Current research in pharmacology and drug discovery 2021;2 100045. [Pubmed Journal](#)
26. Kabinger F, Stiller C, Schmitzova J, Dienemann C, Kokic G, Hillen HS, et al. : Mechanism of molnupiravir–induced SARS–CoV–2 mutagenesis. Nature structural & molecular biology 2021;28(9):740–746. [Pubmed Journal](#)
27. Gordon CJ, Tchesnokov EP, Schinazi RF, Gotte M : Molnupiravir promotes SARS–CoV–2 mutagenesis via the RNA template. The Journal of biological chemistry 2021;297(1):100770. [Pubmed Journal](#)
28. Painter WP, Holman W, Bush JA, Almazedi F, Malik H, Erout NCJE, et al. : Human Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Molnupiravir, a Novel Broad–Spectrum Oral Antiviral Agent with Activity Against SARS–CoV–2. Antimicrobial agents and chemotherapy 2021;65(5):e02428–20. [Pubmed Journal](#)
29. Humeniuk R, Mathias A, Cao H, Osinusi A, Shen G, Chng E, et al. : Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Remdesivir, An Antiviral for Treatment of COVID–19, in Healthy Subjects. Clinical and translational science 2020;13(5):896–906. [Pubmed Journal](#)

30. Rosenke K, Hansen F, Schwarz B, Feldmann F, Haddock E, Rosenke R, et al. : Orally delivered MK-4482 inhibits SARS-CoV-2 replication in the Syrian hamster model. Research square 2020; [Pubmed Journal](#)
31. Cox RM, Wolf JD, Plemper RK : Therapeutically administered ribonucleoside analogue MK-4482/EIDD-2801 blocks SARS-CoV-2 transmission in ferrets. Nature microbiology 2021;6(1):11-18. [Pubmed Journal](#)
32. Abdelnabi R, Foo CS, Kaptein SJF, Zhang X, Do TND, Langendries L, et al. : The combined treatment of Molnupiravir and Favipiravir results in a potentiation of antiviral efficacy in a SARS-CoV-2 hamster infection model. EBioMedicine 2021;72 103595. [Pubmed Journal](#)
33. Abdelnabi R, Foo CS, De Jonghe S, Maes P, Weynand B, Neyts J : Molnupiravir Inhibits Replication of the Emerging SARS-CoV-2 Variants of Concern in a Hamster Infection Model. The Journal of infectious diseases 2021;224(5):749-753. [Pubmed Journal](#)
34. Prince T, Donovan-Banfield I, Goldswain H, Penrice-Randal R, Turtle L, Fletcher T, et al. : Antiviral activity of molnupiravir precursor NHC against Variants of Concern (VOCs) and its therapeutic window in a human lung cell model. bioRxiv 2021; [Journal Website](#)
35. Vangeel L, De Jonghe S, Maes P, Slechten B, Raymenants J, Andre E, et al. : Remdesivir, Molnupiravir and Nirmatrelvir remain active against SARS-CoV-2 Omicron and other variants of concern. bioRxiv 2021; [Journal Website](#)
36. Haseltine WA : Supercharging New Viral Variants: The Dangers Of Molnupiravir (Part 1). Forbes 2021; [Website](#)
37. November 30, 2021: Antimicrobial Drugs Advisory Committee Meeting Announcement. Food and Drug Administration (<https://www.fda.gov/advisory-committees/advisory-committee-calendar/november-30-2021-antimicrobial-drugs-advisory-committee-meeting-announcement-11302021>, accessed 20 February 2022). [Website](#)
38. Fact sheet for healthcare providers – Emergency Use Authorization (EUA) of baricitinib. United States Food and Drug Administration. (<https://www.fda.gov/media/143823/download>, accessed 4 January 2022). [Website](#)
39. Ely EW, Ramanan AV, Kartman CE, de Bono S, Liao R, Piruzeli MLB, et al. : Baricitinib plus standard of care for hospitalised adults with COVID-19 on invasive mechanical ventilation or extracorporeal membrane oxygenation: results of a randomised, placebo- controlled trial. medRxiv 2021; [Journal Website](#)
40. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, Tomashek KM, Wolfe CR, Ghazaryan V, et al. : Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. New Eng J Med 2021;384(9):795-807. [Pubmed Journal](#)
41. Marconi VC, Ramanan AV, de Bono S, Kartman CE, Krishnan V, Liao R, et al. : Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet Respir Med 2021;9(12):1407-1418. [Pubmed Journal](#)
42. Cao Y, Wei J, Zou L, Jiang T, Wang G, Chen L, et al. : Ruxolitinib in treatment of severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A multicenter, single-blind, randomized controlled trial. J Allergy Clin Immunol 2020;146(1):137-146.e3. [Pubmed Journal](#)
43. Study to assess the efficacy and safety of ruxolitinib in patients with COVID-19 associated cytokine storm (RUXCOVID). ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000 Feb 29. Identifier: NCT04362137. (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT04362137?view=results>, accessed 4 January 2022). [Website](#)
44. Guimaraes PO, Quirk D, Furtado RH, Maia LN, Saraiva JF, Antunes MO, et al. : Tofacitinib in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia. New Eng J Med 2021;385(5):406-415. [Pubmed Journal](#)

45. Mayence A, Vanden Eynde JJ : Baricitinib: A 2018 Novel FDA-Approved Small Molecule Inhibiting Janus Kinases. *Pharmaceuticals* 2019;12(1):37. [Pubmed Journal](#)
46. Fragoulis GE, McInnes IB, Siebert S : JAK-inhibitors. New players in the field of immune-mediated diseases, beyond rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2019;58(Suppl 1):i43-i54. [Pubmed Journal](#)
47. Schwartz DM, Kanno Y, Villarino A, Ward M, Gadina M, O'Shea JJ : JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases. *Nat Rev Drug Discov* 2017;17(1):78. [Pubmed Journal](#)
48. Wilhelm A, Widera M, Grikscheit K, Toptan T, Schenk B, Pallas C, et al. : Reduced neutralization of SARS-CoV-2 omicron variant by vaccine sera and monoclonal antibodies. *medRxiv* 2021; [Journal Website](#)
49. Cathcart AL, Havenar-Daughton C, Lempp FA, Ma D, Schmid MA, Agostini ML, et al. : The dual function monoclonal antibodies VIR-7831 and VIR-7832 demonstrate potent in vitro and in vivo activity against SARS-CoV-2. *bioRxiv* 2021; [Journal Website](#)
50. ACTIV-3/Therapeutics for Inpatients with COVID-19 (TICO) Study Group : Efficacy and safety of two neutralising monoclonal antibody therapies, sotrovimab and BR11-196 plus BR11-198, for adults hospitalised with COVID-19 (TICO): a randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2021;S1473-3099(21):00751-9. [Pubmed Journal](#)
51. Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E, Crespo Casal M, Moya J, Falci DR, et al. : Early treatment for COVID-19 with SARS-CoV-2 neutralizing antibody sotrovimab. *New Eng J Med* 2021;385(21):1941-1950. [Pubmed Journal](#)
52. Sotrovimab for injection. In: COVID-19 vaccines and treatments portal. Ottawa: Health Canada; 2021 (Product monograph; <https://covid-vaccine.canada.ca/info/pdf/sotrovimab-pm-en.pdf>, accessed 10 December 2021). [Website](#)
53. United States Food and Drug Administration : Fact sheet for healthcare providers – Emergency Use Authorization (EUA) of sotrovimab. (<https://www.fda.gov/media/149534/download>, accessed 4 January 2022). [Website](#)
54. Corti D, Purcell LA, Snell G, Veessler D : Tackling COVID-19 with neutralizing monoclonal antibodies. *Cell* 2021;184(12):3086-3108. [Pubmed Journal](#)
55. Kirenga B, Byakika-Kibwika P, Muttamba W, Kayongo A, Loryndah NO, Mugenyi L, et al. : Efficacy of convalescent plasma for treatment of COVID-19 in Uganda. *BMJ Open Respir Res* 2021;8(1):e001017. [Pubmed Journal](#)
