

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
IPT-152/VI/01092023

Informe de Posicionamiento Terapéutico de remdesivir (Veklury®) en tratamiento de COVID-19 en adultos y pacientes pediátricos (que pesen al menos 40 kg), que no requieren oxígeno suplementario y que presentan un riesgo más alto de evolucionar a COVID-19 grave

Fecha de publicación: 01 de septiembre de 2023

Introducción

Desde que en diciembre 2019 se notificaran en Wuhan (China) los primeros casos de un brote de neumonía atípica, causado por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2, la rápida expansión a nivel global de esta nueva enfermedad condujo a la declaración de pandemia por parte de la Organización Mundial de la Salud (OMS) el 11 de marzo de 2020^{1,2}.

A nivel global, hasta mediados de julio de 2022, la OMS ha notificado más de 557 millones de casos confirmados de COVID-19 (o enfermedad por SARS-CoV-2), incluyendo más de 6,3 millones de muertes³. En España, a fecha de 15 de julio, se han confirmado un total de 13.090.476 casos de infección, 2.155.866 de ellos notificados en ≥ 60 años, y un total de 109.348 de casos fallecidos⁵.

La mayoría de las infecciones por SARS-CoV-2 son asintomáticas o leves, produciendo un cuadro clínico con síntomas inespecíficos (fiebre, tos, dolor de garganta, astenia, cefalea, vómitos y diarrea). No obstante, según la experiencia obtenida en estos dos años, se pueden identificar una serie de factores de riesgo de progresión a enfermedad grave. Entre ellos, los más frecuentes son la edad avanzada, comorbilidades preexistentes (diabetes, obesidad, enfermedades cardíacas, neurológicas, pulmonares, inmunológicas, cáncer, embarazo y tabaquismo) y sexo masculino. La progresión a enfermedad grave viene definida por desarrollo de disnea, neumonía y/o síndrome de distrés respiratorio agudo, que puede requerir ventilación mecánica, con posibilidad de ingreso hospitalario, necesidad de cuidados intensivos o muerte^{6,7}.

La tasa de hospitalización y muerte por COVID-19 se ha visto reducida de manera drástica en los últimos meses con la irrupción de las nuevas variantes menos patógenas, así como la administración de las vacunas⁸.

Desde el inicio de la pandemia, se ha realizado un gran esfuerzo por el desarrollo de vacunas y alternativas terapéuticas para la prevención y tratamiento de la COVID-19. Esta aproximación se ha llevado a cabo mediante procesos de evaluación acelerada que consisten en la evaluación del beneficio/riesgo a medida que los datos están disponibles, asegurando que las decisiones regulatorias y científicas se basan en evidencia de eficacia, seguridad y calidad. Este tipo de evaluación ha permitido acortar los tiempos de autorización de nuevas alternativas o nuevas indicaciones de medicamentos ya autorizados^{1,9,10}, aunque en ocasiones las incertidumbres son importantes.

El antiviral remdesivir (Veklury®) está autorizado en la Unión Europea para el tratamiento de la enfermedad grave en pacientes adultos y pediátricos (de al menos 4 semanas de edad y que pesen al menos 3 kg), entendida como aquella que requiere el uso de oxigenoterapia suplementaria. Además, el arsenal terapéutico para esta indicación comprende inmunomoduladores: tocilizumab (RoActemra®), anakinra (Kineret®) y dexametasona.

Para el tratamiento de la enfermedad leve (sin requerimiento de oxigenoterapia), con el objetivo de evitar la progresión a enfermedad grave en pacientes con factores de riesgo, se dispone en la actualidad de antivirales y anticuerpos monoclonales (Tabla 1). Los antivirales autorizados para el tratamiento de la enfermedad leve son: remdesivir (Veklury®) y nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®). Los anticuerpos monoclonales autorizados para el tratamiento de la enfermedad leve son casirivimab-imdevimab (Ronapreve®), regdanvimab (Regkirona®) y sotrovimab (Xevudy®).

En cuanto a la profilaxis, las siguientes vacunas están actualmente autorizadas para la inmunización activa, dos vacunas de ARNm (Comirnaty® y Spikevax®), dos vacunas de adenovirus (Vaxzevria® y Jcovden®), una vacuna inactivada (Valneva®) y tres vacunas de subunidades proteicas de la espícula del SARS-CoV-2 (Nuvaxovid®, VidPrevtyn Beta® y Bimervax®), estas dos últimas autorizadas únicamente como dosis de refuerzo en adultos vacunados previamente con vacunas de ARNm o de adenovirus en el caso de VidPrevtyn Beta® y de ARNm en el caso de Bimervax®⁸. Por otra parte, los anticuerpos monoclonales casirivimab/imdevimab (Ronapreve®) y tixagevimab/cilgavimab (Evusheld®) también han sido autorizados en la indicación de prevención de la enfermedad.

Este importante desarrollo de alternativas terapéuticas para el abordaje de la enfermedad, se ha encontrado con un importante desafío debido a la continua aparición de variantes del virus SARS-CoV-2, designadas por la OMS con letras del alfabeto griego, que comprometen en mayor o menor medida su eficacia, condicionando las medidas de prevención y tratamiento. Desde el punto de vista de la vigilancia se consideran variantes de interés para la salud pública (VOC, por sus siglas en inglés, Variant of Concern) aquellas para las que existen evidencias que indican un posible incremento en la transmisibilidad, la gravedad de la enfermedad y/o el escape a la respuesta inmunitaria tras la infección natural o la vacunación con variantes previas, teniendo un impacto en la situación epidemiológica¹¹.

Las primeras variantes de preocupación identificadas, que en la actualidad ya están prácticamente desaparecidas de la circulación mundial, fueron la variante alfa (B.1.1.7), más contagiosa y probablemente más virulenta que las variantes anteriores, las variantes beta (B.1.351), gamma (P.1) y delta (B.1.617.2).

De acuerdo con el Centro Europeo de Control y Prevención de Enfermedades Infecciosas (ECDC), en la actualidad la VOC es la variante ómicron, que comprende cinco linajes, siendo el predominante BA.5¹¹. Esta variante presenta un alto número de mutaciones que condicionan un mayor escape inmunitario, tanto a la inmunización activa como a la inmunización pasiva obtenida mediante la administración de anticuerpos monoclonales^{12,13,14}, incremento en transmisibilidad y menor gravedad.

En octubre 2022, los sublinajes ómicron predominantes pertenecían a la variante BA.5. En el año 2023, la prevalencia de BQ.1.1 (subvariante de BA.5) y XBB (subvariante BA.2) está aumentando rápidamente, que se caracterizan por un mayor escape inmunitario condicionando las alternativas de tratamiento¹⁵.

Remdesivir (Veklury 100mg®)

Veklury 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión contiene el principio activo remdesivir.

Está indicado para el tratamiento de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) en (16):

- pacientes adultos y pediátricos (de al menos 4 semanas de edad y que pesen al menos 3 kg) con neumonía que requieren oxígeno suplementario (oxígeno de alto o bajo flujo u otra ventilación no invasiva al inicio del tratamiento).
- pacientes adultos y pediátricos (que pesen al menos 40 kg) que no requieren oxígeno suplementario y que presentan un riesgo más alto de evolucionar a COVID-19 grave.

