

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de remdesivir (Veklury®) en el tratamiento de la COVID-19

IPT, 18/2021. V1

Fecha de publicación: 14 de abril de 2021[†]

La enfermedad COVID-19 está causada por el virus SARS-CoV-2, un coronavirus de reciente aparición, que fue identificado por primera vez en Wuhan, China, en diciembre de 2019. El 30 de enero de 2020, la Organización mundial de Salud (OMS) declaró el brote de COVID-19 como una emergencia de salud pública de importancia internacional. Desde entonces, el virus se ha propagado rápidamente, lo que ha dado lugar a una pandemia mundial, con más de 111 millones de casos de COVID-19 confirmados en todo el mundo y más de dos millones de muertes. (1) (2)

A fecha de febrero de 2021 se han comunicado más de 3.161.000 infectados y 68.000 fallecidos en España. El número de ingresos hospitalarios ha sido superior a 312.000. Estos datos, sumados a la alta tasa de contagios de COVID-19 entre el personal sanitario han supuesto una crisis sanitaria. (1) (3)

El periodo de incubación de la infección por SARS-CoV-2 es de 5-6 días, aunque existe bastante variabilidad, ya que se han comunicado casos en los que llegó a ser de 19 días. Este periodo hasta el desarrollo de los síntomas junto con el hecho de que una alta proporción de los infectados, especialmente la población pediátrica, sean asintomáticos juega un papel importante en la transmisión del virus. Dada la inexistencia de tratamientos específicos para tratar la infección por SARS-CoV-2, la detección rápida y precisa del virus y el aislamiento de los casos positivos resultan cruciales para controlar los brotes. (4) (5)

Mientras que la mayoría de las personas con COVID-19 desarrollan solo una enfermedad leve (40%) o moderada (40%), aproximadamente el 15% desarrolla una enfermedad grave que requiere oxigenoterapia, y el 5% una enfermedad crítica con complicaciones como insuficiencia respiratoria, síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), sepsis, tromboembolia y/o fallo multiorgánico, incluyendo daño renal agudo y cardiaco. En los pacientes que requieren ingreso hospitalario la mortalidad en nuestro medio es del 21%. Otras complicaciones que se han descrito en los pacientes de COVID-19 incluyen síndrome coronario agudo, accidente cerebrovascular agudo y delirio. La edad avanzada, el tabaquismo y las enfermedades subyacentes, como la hipertensión y la diabetes mellitus se han descrito como factores de riesgo de enfermedad grave y muerte. (6)

La respuesta inflamatoria juega un papel crítico en la progresión de la enfermedad. Tres estudios relacionaron la citopenia y/o parámetros inflamatorios significativamente elevados con enfermedad grave y resultados desfavorables. Los datos disponibles hasta ahora parecen indicar que la infección viral es capaz de producir una reacción inmunitaria excesiva en el huésped. (7)

En el momento actual, el tratamiento es sintomático y la oxigenoterapia representa el primer paso para abordar la dificultad respiratoria. La ventilación mecánica puede ser necesaria en los casos de insuficiencia respiratoria refractaria a la oxigenoterapia. En cuanto a farmacoterapia, la dexametasona ha mostrado, en un estudio con un diseño adecuado (el ensayo clínico RECOVERY), un beneficio en supervivencia el cual parece circunscribirse a los pacientes que empezaron el tratamiento mientras recibían oxígeno suplementario o ventilación mecánica. (8)

REMDESIVIR (VEKLURY®)

Remdesivir (RDV) es el primer antiviral autorizado para el tratamiento de la COVID-19 en la UE, mediante autorización de comercialización condicional. En un primer momento remdesivir se diseñó para tratar la enfermedad del Ébola, pero se descartó su utilidad en esta patología por resultados no favorables en un ensayo clínico (9). Debido a la amenaza de salud pública reconocida por la OMS que suponía la enfermedad, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) evaluó aceleradamente los datos de remdesivir a medida que estaban disponibles siguiendo un procedimiento de revisión continuada (*rolling review*). Se otorgó una autorización de comercialización condicional a partir de los primeros resultados de los ensayos clínicos de fase III.