56. Korley FK, Durkalski-Mauldin V, Yeatts SD, Schulman K, Davenport RD, Dumont LJ, et al. : Early convalescent plasma for high-risk outpatients with COVID-19. *New Eng J Med* 2021; 1951-1960. [Pubmed Journal](#)
57. Libster R, Perez Marc G, Wappner D, Coviello S, Bianchi A, Braem V, et al. : Early high-titer plasma therapy to prevent severe COVID-19 in older adults. *New Eng J Med* 2021;384(7):610-618. [Journal Website](#)
58. Avendano-Sola C, Ramos-Martinez A, Munez-Rubio E, Ruiz-Antoran B, Malo de Molina R, Torres F, et al. : Convalescent plasma for COVID-19: A multicenter, randomized clinical trial (preprint). *medRxiv* 2020; [Journal Website](#)
59. Salman OH, Mohamed HSA : Efficacy and safety of transfusing plasma from COVID-19 survivors to COVID-19 victims with severe illness. A double-blinded controlled preliminary study. *Egypt J Anaesth* 2020;36(1):264-272. [Journal](#)
60. RECOVERY Collaborative Group : Convalescent plasma in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 2021;397(10289):2049-2059. [Pubmed Journal](#)

61. Agarwal A, Mukherjee A, Kumar G, Chatterjee P, Bhatnagar T, Malhotra P : Convalescent plasma in the management of moderate COVID-19 in adults in India: open label phase II multicentre randomised controlled trial (PLACID Trial). *BMJ* 2020;371 m3939. [Journal Website](#)
62. Begin P, Callum J, Jamula E, Cook R, Heddle NM, Tinmouth A, et al. : Convalescent plasma for hospitalized patients with COVID-19: an open-label, randomized controlled trial. *Nat Med* 2021; 2012-2024. [Pubmed Journal Website](#)
63. Simonovich VA, Burgos Prax LD, Scibona P, Beruto MV, Vallone MG, Vazquez C, et al. : A randomized trial of convalescent plasma in COVID-19 severe pneumonia. *New Eng J Med* 2020;384(7):619-629. [Journal Website](#)
64. REMAP-CAP Investigators, Estcourt LJ : Convalescent plasma in critically ill patients with COVID-19. *medRxiv* 2021; [Journal Website](#)
65. Li L, Zhang W, Hu Y, Tong X, Zheng S, Yang J, et al. : Effect of convalescent plasma therapy on time to clinical improvement in patients with severe and life-threatening COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA* 2020; 460-470. [Pubmed Journal Website](#)
66. Sekine L, Arns B, Fabro BR, Cipolatti MM, Machado RRG, Durigon EL, et al. : Convalescent plasma for COVID-19 in hospitalised patients: an open-label, randomised clinical trial. *Eur Respir J* 2021; 2101471. [Pubmed Journal](#)
67. Pouladzadeh M, Safdarian M, Eshghi P, Abolghasemi H, Bavani AG, Sheibani B, et al. : A randomized clinical trial evaluating the immunomodulatory effect of convalescent plasma on COVID-19-related cytokine storm. *Intern Emerg Med* 2021;16 1-11. [Pubmed Journal](#)
68. Ray Y, Paul SR, Bandopadhyay P, D'Rozario R, Sarif J, Lahiri A, et al. : Clinical and immunological benefits of convalescent plasma therapy in severe COVID-19: insights from a single center open label randomised control trial. *medRxiv* 2020; [Journal Website](#)
69. AlQahtani M, Abdulrahman A, Almadani A, Alali SY, Al Zamrooni AM, Hejab AH, et al. : Randomized controlled trial of convalescent plasma therapy against standard therapy in patients with severe COVID-19 disease. *Sci Rep* 2021;11(1):9927. [Pubmed Journal](#)
70. Gharbharan A, Jordans CCE, GeurtsvanKessel C, den Hollander JG, Karim F, Mollema FPN, et al. : Effects of potent neutralizing antibodies from convalescent plasma in patients hospitalized for severe SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun* 2021;12(1):3189. [Pubmed Journal](#)