La indicación en pacientes con neumonía que requieren oxígeno suplementario es evaluada en otro IPT publicado en abril de 2021 (14). En la evaluación de este IPT se considera la indicación en pacientes adultos y pediátricos (que pesen al menos 40 kg) que no requieren oxígeno suplementario y que presentan un riesgo más alto de evolucionar a COVID-19 grave.

La dosis recomendada de remdesivir es una dosis única de carga de 200 mg seguida de 100 mg administrados una vez al día a partir del segundo día de tratamiento.

La duración total del tratamiento debe ser de 3 días y debe iniciarse lo antes posible tras diagnóstico de COVID-19 dentro de un plazo de 7 días después del inicio de los síntomas¹⁶.

Farmacología

Remdesivir es un antiviral de uso sistémico. Estructuralmente es un profármaco, cuyo metabolito activo actúa como análogo del trifosfato de adenosina (ATP) con el que compete en la incorporación en las cadenas de ARN nacientes, lo que resulta en la terminación retardada de la cadena durante la replicación del ARN viral.

Eficacia

La eficacia y seguridad de remdesivir en la indicación de pacientes adultos y pediátricos (que pesen al menos 40 kg) COVID-19 con alto riesgo de progresión a enfermedad grave, se basa en el estudio GS-US-540-9012 (PINETREE)¹⁷.

Se trata de estudio de fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en el que se evalúa la eficacia y seguridad de remdesivir en el tratamiento de pacientes con enfermedad COVID 19, no hospitalizados con inicio de síntomas en los 7 días previos y en riesgo de progresión a enfermedad grave.

Los criterios de inclusión del estudio fueron pacientes ≥ 18 años (en caso de haber sido aprobado por los correspondientes Institutional Review Board/Independent Ethics Committee (IRB/IEC) de cada centro, podían también ser incluidos pacientes ≥ 12 años con peso ≥ 40 kg)) con infección por SARS-CoV-2 confirmada por diagnóstico molecular (PCR o prueba de antígenos) en los 4 días anteriores al cribado.

Estos pacientes debían presentar ≥ 1 síntoma(s) compatibles con COVID-19 (fiebre, tos, fatiga, dificultad respiratoria, dolor de garganta, dolor de cabeza, mialgia/artralgia) con inicio ≤ 7 días anteriores a la aleatorización, sin requerimientos ni expectativas de requerir oxígeno suplementario, ni de hospitalización (≥ 24 horas de cuidados/ingreso). Todos los pacientes debían tener al menos uno de los siguientes factores de riesgo de progresión a enfermedad grave: edad ≥ 60 años, enfermedad pulmonar crónica, hipertensión, enfermedad cardiovascular o cerebrovascular, diabetes mellitus, obesidad (IMC ≥ 30), inmunodepresión, enfermedad renal crónica leve o moderada, enfermedad hepática crónica, cáncer o anemia falciforme.

Los criterios de exclusión fueron participación en cualquier otro estudio de prevención o tratamiento experimental frente a COVID-19, hospitalización o requerimientos de oxígeno previos por COVID-19 (≥ 24 horas), tratamiento con fármacos con actividad o potencial actividad directa antiviral frente a SARS-CoV-2 o administración de fármacos aprobados o en investigación frente a SARS-CoV-2 (sí permitidos en caso de otra indicación excepto cloroquina o hidroxiclороquina) o bien, haber recibido cualquier vacuna frente a SARS-CoV-2. También se excluyeron pacientes con ALT o AST ≥ 5 veces por encima del límite normal o aclaramiento de creatinina disminuido (< 30 ml/min, según Cockcroft-Gault en ≥ 18 años, o

tasa de filtrado glomerular (eGFR) < 30 mL/min/1,73 m², según Schwartz en <18 años) hasta en los 90 días antes del cribado. También fueron excluidos los pacientes en tratamiento concomitante con cloroquina o hidroxiclороquina para cualquier indicación, inductores potentes de glicoproteína-P (como por ejemplo rifampicina o medicinas a base de plantas) y fármacos en investigación o autorizados para tratamiento de la infección por virus SARS-CoV-2.

Los pacientes reclutados fueron aleatorizados (1:1) a recibir tratamiento con una dosis diaria de remdesivir en perfusión intravenosa durante tres días (200 mg el primer día seguido de 100 mg los días 2 y 3) o volumen equivalente de placebo los días 1-3 (doble ciego). Estratificación por edad, región, factores de riesgo, tiempo desde inicio de síntomas y lugar de administración de la medicación (centros sanitarios o en casa bajo supervisión).

La variable principal de eficacia fue una variable combinada de eventos de hospitalización relacionada con COVID-19 (≥ 24 horas de cuidados agudos) o muerte por cualquier causa hasta el día 28. La variable principal de seguridad, fue la proporción de pacientes que tuvieron reacciones adversas relacionadas con el tratamiento.

Se definieron las siguientes ocho variables secundarias: variable combinada de atención médica por COVID-19 o muerte por cualquier causa hasta el día 14 y hasta el día 28, mortalidad por cualquier causa hasta el día 28, proporción de pacientes hospitalizados hasta el día 28, variable combinada de hospitalización por COVID-19 (al menos 24 horas de ingreso) o muerte por cualquier causa hasta el día 14, cambio medio de carga viral SARS-CoV-2 nasofaríngea desde valor basal hasta el día 7, tiempo hasta alivio (leve o ausencia) de síntomas basales de enfermedad COVID-19 notificados al inicio del estudio a través del cuestionario FLU-PRO Plus y proporción de pacientes con requerimientos de oxígeno suplementario hasta el día 28.

630 pacientes fueron reclutados en un total de 64 centros distribuidos en Estados Unidos (95% participantes), Dinamarca, España y el Reino Unido. 584 participantes fueron aleatorizados, 292 en grupo remdesivir y 292 en grupo placebo. Finalmente fueron 562 los participantes que recibieron al menos una dosis de tratamiento, 279 en el grupo remdesivir y 283 en el grupo placebo, constituyendo la población de análisis (FAS) y la población de seguridad del estudio.

Las características demográficas y clínicas basales de los pacientes resultaron balanceadas entre los dos brazos de tratamiento. De los pacientes reclutados, 47,9% fueron mujeres, 80,4% de raza blanca, y 41,8% de etnia hispana o latina. La mediana de edad fue de 52 años y la mediana de IMC 30,7 kg/m². Un total de 30,2% de pacientes tenían ≥ 60 años. Entre los factores de riesgo de progresión más frecuentes se encontraban diabetes mellitus (61,6%), obesidad (55,2%), e hipertensión (47,7%). Ocho pacientes (1,40%) menores de 18 años fueron incluidos. La media de tiempo desde el inicio de síntomas antes de la primera dosis fue de

5 días (rango intercuartílico, 3 a 6), y la media de tiempo desde la confirmación de infección por SARS-CoV-2 hasta screening fueron 2 días (rango intercuartílico, 1 a 4). Un total de 16,5% pacientes recibieron al menos una infusión en casa y 2,70% recibieron al menos una infusión en una unidad de enfermería.

De acuerdo con el protocolo, la variable principal de eficacia se evaluó en la población FAS, conformadas por los 562 pacientes que recibieron al menos una dosis de tratamiento. La reducción del riesgo de evento de hospitalización debido a COVID-19 y/o muerte por cualquier causa hasta día 28 benefició al grupo remdesivir frente al grupo placebo (HR 0,134 [IC 95% 0,031- 0,586], p 0,0076). Dos pacientes (0,7%) de los 279 que recibieron remdesivir frente a 15 de 283 (5,3%) que recibieron placebo, tuvieron evento de hospitalización por COVID-19 y/o muerte por cualquier causa hasta día 28. Todos los eventos de hospitalizaciones por COVID-19 se produjeron antes del día 14, no hubo ninguna muerte en ninguno de los grupos hasta día 28.