Remdesivir está indicado para el tratamiento de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) en adultos y adolescentes (de 12 años de edad y mayores, con un peso corporal de al menos 40 kg) con neumonía que requieren oxígeno suplementario (oxígeno de alto o bajo flujo u otra ventilación no invasiva al inicio del tratamiento). Se presenta como concentrado para solución para perfusión. La dosis recomendada es una dosis de carga de 200 mg el primer día administrada mediante perfusión intravenosa, seguidos de 100 mg diarios en perfusión intravenosa, siendo la duración total del tratamiento de al menos 5 días y no más de 10 días.

En cuanto a las poblaciones especiales, los pacientes mayores de 65 años de edad no requieren un ajuste de la dosis. No se debe iniciar el tratamiento con remdesivir en pacientes con niveles de alanina aminotransferasa (ALT) ≥ 5 veces el límite superior de la normalidad. Pacientes con TFG ≥ 30 ml/min han recibido el tratamiento sin ajuste de dosis, pero no debe utilizarse aquellos con TFG < 30 ml/min. No se dispone de datos en niños menores de 12 años de edad y que pesen menos de 40 kg. (10)

Farmacología

Remdesivir es un profármaco del nucleótido adenosina que se metaboliza en las células huésped para formar el metabolito de nucleósido trifosfato farmacológicamente activo. Remdesivir trifosfato actúa como análogo del trifosfato de adenosina (ATP) y compite con el sustrato ATP natural para la incorporación en las cadenas de ARN naciente por la ARN polimerasa dependiente de ARN del SARS-CoV-2, lo que resulta en la terminación retardada de la cadena durante la replicación del ARN viral. (10)

Los datos de actividad antiviral de remdesivir son aún limitados. *In vitro*, remdesivir ha demostrado actividad frente a un aislado clínico de SARS-CoV-2 en células epiteliales primarias de las vías respiratorias humanas a una concentración efectiva del 50 % (EC₅₀) de 9,9 nM después de 48 horas de tratamiento. En células Vero, los valores de EC₅₀ fueron 137 nM a las 24 horas y 750 nM a las 48 horas del tratamiento. *In vivo* en un modelo infección de monos rhesus no se ha observado actividad antiviral en el tracto respiratorio superior. Sólo se observó disminución significativa de carga viral frente a vehículo en muestras de garganta a los 4 días postinoculación pero no

[†]Fecha de adopción de la fase I del informe por el GC REvalMed SNS: 04 de marzo de 2021.

en muestras de lavado broncoalveolar, nasales o rectales, mientras que en muestras nasales a los 5 días, la carga viral fue menor en el grupo del vehículo que en el de remdesivir. (10) (11)

La administración concomitante de remdesivir con sustratos de CYP1A2 o CYP3A4 con un índice terapéutico estrecho puede dar lugar a la pérdida de su eficacia. (10)

Eficacia

La eficacia de remdesivir en pacientes diagnosticados de COVID-19 ha sido evaluada en dos estudios de fase III, doble ciego, comparados con placebo (5776 y 5758) y en dos estudios de fase III, abiertos que comparaban diferentes duraciones de tratamiento (5773 y 5774).

Estudio ACTT-1 del NIAID (CO-US-540-5776) (12)

Estudio de fase III, adaptativo, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, para evaluar la eficacia y seguridad de remdesivir en pacientes adultos hospitalizados diagnosticados de COVID-19.

Se incluyeron pacientes adultos ≥ 18 años hospitalizados, con infección por SARS-CoV-2 confirmada por laboratorio (resultado positivo en la prueba de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR) de cualquier muestra respiratoria recogida <72 horas antes de la aleatorización), y que presentaran al menos uno de los siguientes criterios sugestivos de infección del tracto respiratorio inferior: infiltrados radiológicos, saturación periférica de oxígeno (SpO₂) $\leq 94\%$ respirando aire ambiente, requerimiento de oxígeno suplementario o de ventilación mecánica u oxigenación de membrana extracorpórea (ECMO).