71. Casadevall A, Pirofski L-A : The convalescent sera option for containing COVID-19. *J Clin Investig* 2020;130(4):1545-1548. [Pubmed Journal](#)
72. Haagmans BL, Noack D, Okba NMA, Li W, Wang C, Bestebroer T, et al. : SARS-CoV-2 neutralizing human antibodies protect against lower respiratory tract disease in a hamster model. *J Infect Dis* 2021;223(12):2020-2028. [Pubmed Journal](#)
73. Sharma R, Sharma S : Physiology, Blood Volume. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2021; [Pubmed](#)
74. Lamikanra A, Nguyen D, Simmonds P, Williams S, Bentley EM, Rowe C, et al. : Comparability of six different immunoassays measuring SARS-CoV-2 antibodies with neutralizing antibody levels in convalescent plasma: From utility to prediction. *Transfusion* 2021;61(10):2837-2843. [Pubmed Journal](#)

75. O'Donnell MR, Grinsztejn B, Cummings MJ, Justman JE, Lamb MR, Eckhardt CM, et al. : A randomized double-blind controlled trial of convalescent plasma in adults with severe COVID-19. *J Clin Invest* 2021;131(13):e150646. [Pubmed Journal](#)
76. منظمة الصحة العالمية: تعزيز الاستجابة لسلالة أوميكرون المتحورة لفيروس كورونا-سارس-2 (B.1.1.529): موجز تقني وإجراءات ذات أولوية ينبغي للدول الأعضاء اتخاذها. [https://www.who.int/ar/publications/m/item/enhancing-readiness-for-omicron-\(b.1.1.529\)-technical-](https://www.who.int/ar/publications/m/item/enhancing-readiness-for-omicron-(b.1.1.529)-technical-) [Website](#) brief-and-priority-actions-for-member-states، تم الاطلاع في 7 كانون الثاني/يناير 2022).
77. United States Food and Drug Administration : Emergency use authorization (EUA) of REGEN-COV™ (casirivimab and imdevimab). (<https://www.fda.gov/media/145611/download>, accessed 1 September 2021). [Website](#)
78. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, Ali S, Gao H, Bhore R, et al. : REGEN-COV antibody cocktail clinical outcomes study in COVID-19 outpatients. medRxiv (<http://medrxiv.org/content/early/2021/06/06/2021.05.19.21257469.abstract>, accessed 1 August 2021). [Journal Website](#)
79. O'Brien MP, Forleo-Neto E, Sarkar N, Isa F, Hou P, Chan K-C, et al. : Subcutaneous REGEN-COV antibody combination in early SARS-CoV-2 infection. medRxiv (<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.06.14.21258569v1>, accessed 13 September 2021). [Journal Website](#)
80. National SARS-CoV-2 Serology Assay Evaluation Group : Performance characteristics of five immunoassays for SARS-CoV-2: a head-to-head benchmark comparison. *Lancet Infect Dis* 2020;20(12):1390-1400. [Pubmed Journal](#)
81. Peto T, UK COVID-19 Lateral Flow Oversight Team : COVID-19: Rapid antigen detection for SARS-CoV-2 by lateral flow assay: A national systematic evaluation of sensitivity and specificity for mass-testing. *EclinicalMedicine* 2021;36:100924. [Pubmed Journal](#)
82. Moshe M, Daunt A, Flower B, Simmons B, Brown JC, Frise R, et al. : SARS-CoV-2 lateral flow assays for possible use in national covid-19 seroprevalence surveys (React 2): diagnostic accuracy study. *BMJ* 2021;372:n423. [Pubmed Journal](#)
83. RECOVERY Collaborative Group : Casirivimab and imdevimab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. medRxiv (<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.06.15.21258542v1>, accessed 1 August 2021). [Journal Website](#)