Algunas de las variables secundarias, se estudiaron en la población de análisis modificada (mFAS). 4 de 246 pacientes (1,6%) en el grupo remdesivir frente a 21/252 (8,3%) en el grupo placebo tuvieron un evento de visita médica relacionada con enfermedad COVID-19 y/o muerte hasta día 28 (HR 0,191 [IC 95%, 0,065- 0,555] p 0,0024). Como se ha mencionado anteriormente, no hubo ningún evento de muerte por cualquier causa hasta día 28. En esta misma población, un total de 2 pacientes (0,8%) en el grupo de remdesivir y 20 (7,9%) en el grupo placebo tuvieron un evento de visita médica relacionada con COVID 19 (HR 0,10 [IC 95% 0,023-0,430] p 0,0019).

Otras, sin embargo, fueron estudiadas en la población FAS-ITT. Un total de 5 de 279 pacientes (1,8%) en el grupo de remdesivir frente 18 de 283 (6,4%) en el grupo placebo fueron hospitalizados por cualquier causa hasta día 28. Un análisis post hoc mostró un 72% de riesgo menor de hospitalización por cualquier causa a día 28 en el grupo remdesivir comparado con el grupo placebo (HR 0,28; [95% IC 0,10-0,75). En el estudio de la variable secundaria eventos de hospitalización o muerte hasta día 14 se obtuvieron los mismos resultados que para la variable principal. Un solo paciente (0,4%) en el grupo de tratamiento con remdesivir frente a 5 pacientes (1,8%) en tratamiento con placebo requirieron aportes suplementarios de oxígeno hasta día 28 (p=0,2163).

En relación al análisis del tiempo hasta alivio de síntomas, 126 pacientes completaron al inicio del estudio y antes de recibir la primera dosis, el cuestionario FLU-PRO Plus. De estos, 23/66 (34,8%) en el grupo remdesivir y 15/60 (25,0%) en el grupo placebo notificaron alivio de síntomas (leves o ausentes) hasta día 14 (proporción 1,41; [IC 95% 0,73-2.69]). Sin embargo, entre los pacientes que habían experimentado una mejoría, 7/23 pacientes en el grupo remdesivir (30,4%) y 5/15 pacientes (13,3%) en el grupo placebo notificaron haber sufrido empeoramiento de los síntomas tras el alivio inicial. En un análisis post hoc donde se incluyen pacientes que completaron el cuestionario basal antes o después de la primera

infusión, 61 de 169 pacientes (36,1%) en el grupo remdesivir y 33 de 165 (20,0%) en el grupo placebo notificaron alivio de síntomas a día 14 (rate ratio, 1,92; [IC 95% 1,26-2.94]).

La carga viral media (\pm SD) basal nasofaríngea fue de $6,29 \pm 1,77 \log_{10}$ copias/mL. En el grupo remdesivir, la media de carga viral SARS-CoV-2 nasofaríngea disminuyó de $6,31 \pm 1,75 \log_{10}$ copias/mL en situación basal a $4,11 \pm 1,36 \log_{10}$ copias/mL en el día 7. En el grupo placebo, la media de carga viral disminuyó de $6,28 \pm 1,79 \log_{10}$ copias/mL en situación basal a $4,06 \pm 1,19 \log_{10} \geq$ copias/mL en el día 7.

En todos los estratos de aleatorización, hubo menos eventos de la variable primaria combinada de eficacia en el grupo remdesivir comparado con el grupo placebo. Por región, en Estados Unidos 2/264 participantes (0,8%) en remdesivir y 12/267 (4,6%) en el grupo placebo (HR 0,170; 95% CI: 0,038-0,758; P = 0,0202) tuvieron un evento de hospitalización por COVID-19 o muerte por todas las causas hasta el día 28 mientras que fuera de Estados Unidos, el número de pacientes que sufrieron un evento fueron 0/15 en grupo remdesivir 3/16 participantes (18,8%) en el grupo placebo. No hubo diferencias estadísticamente significativas por raza.

En pacientes \geq 60 años, 1/83 (1,20%) en grupo de remdesivir y 9/87 (10,3%) en el grupo placebo tuvieron evento, (p = 0,0358), mientras que entre la población de edad \geq 18 a <60 años, los resultados fueron 1/193 participantes (0,5%) en remdesivir y 6/191 participantes (3,2%) en el grupo placebo (p = 0,0924). No obstante, en este grupo de edad, no se alcanzó significación estadística en las diferencias entre los dos brazos de tratamiento.

Sólo 15 pacientes eran residentes en centros con recursos sanitarios medicalizados, de ellos ninguno tuvo un evento de hospitalización por COVID-19 o muerte por toda causa.

En los subgrupos por factores de riesgo, se observó una reducción estadísticamente significativa del riesgo de progresión a favor de remdesivir en los pacientes con las siguientes comorbilidades: hipertensión (p 0,02), diabetes mellitus (p 0,009), y obesidad (p 0,04).

Seguridad

Hasta el día 28, ocurrieron eventos adversos en 118 de 279 participantes (42,3%) en el grupo remdesivir y 131 de 283 (46,3%) en el grupo placebo. Los eventos adversos no graves más frecuentes (en al menos 5% de los pacientes) en los dos grupos fueron náuseas, dolor de cabeza y tos. Las reacciones adversas que los investigadores relacionaron con el tratamiento experimental ocurrieron en 34 de 279 pacientes (12,2%) en el grupo remdesivir y 25 de 283 (8,8%) en el grupo placebo. Los pacientes con algún efecto adverso grave fueron menos en el grupo remdesivir (5/279 pacientes [1,8%] vs. 19/283 pacientes [6,7%]). Hasta día 28, 29/279 pacientes (10,4%) del grupo remdesivir tuvieron alteraciones de grado 3 o mayor en los

parámetros de laboratorio frente a 23/ 283 pacientes (8,1%) en el grupo placebo. Los cambios medios en aclaramiento creatinina y transaminasas hasta el día 14 fueron mínimos.

En el grupo remdesivir, 2 pacientes (0,7%) discontinuaron tratamiento de forma precoz a causa de reacciones adversas mientras que en el grupo placebo fueron 5 pacientes (1,8%).

Valoración del beneficio clínico

Al final del seguimiento (28 días), hubo 2 pacientes de 279 (0,7%) que tuvieron evento de hospitalización por COVID-19 o muerte por cualquier causa en el grupo remdesivir frente a 15 de 283 (5,3%) en el grupo placebo (RAR 4,6%; IC95% 1,8-7,4; NNT 22; IC95% 14-56). El beneficio se produjo a expensas de la disminución de ingresos, ya que no hubo muertes en ninguno de los grupos. Además, las hospitalizaciones tuvieron lugar antes del día 14, planteando una posible recuperación natural. Este resultado es apoyado por los resultados de las variables secundarias.

Sin embargo, la dificultad en demostrar disminución de carga viral en nasofaringe, unido a las diferencias en las características basales de la población de estudio frente a la población actual, ampliamente vacunada y/o con infección previa, unido a la emergencia de las nuevas variantes de interés predominantes genera incertidumbre sobre la reproducción de este beneficio en la situación actual y sobre el posicionamiento terapéutico del fármaco.