Se aceptaron en el estudio los pacientes que recibían cualquier medicación que apareciese en las guías locales para el tratamiento de la COVID-19, incluidos inmonomoduladores, hidroxiquina o lopinavir/ritonavir, entre otros. Entre los criterios de exclusión más relevantes estaban aquellos pacientes con transaminasas superiores a 5 veces el límite superior de la normalidad y pacientes con una tasa de filtración glomerular (TFG) < 30 ml/min.

Los pacientes se aleatorizaron en proporción 1:1, recibiendo el grupo tratado una dosis inicial de 200 mg de remdesivir seguido de 100 mg diarios durante un máximo de 9 días. La aleatorización se estratificó según centro y gravedad de la enfermedad: grave (pacientes que requerían oxígeno/ventilación mecánica con SatO₂ $\leq 94\%$ o con una frecuencia respiratoria ≥ 24 rpm) o enfermedad leve-moderada (definida como SatO₂ $> 94\%$ y una frecuencia respiratoria < 24 rpm sin oxígeno suplementario). Se realizaron análisis preespecificados por subgrupos según gravedad de la enfermedad, sexo, edad, raza, comorbilidades, región y duración de la enfermedad previa a la aleatorización (≤ 10 días o > 10 días).

La variable principal fue el tiempo hasta la recuperación clínica en los 28 días siguientes a la aleatorización, definido como el primer día en el que el paciente pasa a las categorías 1, 2 o 3 de acuerdo a la siguiente escala ordinal de 8 puntos: 1) no hospitalizado sin ninguna limitación, 2) no hospitalizado con actividad limitada o soporte de oxígeno domiciliario, 3) hospitalizado sin necesidad de oxígeno pero no requiere cuidados médicos continuos, 4) hospitalizado sin oxígeno pero requiere cuidados médicos continuos, 5) hospitalizado con oxígeno suplementario, 6) hospitalizado con ventilación mecánica no invasiva (VMNI) u oxígeno de alto flujo, 7) hospitalizado con ventilación mecánica invasiva (VMI) o ECMO, 8) muerte. La variable principal se modificó tras iniciar el ensayo (inicialmente la variable principal iba a ser la comparación del estado clínico de los sujetos a día 15) y el tamaño muestral se ajustó tras el cambio de variable principal para alcanzar 400 pacientes recuperados, con una potencia del 85% y un error tipo I de dos colas del 5%, para detectar un RR en la tasa de recuperación de 1,35. Entre las variables secundarias destacan la mortalidad a 14 y a 28 días después de la inclusión en el

ensayo, y la comparación del estado clínico de los sujetos a día 15 (variable principal inicial).

Se incluyeron 1.062 pacientes, 541 en el grupo de remdesivir y 521 en el grupo control. Las características basales de los pacientes se describen en la tabla 1 del anexo. Aproximadamente el 38% (208/541) de los pacientes en el grupo de remdesivir y el 43% (226/521) de los del grupo de placebo recibieron el tratamiento durante 10 días.

Los resultados finales de la variable principal muestran que remdesivir redujo en 5 días el tiempo hasta la recuperación respecto a placebo, con una mediana en la población general de 10 días en el grupo de remdesivir y 15 días en el grupo de placebo (razón de tasa de recuperación: 1,29; (IC del 95 %: 1,12 a 1,49), $p < 0,001$). En los pacientes con enfermedad grave, el tiempo hasta la recuperación fue de 11 días en el grupo de remdesivir y de 18 días en el grupo de placebo [índice de tasa de recuperación: 1,31; (IC del 95 %: 1,12 a 1,52), y en los pacientes con enfermedad leve/moderada el tiempo hasta la recuperación fue de 5 días en ambos grupos (razón de tasa de recuperación: 1,22; [IC del 95 %: 0,82 a 1,81]) (Anexo, Tabla 2).