84. Schandelmaier S, Briel M, Varadhan R, Schmid CH, Devasenapathy N, Hayward RA, et al. : Development of the Instrument to assess the Credibility of Effect Modification Analyses (ICEMAN) in randomized controlled trials and meta-analyses. *CMAJ* 2020;192(32):E901-E906. [Pubmed Journal](#)
85. Hansen J, Baum A, Pascal KE, Russo V, Giordano S, Wloga E, et al. : Studies in humanized mice and convalescent humans yield a SARS-CoV-2 antibody cocktail. *Science* 2020;369(6506):1010-1014. [Pubmed Journal](#)
86. Baum A, Ajithdoss D, Copin R, Zhou A, Lanza K, Negron N, et al. : REGN-COV2 antibodies prevent and treat SARS-CoV-2 infection in rhesus macaques and hamsters. *Science* 2020;370(6520):1110-1115. [Pubmed Journal](#)
87. Ryman JT, Meibohm B : Pharmacokinetics of Monoclonal Antibodies. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* 2017;6(9):576-588. [Pubmed Journal](#)

88. Casirivimab and imdevimab for injection. In: COVID-19 vaccines and treatments portal. Ottawa: Health Canada; 2021 (Product monograph; <https://covid-vaccine.canada.ca/info/pdf/casirivimab-imdevimab-pm-en.pdf>, accessed 10 September 2021). [Website](#)
89. منظمة الصحة العالمية. الفريق العامل المعني بالتقييم السريع لبيّنات علاجات كوفيد-19: العلاجات المضادة للإنترلوكين-6 للمرضى الداخليين المصابين بعدوى كوفيد-19: بروتوكول للتحليل التلوي الاستباقي للتجارب المعشّاة (بالإنكليزية فقط). (<https://www.who.int/publications/i/item/>). تم الاطلاع في 10 حزيران/يونيو 2021
90. منظمة الصحة العالمية. الفريق العامل المعني بالتقييم السريع لبيّنات علاجات كوفيد-19: الربط بين إعطاء مضادات الإنترلوكين-6 والوفيات وسائر الحصائل للمرضى الداخليين المصابين بعدوى كوفيد-19: تحليل تلوي استباقي (بالإنكليزية فقط). [Journal Website](#) JAMA 2021;326(6):499-518.
91. [WITHDRAWN] Elgazzar A, Hany B, Youssef SA, Hany B, Hafez M, Moussa H : Efficacy and safety of ivermectin for treatment and prophylaxis of COVID-19 pandemic. Research Square 2021; [Journal Website](#)
92. Reardon S : Flawed ivermectin preprint highlights challenges of COVID drug studies. Nature 2021;596(7871):173-174. [Pubmed Journal](#)
93. Kirti R, Roy R, Pattadar C, Raj R, Agarwal N, Biswas B, et al. : Ivermectin as a potential treatment for mild to moderate COVID-19 – a double blind randomized placebo-controlled trial. medRxiv 2021; [Journal Website](#)
94. Niaee MS, Gheibi N, Namdar P, Allami A, Zolghadr L, Javadi A, et al. : Ivermectin as an adjunct treatment for hospitalized adult COVID-19 patients: a randomized multi-center clinical trial. Research Square 2021; [Journal Website](#)
95. Mohan A, Tiwari P, Suri T, et al. : Ivermectin in mild and moderate COVID-19 (RIVET-COV): a randomized, placebo-controlled trial. Research Square 2021; [Journal Website](#)
96. Lopez-Medina E, Lopez P, Hurtado IC, Davalos DM, Ramirez O, Martinez E, et al. : Effect of ivermectin on time to resolution of symptoms among adults with mild COVID-19: a randomized clinical trial. JAMA 2021;325(14):1426-1435. [Journal Website](#)
97. Beltran-Gonzalez JL, Gonzalez-Gamez M, Mendoza-Enciso EA, Esparza-Maldonado RJ, Hernandez-Palacios D, Duenas-Campos S, et al. : Efficacy and safety of ivermectin and hydroxychloroquine in patients with severe COVID-19. A randomized controlled trial. medRxiv 2021; [Journal Website](#)
98. Abd-Elsalam S, Noor RA, Badawi R, Khalaf M, Esmail ES, Soliman S, et al. : Clinical study evaluating the efficacy of ivermectin in COVID-19 treatment: A randomized controlled study. J Med Virol 2021;93(10):5833-5838. [Journal Website](#)
99. Vallejos J, Zoni R, Bangher M, Villamandos S, Bobadilla A, Plano F, et al. : Ivermectin to prevent hospitalizations in patients with COVID-19 (IVERCOR-COVID19) a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. BMC Infect Dis 2021;21(1):635. [Journal Website](#)
100. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Rind D, et al. : GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence – imprecision. J Clin Epidemiol 2011;64(12):1283-1293. [Pubmed Journal](#)
101. Okumuj N, Demirturk N, Qetinkaya RA, Guner R, Avci IY, Orhan S, et al. : Evaluation of the effectiveness and safety of adding ivermectin to treatment in severe COVID-19 patients. BMC Infect Dis 2021;21 411. [Journal](#)
102. Podder CS, Chowdhury N, Sina MI, Haque WM : Outcome of ivermectin treated mild to moderate COVID-19 cases: a singlecentre, open-label, randomised controlled study. IMC J Med Sci 2020;14(2):11-18. [Journal](#)

103. Hashim HA, Maulood MF, Rasheed AM, Fatak DF, Kabah KK, Abdulmir AS : Controlled randomized clinical trial on using ivermectin with doxycycline for treating COVID-19 patients in Baghdad, Iraq. medRxiv 2020; [Journal Website](#)
104. Chowdhury AT, Shahbaz M, Karim MR, Islam J, Dan G, He S : A comparative study on ivermectin-doxycycline and hydroxychloroquine-azithromycin therapy on COVID-19 patients. EJMO 2021;5(1):63-70. [Journal](#)
105. Stromectol® (ivermectin). Package insert [online]. Netherlands: MSD BV, 2009 (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/050742s0261bl.pdf, accessed 20 March 2021). [Website](#)
106. Jermain B, Hanafin PO, Cao Y, Lifschitz A, Lanusse C, Rao GG : Development of a minimal physiologically-based pharmacokinetic model to simulate lung exposure in humans following oral administration of ivermectin for COVID-19 drug repurposing. J Pharm Sci 2020;109(12):3574-3578. [Pubmed Journal](#)
107. Arshad U, Pertinez H, Box H, Tatham L, Rajoli RKR, Curley P, et al. : Prioritization of anti-SARS-Cov-2 drug repurposing opportunities based on plasma and target site concentrations derived from their established human pharmacokinetics. Clin Pharmacol Ther 2020;108(4):775-790. [Pubmed Journal](#)
108. Pena-Silva R, Duffull SB, Steer AC, Jaramillo-Rincon SX, Gwee A, Zhu X : Pharmacokinetic considerations on the repurposing of ivermectin for treatment of COVID-19. Br J Clin Pharmacol 2021;87(3):1589-1590. [Pubmed Journal](#)
109. de Melo GD, Lazarini F, Larrous F, Feige F, Kornobis E, Levallois S, et al. : Attenuation of clinical and immunological outcomes during SARS-CoV-2 infection by ivermectin. EMBO Mol Med 2021;13(8):e14122. [Journal](#)
110. Parvez MSA, Karim MA, Hasan M, Jaman J, Karim Z, Tahsin T, et al. : Prediction of potential inhibitors for RNA-dependent RNA polymerase of SARS-CoV-2 using comprehensive drug repurposing and molecular docking approach. Int J Biol Macromol 2020;163 1787-1797. [Pubmed Journal](#)
111. Mody V, Ho J, Wills S, Mawri A, Lawson L, Ebert MCCJC, et al. : Identification of 3-chymotrypsin like protease (3CLPro) inhibitors as potential anti-SARS-CoV-2 agents. Commun Biol 2021;4(1):93. [Pubmed Journal](#)
112. Arouche TDS, Martins AY, Ramalho TDC, Jdnior RNC, Costa FLP, Filho TSDA, et al. : Molecular docking of azithromycin, ritonavir, lopinavir, oseltamivir, ivermectin and heparin interacting with coronavirus disease 2019 main and severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 3C-like proteases. J Nanosci Nanotechnol 2021;21(4):2075-2089. [Pubmed Journal](#)
113. Kalhor H, Sadeghi S, Abolhasani H, Kalhor R, Rahimi H : Repurposing of the approved small molecule drugs in order to inhibit SARS-CoV-2 S protein and human ACE2 interaction through virtual screening approaches. J Biomol Struct Dyn 2020; 1-16. [Pubmed Journal](#)