Los medicamentos antivirales (remdesivir, nirmatrelvir/ritonavir), parecen mantener potencial sensibilidad hacia las nuevas variantes VOC emergentes (en el momento actual, diferentes linajes de ómicron). Puesto que las mutaciones se presentan en la proteína de la espícula y no en las proteínas diana de estos antivirales, no se espera un impacto en el mecanismo de acción de estos antivirales, siendo esperable la reproducción del beneficio observado en los respectivos estudios.

Datos *in vitro* confirman que los antivirales remdesivir y nirmatrelvir son eficaces frente a las nuevas variantes emergentes BQ.1.1 y XBB¹⁹.

Discusión

El estudio de fase 3, GS-US-540-9012 (PINETREE), fue inicialmente presentado como estudio de soporte, para la indicación en el tratamiento de la enfermedad COVID-19 en pacientes hospitalizados sin requerimientos de oxígeno. Sin embargo, puesto que los pacientes hospitalizados por COVID-19 fueron excluidos de la población del estudio, sirve de base para la indicación en tratamiento de COVID-19 en adultos y pediátricos (que pesen al menos 40 kg) que no requieren oxígeno suplementario con riesgo más alto de progresión a enfermedad grave¹.

Existe cierta controversia con respecto a la duración de tratamiento de 3 días propuesta. En pacientes COVID-19 graves sin requerimientos de ventilación mecánica, el tratamiento con remdesivir durante 5 días demostró similar eficacia que la administración durante 10 días. El tratamiento de 5 días en COVID-19 moderado se ha asociado con mejora significativa del estado clínico, puesto que aproximadamente un tercio de los participantes fueron dados de alta habiendo completado los 5 días de tratamiento con remdesivir. A pesar de que, de acuerdo a bibliografía publicada, el tratamiento precoz de una infección viral con pautas más cortas es efectivo en la prevención de la progresión a enfermedad grave, en este caso la falta de datos comparativos del tratamiento con remdesivir en diferentes pautas de duración, unida a la falta de datos sobre la actividad antiviral y de datos virológicos que apoyen la duración propuesta de 3 días, hacen difícil concluir si esta pauta es suficiente, especialmente en pacientes inmunocomprometidos con replicación prolongada del virus^{1,21}.

En cuanto a los resultados obtenidos, remdesivir demostró superioridad frente a placebo en la variable principal de eficacia, con una reducción absoluta del riesgo de 4,6% (IC95 % 1,8-7,5) y NNT 22 pacientes (IC95% 14-56). A pesar del beneficio observado con remdesivir, llama la atención la menor proporción de hospitalizaciones en el grupo placebo frente a las estimaciones esperadas (5,4% frente a 12%)^{1,21}.

El estudio se paralizó antes de lo previsto por razones administrativas, ya que se encontraron dificultades en el reclutamiento de pacientes. De los 1.264 participantes que conformaban la muestra planeada, solo fue posible la inclusión de 584 pacientes. El mayor porcentaje de población vacunada, la bajada en la incidencia de COVID-19 y la disponibilidad de anticuerpos monoclonales para el tratamiento precoz fueron las razones principales. Esto constituye una importante limitación, ya que la literatura disponible sugiere que la interrupción temprana de ensayos clínicos puede sobreestimar el efecto de los nuevos tratamientos en estudio (20). Otra destacable limitación del estudio es la imposibilidad de comparar la eficacia del tratamiento con remdesivir en función del estado de vacunación (sí/no), por serología inicial (anticuerpos positivos/negativos anti-SARS-Cov-2), y nuevas variantes COVID-19 emergentes (delta, ómicron)^{1,17,19}. Los pacientes vacunados no fueron incluidos y no se proporcionaron datos sobre la serología inicial de los participantes, así como de las variantes SARS-CoV-2. Como consecuencia, los resultados beneficiosos obtenidos no se pueden extrapolar a la población vacunada o infectada de forma natural, manteniéndose en incertidumbre el impacto del tratamiento en estas poblaciones, ya que se ha observado una modificación del efecto en función de la serología en los estudios realizados con otros tratamientos alternativos disponibles como es el caso de nirmaltrevir/ritonavir²².

De acuerdo a los resultados *in vitro* presentados, parece que remdesivir es potencialmente eficaz frente a las nuevas variantes emergentes, sin embargo, no hay datos clínicos al respecto²². Si bien, remdesivir ha demostrado eficacia en diferentes estudios de cohortes

en vida real, en periodos dominados por las variantes delta, omicron B.1.1.529 y ómicron BA.2 (abril-mayo 2022)²³⁻²⁹.

Los resultados obtenidos en el análisis de las variables secundarias, relacionadas con progresión a enfermedad COVID-19 grave, fueron consistentes con el análisis de la variable principal, apoyando la eficacia de remdesivir^{1,17}, aunque las importantes limitaciones reseñadas anteriormente afectan también a estas variables.

Se obtuvo el mismo resultado entre la variable principal, evaluada hasta día 28, y la variable secundaria, que estudia la frecuencia del mismo evento (combinación de hospitalizaciones COVID-19/muerte) hasta día 14²¹. Además, se notificaron 2 eventos adicionales de la variable secundaria visitas a urgencias por COVID-19/muerte en el grupo remdesivir vs 1 en el grupo placebo después del día 14. La definición de alivio de síntomas como variable secundaria es incierta. En el protocolo se definió la variable como “tiempo hasta la resolución de los síntomas relacionados con la COVID-19”, pero finalmente se decidió dividirla en dos apartados: cuestionario completado después de la infusión del día 1 (sin diferencias significativas) y cuestionario completado en el día 1 antes o después de la infusión (RR 1,92 IC95% 1,26-2,94).

En el análisis de subgrupos, las características basales no afectaron al efecto observado de remdesivir, en todos los grupos. Se observó efecto estadísticamente significativo a favor de remdesivir, en el caso de pacientes EEUU, y en los factores de riesgo diabetes, hipertensión, obesidad y edad mayor de 60 años. No se analizó el efecto en el subgrupo de pacientes que residían en un centro con o sin disponibilidad de enfermería especializada, a pesar de que se especificó en el protocolo. Aunque esperanzadores, los resultados del efecto entre subgrupos se deben analizar con cautela ya que un análisis consistente y robusto no fue posible por los datos limitados y dado el bajo número de eventos¹.

El beneficio de tratamiento precoz con antivirales se relaciona con su potencial para reducir la carga viral en un momento donde la replicación es alta, evitando así el deterioro clínico. Sin embargo, remdesivir no ha demostrado en el estudio efecto antiviral en pacientes no ingresados. Hasta ahora, no ha habido estudio en el que remdesivir haya demostrado in vivo la prueba de concepto relacionada con su mecanismo de acción¹⁹. De acuerdo a los datos disponibles, la carga viral de vías respiratorias altas es una variable subrogada de eficacia inadecuada para remdesivir. Dado que el estudio clínico aporta evidencia directa de beneficio clínico, la falta de efecto virológico del tratamiento con remdesivir, representa una limitación, pero no impide las conclusiones de eficacia, poniendo en evidencia que no debe considerarse como un marcador fiable de eficacia²¹.