Ajustando por categoría en la escala ordinal al inicio de tratamiento, solo se observaron diferencias significativas en la reducción del tiempo de recuperación con remdesivir en los pacientes que al inicio del tratamiento recibían oxígeno suplementario (categoría 5), [razón de tasa de recuperación: 1,45 (IC 95 %: 1,18 a 1,79)], pero no en las categorías de VMNI u oxígeno de alto flujo [razón de tasa de recuperación: 1,09 (IC 95 %: 0,76 a 1,57)] y la categoría con VMI o ECMO (razón de tasa de recuperación: 0,98 [IC 95 %: 0,70 a 1,36]) (Anexo, Tabla 3).

Recibieron concomitantemente corticoides el 21,6% de los pacientes del grupo de RDV y el 24,4% de los de placebo. Un análisis de sensibilidad en el que los datos fueron censurados en el primer uso comunicado de corticoides muestra que se mantiene la eficacia de RDV (9,0 días hasta la recuperación con RDV vs 14,0 días con placebo, HR 1,28; IC 95%, 1,09 a 1,50).

Los pacientes que se sometieron a la aleatorización dentro de los primeros 10 días del inicio de los síntomas tuvieron una tasa de recuperación de 1,37 (IC del 95%: 1,14 a 1,64), mientras que los pacientes que se sometieron a la aleatorización más de 10 días después presentaron una tasa de recuperación de 1,20 (IC del 95%: 0,94 a 1,52).

El análisis de la variable secundaria clave, comparación del estado clínico a día 15, mostró que la mejoría clínica en el grupo de remdesivir fue mayor comparado con placebo (OR, 1,5; 95% IC, 1,2 a 1,9). El análisis de subgrupos según tiempo de recuperación se puede observar en la figura 1 del anexo.

Los resultados de mortalidad a 28 días fueron 11,4% en el grupo de remdesivir y 15,2% en el grupo con placebo (HR 0,73; IC 95% 0,52 a 1,03). Las figuras 2A y 2B del anexo representan las curvas de supervivencia de los pacientes con enfermedad leve-moderada y grave, respectivamente.

Los resultados de mortalidad a los 28 días desglosados según estado en la escala ordinal al inicio del estudio se detallan en la tabla 3 del anexo. Se observa una aparente diferencia en el subgrupo de pacientes en categoría 5 basal (HR 0,30 [IC 5% 0,14 a 0,64]).

Estudios de soporte:

• GS-US-540-5773 (Estudio SIMPLE graves) (13)

Ensayo de fase III, aleatorizado, abierto, cuyo objetivo es comparar dos duraciones de tratamiento con remdesivir (5 y 10 días) en pacientes graves por COVID-19.

Se incluyeron pacientes ≥ 12 años de edad, hospitalizados con infección por SARS-CoV-2 confirmada, con evidencia radiológica de infiltrados pulmonares y o bien una SpO₂ $\leq 94\%$ o bien necesidad de oxígeno suplementario. Se excluyeron pacientes con niveles de transaminasas superiores a 5 veces el límite superior de la normalidad

(LSN), con una TFG < 50 ml/min, y pacientes que recibían tratamiento con otros fármacos para la infección por SARS-CoV-2. En un principio se excluyeron pacientes con VM, incluyéndose posteriormente si llevaban ≥ 5 días con VM o ECMO.

El objetivo principal era examinar el estado clínico a día 14, evaluado mediante una escala ordinal de 7 puntos, que incluía categorías desde la muerte a la no hospitalización usando un modelo de probabilidades proporcionales. La mejoría clínica se definió como una mejora de al menos dos puntos en la escala de 7 puntos, y recuperación se definió como el paso de una puntuación 2-5 a 6-7.

Se aleatorizaron 402 pacientes 1:1 a recibir remdesivir 5 días o 10 días. El tratamiento constaba de una dosis inicial de 200 mg de remdesivir, seguido de 100 mg diarios durante un máximo de 4 o 9 días. La mediana de edad fue 61-62 años, la mediana (rango intercuartílico, RIQ) de días de hospitalización de los pacientes fue de 2 (1-3) días, y de la duración de los síntomas antes de la primera dosis del fármaco de 8 días (5-12).