114. Lehrer S, Rheinstein PH : Ivermectin docks to the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain attached to ACE2. In Vivo 34(5):3023-3026. [Pubmed Journal](#)
115. Zhang X, Song Y, Ci X, An N, Ju Y, Li H, et al. : Ivermectin inhibits LPS-induced production of inflammatory cytokines and improves LPS-induced survival in mice. Inflamm Res 2008;57(11):524-529. [Pubmed Journal](#)
116. Ventre E, Rozieres A, Lenief V, Albert F, Rossio P, Laoubi L, et al. : Topical ivermectin improves allergic skin inflammation. Allergy 2017;72(8):1212-1221. [Pubmed Journal](#)
117. Yan S, Ci X, Chen NA, Chen C, Li X, Chu X, et al. : Anti-inflammatory effects of ivermectin in mouse model of allergic asthma. Inflamm Res 2011;60(6):589-596. [Pubmed Journal](#)

118. Krause RM, Buisson B, Bertrand S, Corringer PJ, Galzi JL, Changeux JP, et al. : Ivermectin: a positive allosteric effector of the alpha7 neuronal nicotinic acetylcholine receptor. *Mol Pharmacol* 1998;53(2):283-294. [Pubmed](#)
119. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. : Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2020;395(10236):1569-1578. [Pubmed Journal](#)
120. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. : Remdesivir for the Treatment of Covid-19 – Final Report. *New Eng J Med* 2020;383: 1813-1826. [Pubmed Journal](#)
121. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, Arribas Lopez JR, Cattelan AM, Soriano Viladomiu A, et al. : Effect of remdesivir vs standard care on clinical status at 11 days in patients with moderate COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA* 2020;324(11):1048-1057. [Pubmed Journal](#)
122. Rochwerg B, Agarwal A, Zeng L, Leo Y-S, Appiah JA, Agoritsas T, et al. : Remdesivir for severe covid-19: a clinical practice guideline. *BMJ* 2020;370 m2924. [Pubmed Journal](#)
123. COVID-19 Treatment Guidelines Panel : Coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines. National Institutes of Health; 2020 (<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>, accessed 01 July 2021). [Website](#)
124. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, et al. : Features of 20 133 UK patients in hospital with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ* 2020;369: m1985. [Pubmed Journal](#)
125. Ye Z, Wang Y, Colunga-Lozano LE, Prasad M, Tangamornsuksan W, Rochwerg B, et al. : Efficacy and safety of corticosteroids in COVID-19 based on evidence for COVID-19, other coronavirus infections, influenza, community-acquired pneumonia and acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2020;192(27):E756-E767. [Pubmed Journal](#)
126. Rochwerg B, Oczkowski SJ, Siemieniuk RAC, Agoritsas T, Belley-Cote E, D'Aragon F, et al. : Corticosteroids in sepsis: an updated systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2018;46(9):1411-1420. [Pubmed Journal](#)
127. منظمة الصحة العالمية: أسئلة وأجوبة: الديكساميثازون وكوفيد-19. <https://www.who.int/ar/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-covid-19-dexamethasone> تم الاطلاع في 20 شباط/فبراير 2021. [Website](#)
128. Persaud N, Jiang M, Shaikh R, Bali A, Oronsaye E, Woods H, et al. : Comparison of essential medicines lists in 137 countries. *Bull World Health Org* 2019;97(6):394-404. [Pubmed Journal](#)
129. منظمة الصحة العالمية. الفريق العامل المعني بالتقييم السريع لبيانات علاجات كوفيد-19: الربط بين إعطاء الكورتيكوستيرويدات الجهازية والوفيات بين مرضى الحالات الوخيمة لعدوى كوفيد-19: تحليل تلوي (بالإنكليزية فقط). *JAMA* 2020;324(13):1330-1341. [Pubmed Journal](#)