En cuanto a la reducción de la carga viral, se han publicado nuevos resultados sobre el efecto de remdesivir en el bloqueo de la replicación viral. Cargas virales nasofaríngeas procedentes de 665 pacientes hospitalizados incluidos en el estudio DisCoVeRy (NCT

04315948; EudraCT 2020-000936-23), aleatorizados a Standard of Care (SoC) or SoC + remdesivir fueron analizados. Se utilizó modelo matemático para reconstruir los perfiles cinéticos viral para estimar la eficacia de remdesivir en impedir la replicación viral. Los resultados parecen mostrar una reducción significativa del 52% (95% CI: 35%–69%), de la replicación viral en las células infectadas respecto al estándar del tratamiento. Estos datos corresponden a una reducción 2 veces mayor en el grupo de pacientes que recibieron remdesivir, llegando a ser tal reducción 5 veces mayor en pacientes con elevada carga viral¹⁸. Estos resultados son una estimación y por ello deben ser analizados con cautela.

Con respecto al posicionamiento terapéutico de remdesivir en el contexto actual de arsenal terapéutico, existen disponibles diferentes alternativas terapéuticas para la indicación de enfermedad COVID-19 en pacientes sin necesidad de oxígeno suplementario y con mayor riesgo de enfermedad grave^{10,21}.

Como comentado anteriormente, estas alternativas se clasifican en anticuerpos monoclonales frente a SARS-CoV-2 (casirivimab/imdevimab, regdanvimab y sotrovimab) y antivirales (nirmaltrevir/ritonavir). Todas estas alternativas coinciden en la indicación. Las principales diferencias entre ellas radican en la sensibilidad de las variantes del coronavirus, la posología y método de administración, como se discute a continuación.

Nirmatrelvir /ritonavir es el medicamento antiviral alternativo a remdesivir. Este medicamento es una asociación de dos fármacos, nirmatrelvir o PF-07321332 (inhibidor peptidomimético de la proteasa principal del SARS-CoV-2, que impide la replicación viral) y ritonavir (inhibidor metabólico de CYP3A4, como potenciador de la concentración de nirmaltrevir). Desde enero de 2022, tiene autorización condicional de comercialización, según los resultados de eficacia obtenidos en el estudio pivotal (C4671005 o EPIC-HR). Se trata de un estudio fase II/III, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo donde nirmatrelvir/ritonavir demostró, hasta el día 28, una reducción del riesgo de hospitalización por COVID-19 o muerte por cualquier causa comparado con placebo. Se observó evento en 8 (0,8%) de los 1.039 pacientes que recibieron nirmatrelvir/ritonavir empezando \leq 5 días tras el inicio de los síntomas comparado con 66 (6,3%) de los 1.046 que recibieron placebo (RAR 5,5%; IC95% 4,0-7,1; NNT 19; IC95% 15-25¹⁹). Se presenta como comprimidos recubiertos, teniendo la gran ventaja de su administración oral. La mayor limitación que presenta son las potenciales y numerosas interacciones debidas a ritonavir³⁰.

Como se ha mencionado anteriormente, los medicamentos antivirales (remdesivir, nirmatrelvir/ritonavir), mantienen su potencial sensibilidad de las nuevas variantes VOC emergentes (delta, ómicron B.A.1 y B.A.2 y otros linajes). Puesto que las mutaciones se presentan en la proteína de la espícula y no en las proteínas diana de estos antivirales, no se espera un impacto en su mecanismo de acción, siendo esperable la reproducción del beneficio observado en los respectivos estudios.

En el contexto de enfermedad leve en pacientes que presentan factores de riesgo, otras alternativas terapéuticas disponibles además de los antivirales, son los anticuerpos monoclonales. La combinación de casirivimab/imdevimab, regdanvimab y sotrovimab son anticuerpos monoclonales humanos (IgG1) recombinantes, que compiten con el dominio de unión al receptor de la proteína de la espícula (RBD) del SARS-CoV-2, evitando su entrada en las células.

Casirivimab/imdevimab fue autorizado en noviembre de 2021 según los resultados obtenidos en un único estudio pivotal adaptativo de fase I/II/III, aleatorizado, doble ciego y comparado con placebo en pacientes ambulatorios. El fármaco demostró una reducción relativa de riesgo del 70,4% (7/736 vs 24/748 en placebo) en la hospitalización por COVID-19 o muerte por toda causa en los 29 días del estudio [RAR 2,3% IC95% 0,8-3,7; NNT 45; IC95% 28-125]³¹.

Este medicamento se encuentra aprobado también para la prevención de la COVID-19 en adultos y adolescentes de 12 años y mayores que pesen al menos 40 kg.

Regdanvimab recibió autorización de comercialización en noviembre de 2021. Su eficacia se basa en los resultados obtenidos en la parte 2 confirmatoria de un estudio de fase II/III, aleatorizado, de grupos paralelos, doble ciego y controlado con placebo en pacientes ambulatorios con infección por SARS-CoV-2. Regdanvimab demostró una reducción del 70% en una variable de resultado compuesta (probabilidad de hospitalización, requerimientos de oxígeno o mortalidad debido a infección por SARS-CoV-2 en los 28 días del estudio), siendo los eventos de la variable principal menores en el grupo regdanvimab (16/656 [2,4 %]) que en el grupo placebo (53/659 [8,0 %]) (RAR 5,6%; IC95% 3,2-8,0; NNT 18; IC95% 13-32)³².

Sotrovimab se autorizó en diciembre de 2021 tras los resultados obtenidos en un único estudio clínico de fase II/III aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo para evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento precoz de la COVID-19 en pacientes con elevado riesgo de progresión a enfermedad grave (COMET-ICE). En el estudio de la variable principal (hospitalización por cualquier causa o muerte por cualquier causa en los 29 días siguientes a la aleatorización), 30/529 pacientes (5,7%) en el grupo placebo frente a 6/528 pacientes (1,1%) que recibieron tratamiento con sotrovimab tuvieron un evento (RAR 4,5%; IC95% 2,4-6,7; NNT 23; IC95% 15-42)³³.

La principal limitación de los anticuerpos monoclonales es en general la potencial pérdida de capacidad de neutralización de las nuevas variantes VOC emergentes, como consecuencia de la mutación de las proteínas de unión al receptor de entrada en las células, diana de los anticuerpos monoclonales comercializados.

Con respecto a la VOC delta, el anticuerpo regdanvimab presenta una actividad neutralizante reducida en estudios *in vitro*, mientras que casirivimab/imdevimab y

sotrovimab mantienen su eficacia, según sugiere un estudio observacional retrospectivo, aún en periodo de reclutamiento y de varios brazos experimentales, en los que estos anticuerpos mantienen su reducción del riesgo de hospitalización o muerte en pacientes infectados con esta variante²¹.

Sin embargo, debido a las mutaciones en la espícula de la variante ómicron, la capacidad neutralizante frente a los diferentes linajes se ha visto reducida. Los datos *in vitro* sugieren que la combinación casirivimab/imdevimab no tiene efecto neutralizante frente a esta variante en ninguno de sus linajes BA.1 y BA.2, presentando escape inmunológico a la respuesta. Con respecto a sotrovimab, los datos *in vitro* muestran que mantiene capacidad neutralizante frente a ómicron BA.1, con una reducción de 3,9 veces la capacidad neutralizante, mientras que la reducción de la misma frente a las otras variantes es mayor: 25, 39, 24 y 13 veces, respectivamente, para las variantes BA.2, BA.2.12.1, BA 4/5 y BA.2.75, respectivamente^{13,14}. Los últimos estudios "*in vitro*" evidencian ausencia de capacidad neutralizante frente a las nuevas variantes predominantes (BQ.1.1)¹⁹, dando lugar a un uso muy limitado de sotrovimab en la situación epidemiológica actual. No obstante, se desconoce la extrapolación clínica de los hallazgos en los estudios *in vitro*.