130. Corral-Gudino L, Bahamonde A, Arnaiz-Revillas F, Gomez-Barquero J, Abad^a-Otero J, Garca-Ibarbia C, et al. : Methylprednisolone in adults hospitalized with COVID-19 pneumonia: An open-label randomized trial (GLUCOCOVID). *Wien Klin Wochenschr* 2021;133(7-8):303-311. [Journal](#)
131. Efficacy of dexamethasone treatment for patients with ARDS caused by COVID-19 (DEXA-COVID19). *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000 Feb 29. Identifier NCT04325061. (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04325061>, accessed 31 August 2020). [Website](#)
132. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, Berwanger O, Rosa RG, Veiga VC, et al. : Effect of dexamethasone on days alive and ventilator-free in patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome and COVID-19: the CoDEX randomized clinical trial. *JAMA* 2020;324(13):1307-1316. [Pubmed Journal](#)

133. Dequin P-F, Heming N, Meziani F, Plantefeve G, Voiriot G, Badie J, et al. : Effect of hydrocortisone on 21-day mortality or respiratory support among critically ill patients with COVID-19: a randomized clinical trial. JAMA 2020;324(13):1298-1306. [Pubmed Journal](#)
134. Glucocorticoid therapy for COVID-19 critically ill patients with severe acute respiratory failure (Steroids-SARI). ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000 Feb 29. Identifier NCT04244591. (<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04244591>, accessed 31 August 2020).
135. Jeronimo CMP, Farias MEL, Val FFA, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo GC, et al. : Methylprednisolone as adjunctive therapy for patients hospitalized with COVID-19 (Metcovid): a randomised, double-blind, phase IIb, placebo-controlled trial. Clin Infect Dis 2020;72(9):e373-e381. [Pubmed Journal](#)
136. دليل المنظمة لإعداد المبادئ التوجيهية. جنيف: منظمة الصحة العالمية؛ 2008
تم الاطلاع في 18 شباط/فبراير 2021). <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/145714/9789246548965-ara.pdf?sequence=14&isAllowed=y>
137. Qaseem A, Forland F, Macbeth F, Ollenschlager G, Phillips S, van der Wees P, et al. : Guidelines International Network: toward international standards for clinical practice guidelines. Ann Int Med 2012;156(7):525-531. [Pubmed Journal](#)
138. Vandvik PO, Brandt L, Alonso-Coello P, Treweek S, Akl EA, Kristiansen A, et al. : Creating clinical practice guidelines we can trust, use, and share: a new era is imminent. Chest 2013;144(2):381-389. [Pubmed Journal](#)
139. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. : GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2008;336(7650):924-926. [Pubmed Journal](#)
140. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist GE, Liberati A, et al. : Going from evidence to recommendations. BMJ 2008;336(7652):1049-1051. [Pubmed Journal](#)
141. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. : GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. J Clin Epidemiol 2011;64(4):383-394. [Pubmed Journal](#)
142. Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. : GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. J Clin Epidemiol 2011;64(4):401-406. [Pubmed Journal](#)
143. Andrews JC, Schunemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA, et al. : GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation-determinants of a recommendation's direction and strength. J Clin Epidemiol 2013;66(7):726-735. [Pubmed Journal](#)