Como consecuencia, los anticuerpos monoclonales representan una alternativa terapéutica válida, pero su eficacia parece estar subordinada a la variante SARS-CoV-2, con un menor beneficio observado *in vitro* en las variantes ómicron BA.2 y BA.5, dominante en muchas regiones del mundo actualmente.

En este sentido, a principios de abril de 2022, la FDA retiró la autorización de uso de emergencia de casirivimab/imdevimab y sotrovimab en la indicación que nos ocupa, de acuerdo con los estudios *in vitro* que concluyeron falta de eficacia frente variante ómicron B.A.2, dominante en su territorio en aquel momento²⁸.

Mientras que las reacciones más relevantes con los anticuerpos monoclonales son las relacionadas con la perfusión, en el caso de remdesivir, aunque menos acusado que con nirmatrelvir/ritonavir, las reacciones adversas más notorias se deben a las interacciones con otros medicamentos, además de elevación de transaminasas y tiempo de protrombina prolongado. No obstante, al ser un medicamento de administración intravenosa, también pueden darse reacciones de hipersensibilidad graves¹⁶.

Una importante limitación para el uso de remdesivir en la indicación estudiada es la administración intravenosa, ya que requiere entornos sanitarios, con acceso inmediato a los equipos de reanimación apropiados y a los medicamentos necesarios en caso de reacción grave a la perfusión.

A nivel internacional, la FDA mantiene la autorización de tratamiento de la COVID-19 sin requerimientos de oxígeno suplementario a los antivirales nirmatrelvir/ritonavir y remdesivir. A diferencia de la autorización en Europa, la indicación autorizada en Estados

Unidos de estos antivirales se extiende a la población pediátrica, a partir de 3,5 kg de peso en el caso de remdesivir y a partir de 12 años siempre que el peso sea ≥ 40 kg en el caso de nirmatrelvir/ritonavir. En otros países de nuestro entorno, como es el caso del Reino Unido, las alternativas disponibles por el NHS (National Health System) para esta indicación incluyen sotrovimab, nirmatrelvir/ritonavir y remdesivir³⁵.

Dicho posicionamiento está alineado con el establecido en las guías de la OMS. En cuanto al remdesivir, la Guía de Manejo del paciente COVID-19, elaborada por the National Health Institute for Health and Care Excellence (NICE), recomienda condicionalmente el remdesivir, con un nivel de evidencia bajo, como alternativa disponible en el tratamiento precoz de pacientes COVID-19 con riesgo de progresión a enfermedad grave. Esto se debe a la incertidumbre de los resultados en personas vacunadas y en las variantes VOC actuales puesto que el estudio no refleja la situación actual donde el porcentaje de población vacunada es muy alto ni la situación epidemiológica actual ya que el ensayo tuvo lugar antes de que emergieran las variantes ómicron circulantes³⁶.

En su última actualización de enero de 2023, el documento de consenso de la OMS sobre el manejo de la COVID-19, se establece una recomendación condicional del antiviral remdesivir, en la indicación de tratamiento de pacientes con COVID-19 que tienen un mayor riesgo de progresar a enfermedad grave³⁷, posicionando al antiviral nirmatrelvir-ritonavir como primera opción, con una recomendación fuerte en lugar de condicional. Este posicionamiento se basa en comparaciones indirectas ante la falta de estudios comparativos. Los buenos resultados de eficacia unido a una mayor facilidad en la administración, hacen que nirmatrelvir/ritonavir sea considerado como potencial primera opción. La elección de tratamiento dependerá de la disponibilidad de los fármacos, rutas de administración, duración de tratamiento y tiempo desde inicio de los síntomas de acuerdo con los estudios realizados³⁷. Sin embargo, esta última actualización, desaconseja el uso de los anticuerpos monoclonales, a raíz de la nueva evidencia disponible de reducción de efectividad "*in vitro*", frente a las variantes ómicron circulantes.

La Sociedad Española de Enfermedades infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) recomienda el uso de remdesivir en todo el espectro de la enfermedad, considerando por orden de prioridad, segunda opción en paciente ambulatorio en línea con el posicionamiento de la OMS^{37,38}.

El tratamiento temprano en la infección por COVID-19 puede mejorar significativamente los resultados en los pacientes, no obstante, se necesita mayor investigación al respecto para confirmar los resultados y determinar el mejor tratamiento para cada paciente³⁹.

Conclusión

Remdesivir es un antiviral de uso sistémico que inhibe la síntesis de ARN viral, y está autorizado para el tratamiento de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) en pacientes adultos y pediátricos (que pesen al menos 40 kg), que no requieren oxígeno suplementario y que presentan un riesgo más alto de progresar a enfermedad grave.

La eficacia se basa en un único estudio de fase III GS-US-540-9012 (PINETREE). El tratamiento con remdesivir alcanzó un 4,6% de reducción absoluta del riesgo de hospitalización debido a COVID-19 y/o muerte por cualquier causa hasta el día 28 respecto al grupo placebo (RAR 4,6%; IC95% 1,8-7,4; NNT 22; IC95% 14-56). El beneficio obtenido es apoyado por los resultados de las variables secundarias. En todos los subgrupos, el tratamiento con remdesivir fue favorable y no hubo muertes en ninguno de los dos grupos.

En comparación con los anticuerpos monoclonales, la eficacia de remdesivir no parece estar afectada por las nuevas variantes emergentes y dominantes actualmente.

Sin embargo, existen ciertas incertidumbres en la extrapolación del beneficio obtenido en el ensayo de remdesivir en la población actual (ampliamente vacunada o con infección natural previa), ya que no fueron incluidos en el estudio siendo la validez externa una importante limitación. Además, la paralización temprana del estudio, por problemas en el reclutamiento, dio lugar a un pequeño tamaño muestral, pudiendo sobreestimar el efecto del fármaco en estudio. Remdesivir tampoco ha demostrado, por ahora, reducción de la transmisibilidad en pacientes infectados.

De acuerdo a los datos disponibles hasta el momento, no se esperan consideraciones relevantes de seguridad/tolerabilidad que condicionen la utilización del fármaco, a excepción de reacciones adversas relacionadas con la infusión.

Como consecuencia de los resultados de eficacia potencialmente extrapolables a las diferentes variantes emergentes, la administración de antivirales podría considerarse de primera línea en pacientes COVID-19 sin requerimientos de oxígeno y con riesgo más alto de progresión a enfermedad grave. Al ser un medicamento intravenoso, presentando menor facilidad de acceso (lo que constituye una importante limitación), remdesivir podría ser considerado como alternativa a nirmatrelvir/ritonavir, cuando exista riesgo de interacciones farmacológicas. No obstante, la elección de tratamiento dependerá de la disponibilidad de los fármacos, rutas de administración, duración de tratamiento y tiempo desde inicio de los síntomas de acuerdo con los estudios realizados.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, la Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria, la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria, la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria, la Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia, la Sociedad Española de Medicina Interna, el Foro Español de Pacientes, la Plataforma de Organizaciones de Pacientes y la Alianza General de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla 1. Características diferenciales comparadas con las principales alternativas.

Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares					
Nombre	Veklury® 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión	Paxlovid® 150 mg + 100 mg comprimidos recubiertos con película	Xevudy® 500 mg concentrado para solución para perfusión	Ronapreve® 300 mg + 300 mg solución inyectable y para perfusión	Regkirona® 60 mg/ml concentrado para solución para perfusión
Principio activo	Remdesivir	Nirmatrelvir + ritonavir	Sotrovimab	Casirivimab + imdevimab	Regdanvimab
Población	Adultos y población pediátrica (que pesen al menos 40 kg)	Adultos	Adultos y adolescentes (12 años o mayores y que pesen al menos 40 kg)	Adultos y adolescentes (12 años o mayores y que pesen al menos 40 kg)	Adultos
Método de Administración	Perfusión intravenosa	Oral	Perfusión intravenosa	Perfusión intravenosa o inyección subcutánea	Perfusión intravenosa
Posología	Dosis única de carga de 200 mg día 1 y 100 mg días 2 y 3	2 comprimidos cada 12 horas durante 5 días.	Dosis única de 500 mg	Dosis única de 600 mg + 600 mg	Dosis única de 40 mg/kg en perfusión intravenosa
Variable principal	Proporción de pacientes con hospitalización por COVID-19 o muerte por toda causa hasta día 28	Proporción de pacientes con hospitalización por COVID-19 o muerte por toda causa hasta día 28	Proporción de pacientes con hospitalización o muerte, por cualquier causa hasta día 29	Proporción de pacientes con hospitalización por COVID-19 o muerte, por cualquier causa hasta día 29	Proporción de pacientes con hospitalización, requerimientos de oxígeno y mortalidad por infección por SARS-CoV-2 hasta día 28

Diferencia de riesgo absoluto RAR (IC 95%)	4,6% (IC95% 1,8-7,4%)	,5% (IC 95% 4,0-7,1%)	4,5% (IC95% 2,4-6,7%)	2,3% (IC95% 0,8-3,7%)	5,6% (IC95% 3,2-8,0%)
Número necesario para tratar (NNT) (IC 95%)	22 (IC95% 14-56)	19 (IC95% 15-25)	23 (IC95% 15-42)	45 (IC95% 28-125)	18 (IC95% 13-32)
Sensibilidad reducida a variantes de interés comparado con variante original	≤1.5-veces (Delta)	Cambios en EC50 ≤3-fold	Cambios en EC50 >2,7 veces (ómicon B.A.1) EC50 >16 veces (ómicon B.A.2)	Cambios en EC50 >1013 veces (ómicon B.A.1)	27,7 % (Delta) 60, 65 % (Delta Plus)

Tabla 2. Extracción y expresión de resultados en variables binarias en el IPT.

Resultado Variable Principal						
	Tratamiento estudiado (n=279)	Tratamiento control (n=283)	RAR % (IC al 95%)	HR (IC al 95%)	p	NNT (IC 95%)
Variable principal						
Número de hospitalizaciones por COVID-19 o muerte, por cualquier causa hasta día 28 (%)	2 (0,7)	15 (5,3)	4,6 (1,8 a 7,5)	0,134 (0,031 a 0,586)	0,0076	22 (14 a 56)

Resultado Variable Principal por Subgrupo				
	Tratamiento estudiado	Tratamiento control	HR (IC al 95%)	p
Edad ≥60 años	1/83 (0,8)	9/87 (10,3)	0,11 (0,01–0,86)	---
Diabetes mellitus	2/173 (1,2)	14/173 (8,1)	0,142 (0,032–0,627)	0,0099
Obesidad	1/154 (0,6)	9/156 (5,8)	0,11 (0,01–0,88)	---
Hipertensión	2/138 (1,4)	10/130 (7,7)	0,165 (0,036–0,760)	0,0208
Enfermedad cardiovascular	0/24 (0)	2/24 (8,3)	NC	0,9978
Enfermedad pulmonar crónica	0/67 (0)	4/68 (5,9)	NC	0,9968
Resultados Variables Secundarios				
Número de hospitalizaciones por COVID-19 o muerte, por cualquier causa hasta día 14 (%)	2 (0,7)	15 (5,3)	0,134 (0,031 a 0,586)	0,0076
Número de visitas médicas realacionadas a COVID-19 o muerte, por cualquier causa hasta día 14 en mFAS (%)	2/246 (0,8)	20/252 (7,9)	0,100 (0,023 a 0,430)	0,0019
Número de visitas médicas realacionadas a COVID-19 o muerte, por cualquier causa hasta día 28 en mFAS(%)	4/246 (1,6)	21/252 (8,3)	0,191 (0,065 a 0,555)	0,0024
Número de muertes por cualquier causa a día 28	0	0	NC	---
Números de hospitalización hasta día 28	5 (1,8)	18 (6,4)	0,28 (0,10 a 0,75)	p < 0,002

Cambio medio de carga viral nasofaríngeo SARS-CoV-2 desde estado basal a día 7 (log10 copias/ml)	-1,24	-1,14	0,07 (-0,10 a 0,24)	---
Pacientes con alivio de síntomas Covid-19 conforme a cuestionario FLU-PRO Plus completado antes de la infusión en día 1 (número/total) (%)	23/66 (34,8)	15/60 (25,0)	1,41 (0,73 to 2,69)*	---
Pacientes con alivio de síntomas Covid-19 conforme a cuestionario FLU-PRO Plus completado antes o después de la infusión en día 1 (número/total) (%)	61/169 (36,1)	33/165 (20,0)	1,92 (1,26 to 2,94)*	---

Referencias

1. Extension of indication variation assessment report Veklury®. EMA/2138/2022. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion-variation/veklury-h-c-5622-ii-0016-epar-assessment-report-variation_en.pdf
2. Cucinotta D, Vanelli M. WHO Declares COVID-19 a Pandemic. *Acta Biomed.* 2020;91(1):157-160. Published 2020 Mar 19. doi:10.23750/abm.v91i1.9397
3. World Health Organisation. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard| WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data. <https://covid19.who.int/?mapFilter=cases>. Acceso: abril 2022
4. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Ministerio de Sanidad. Actualización nº 616. Enfermedad por el coronavirus (COVID-19). 15.07.2022. Situación en España. https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Actualizacion_616_COVID-19.pdf. Acceso: julio 2022
5. European Centre for Disease Prevention and Control. Risk factors and risk groups. <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/latest-evidence/risk-factors-risk-groups>. Acceso: abril 2022
6. Centers for Disease Control and Prevention. Underlying Medical Conditions Associated with Higher Risk for Severe COVID-19: Information for Healthcare Professionals. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/underlyingconditions.html>
7. Sistema de Vigilancia de Infección Respiratoria Aguda. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Instituto de Salud Carlos III. Vigilancia centinela de Infección Respiratoria Aguda en Atención Primaria (IRAs) y en Hospitales (IRAG) Gripe, COVID-19 y otros virus respiratorios. Semana 16/2022 (del 18 al 24 de abril de 2022) N° 77. 28 de abril de 2022. Fluctuaciones en las tasas de incidencia de COVID-19 en Atención Primaria y hospitales. Descenso en la positividad y en las tasas de hospitalización de gripe. https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/GRIPE/Informes%20semanales/Temporada_2021-22/Informe%20semanal_SiVIRA_162022.pdf. Acceso: abril 2022
8. European Medicines Agency. Treatments and vaccines for COVID-19. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines-covid-19>
9. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
10. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Ministerio de Sanidad. Actualización de la situación epidemiológica de las variantes de SARS-CoV-2 en España 11 de julio de 2022. https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/COVID19_Actualizacion_variantes_20220711.pdf. Acceso: julio 2022
11. European Centre for Disease Prevention and Control. SARS-CoV-2 variants of concern as of 15 July 2022. <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/variants-concern>. Acceso: julio 2022
12. Iketani S, Liu L, Guo, et al. Antibody evasion properties of SARS-CoV-2 Omicron sublineages. *Nature.* 2022 Apr;604(7906):553-556. doi: 10.1038/s41586-022-04594-4. Epub 2022 Mar 3. PMID: 35240676; PMCID: PMC9021018. Omicron sublineages
13. Aggarwal A, Stella AO, Walker G, et al. SARS-CoV-2 Omicron: evasion of potent humoral responses and resistance to clinical immunotherapeutics relative to viral variants of concern. medRxiv; 2021. DOI: 10.1101/2021.12.14.21267772.
14. https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2021/IPT_18-2021-Veklury.pdf
15. Imai M, Ito M, Kiso M, et al. Efficacy of Antiviral Agents against Omicron Subvariants BQ.1.1 and XBB. *N Engl J Med.* 2023 Jan 5;388(1):89-91. doi: 10.1056/NEJMc2214302. Epub 2022 Dec 7. PMID: 36476720; PMCID: PMC9749618.

16. Ficha técnica o Resumen de las Características del Producto. Veklury 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión. Disponible en https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1201459002/FT_1201459002.pdf
17. Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, et al. Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. *The New England Journal of Medicine*. 2022 Jan;386(4):305-315. DOI: 10.1056/nejmoa2116846. PMID: 34937145; PMCID: PMC8757570.
18. Lingas G, Néant N, Gaymard A, et al. Effect of remdesivir on viral dynamics in COVID-19 hospitalized patients: a modelling analysis of the randomized, controlled, open-label DisCoVeRy trial. *J Antimicrob Chemother*. 2022 Apr 27;77(5):1404-1412. doi: 10.1093/jac/dkac048. PMID: 35233617; PMCID: PMC9383489
19. Martin-Blondel G, Marcelin AG, Soulié et al; COCOPREV Study Group. Outcome of very high-risk patients treated by Sotrovimab for mild-to-moderate COVID-19 Omicron, a prospective cohort study (the ANRS 0003S COCOPREV study). *J Infect*. 2022 Jun;84(6): e101-e104. doi: 10.1016/j.jinf.2022.04.010. Epub 2022 Apr 7. PMID: 35398409; PMCID: PMC8988484.
20. Latour-Pérez J, Cabello-López JB. Interrupción precoz de los ensayos clínicos. Demasiado bueno para ser cierto? [Early interruption of clinical trials: too good to be true?]. *Med Intensiva*. 2007 Dec;31(9):518-20. Spanish. doi: 10.1016/s0210-5691(07)74859-3. PMID: 18039452.)
21. Combined Cross-Discipline Team Leadre, Clinical, Clinical Pharmacology, and Division Director Review. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2022/214787Orig1s011JointReview.pdf
22. Heil EL, Kottlil S. The Goldilocks Time for Remdesivir - Is Any Indication Just Right? *N Engl J Med*. 2022 Jan 27;386(4):385-387. doi: 10.1056/NEJMe2118579. Epub 2021 Dec 22. PMID: 34936760; PMCID: PMC8757566.
23. Dobrowolska K, Zarębska-Michaluk D, Brzdęk M, et al. Retrospective Analysis of the Effectiveness of Remdesivir in COVID-19 Treatment during Periods Dominated by Delta and Omicron SARS-CoV-2 Variants in Clinical Settings. *J Clin Med*. 2023 Mar 19;12(6):2371
24. Mazzitelli M, Trunfio M, Sasset L, et al. Risk of hospitalization and sequelae in patients with COVID-19 treated with 3-day early remdesivir vs. controls in the vaccine and Omicron era: A real-life cohort study. *J Med Virol*. 2023 Mar;95(3):e28660.
25. Gáspár Z, Szabó BG, Ábrahám A, et al. Outcomes of high-risk adult outpatients treated with early remdesivir therapy during the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) omicron era: experiences from the national centre of Hungary. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2023 Mar 9:1-6.
26. Rajme-López S, Martínez-Guerra BA, Zalapa-Soto J, et al. Early Outpatient Treatment With Remdesivir in Patients at High Risk for Severe COVID-19: A Prospective Cohort Study. *Open Forum Infect Dis*. 2022 Oct 6;9(10):ofac502.
27. Solera JT, Árbol BG, Bahinskaya I, et al. Short-course early outpatient remdesivir prevents severe disease due to COVID-19 in organ transplant recipients during the omicron BA.2 wave. *Am J Transplant*. 2023 Jan;23(1):78-83.
28. Piccicacco N, Zeitler K, Ing A, et al. Real-world effectiveness of early remdesivir and sotrovimab in the highest-risk COVID-19 outpatients during the Omicron surge. *J Antimicrob Chemother*. 2022 Sep 30;77(10):2693-2700.
29. Panagopoulos P, Petrakis V, Trypsianis G, et al. Early 3-day course of remdesivir in vaccinated outpatients with SARS-CoV-2 infection. A success story. *J Chemother*. 2022 Dec;34(8):550-553.
30. Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, Abreu P, Bao W, Wisemandle W, Baniecki M, et al; EPIC-HR Investigators. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med*. 2022 Apr 14;386(15):1397-1408. doi: 10.1056/NEJMoa2118542. Epub 2022 Feb 16. PMID: 35172054; PMCID: PMC8908851.
31. EPAR Ronapreve EMA/680189/2021. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).Assessment report Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ronapreve-epar-public-assessment-report_en.pdf
32. EPAR Regkirona EMA/679271/2021. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).Assessment report Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/regkirona-epar-public-assessment-report_en.pdf (último acceso mayo 2022).

33. Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E, Crespo Casal M, Moya J, Rodrigues Falci D, Sarkis E, et al; COMET-ICE Investigators. Effect of Sotrovimab on Hospitalization or Death Among High-risk Patients With Mild to Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2022 Apr 5;327(13):1236-1246. doi: 10.1001/jama.2022.2832. PMID: 35285853; PMCID: PMC8922199.
34. FDA updates Sotrovimab emergency use authorization <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-updates-sotrovimab-emergency-use-authorization> (último acceso mayo 2022).
35. Treatments for coronavirus (COVID-19) – NHS. <https://www.nhs.uk/conditions/coronavirus-covid-19/self-care-and-treatments-for-coronavirus/treatments-for-coronavirus/> (último acceso enero 2023).
36. Overview/COVID-19 rapid guideline: Managing COVID-19/ Guidance/ NICE January 2023. Disponible en <https://www.nice.org.uk/guidance/ng191/resources/fully-accessible-version-of-the-guideline-pdf-pdf-51035553326> (último acceso febrero 2023).
37. Therapeutics and COVID-19: living guideline - World Health Organization (WHO). April 2022. Disponible en <https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2022>
38. SEIMC Covid 19. Disponible en: <https://covid19.seimc.org/>
39. Bertuccio P, Degli Antoni M, et al. The impact of early therapies for COVID-19 on death, hospitalization and persisting symptoms: a retrospective study. Infection. 2023 Apr 6:1–12. doi: 10.1007/s15010-023-02028-5. Epub ahead of print. PMID: 37024626; PMCID: PMC10079146.