Hubo una distribución desigual en el estado clínico al inicio de tratamiento en ambos grupos con una proporción mayor en el grupo de 10 días de pacientes en las dos categorías más altas de gravedad: VMI o ECMO (5 % en 10 días vs 2% en 5 días) y VMNI u oxígeno de alto flujo (30% en 10 días vs 24 % en 5 días).

En el grupo de 10 días con remdesivir únicamente el 43% de los pacientes completaron el tratamiento, lo que implica que solo el 21% de la totalidad del estudio recibió 10 dosis. El 63% del total del ensayo recibió ≤ 5 dosis de remdesivir hasta su recuperación, el 3% recibió 6 dosis, el 5% recibió 7, el 4% recibió 8 y otro 4% recibió 9.

La mediana del tiempo hasta la mejoría clínica a día 14 fue de 10 días en el grupo de 5 días de tratamiento y 11 días en el grupo de 10 días de tratamiento. Tras ajuste de los datos según estado clínico basal, el *odds ratio* estimado para el tiempo hasta mejora clínica del tratamiento de 5 días respecto al de 10 días fue de 0,79 (IC 95%, 0,61-1,04), sin diferencia significativa. Numéricamente se dieron de alta más pacientes en el grupo de 5 días que en el de 10 días (60%, y 52% respectivamente). La mortalidad a día 14 fue del 8% en el grupo de 5 días y 11% en el grupo de 10 días.

- **GS-US-540-5774 (Estudio SIMPLE moderados) (14)**

Estudio de fase III, multicéntrico, aleatorizado, abierto, que evaluó la eficacia y la seguridad en pacientes hospitalizados ≥ 12 años de edad con infección por SARS-CoV-2 confirmada mediante una prueba PCR y neumonía moderada, definida como SpO₂ >94% sin necesidad de oxigenoterapia en el momento del cribado y presencia de infiltrados pulmonares. Se excluyeron los pacientes con transaminasas superiores a 5 veces el límite superior de normalidad y pacientes con una tasa de filtración glomerular (TFG) < 50 ml/min.

Se aleatorizaron 596 pacientes en una proporción 1:1 a dos grupos tratados con remdesivir, (200 mg el primer día y 100 mg en los posteriores) durante 5 o 10 días y un grupo control que recibía tratamiento estándar. El 61,1% de los pacientes eran varones, con mediana de 57 años. La mediana (RIQ) de días de hospitalización de los pacientes fue de 2 (1-3) días, y de la duración de los síntomas antes de la primera dosis del fármaco de 8 días (5-11). La mediana de duración del tratamiento fue de 6 días en el grupo de 10 días y de 5 días en el grupo de 5 días. En el grupo de duración de 10 días, solo el 38% de los pacientes completó el curso de tratamiento y casi el 50 % solo lo recibió durante 5 días. En el grupo de 5 días completaron el tratamiento el 76%. El motivo principal para no completarlo fue el alta hospitalaria.

La variable principal fue el cambio en el estado clínico a día 11 valorado en función de una escala ordinal de 7 puntos. De acuerdo con el análisis principal preespecificado en el protocolo del ensayo, no hubo diferencias entre ninguno de los brazos de RDV y el control. Sin

embargo, en un análisis realizado con imputación de datos (con el método *last-observation carried forward*) se observó diferencia en los pacientes que recibieron remdesivir durante 5 días frente a los de tratamiento estándar (OR 1,65%; IC 95%, 1,09 a 2,48; p=0,017). Esta diferencia observada no cumple la asunción planteada en el plan estadístico (el estudio fue diseñado con una potencia para detectar un OR de 1,8).

- **GS-US-540-5758 (15)**

Estudio de fase III multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (proporción 2:1), iniciado en Wuhan, para evaluar la seguridad y actividad antiviral de remdesivir en pacientes hospitalizados con enfermedad grave por COVID-19, confirmada por PCR, neumonía confirmada por imagen o SpO₂ $\leq 94\%$ o PaO₂/FiO₂ ≤ 300 mmHg, y que se encontraran en los primeros 12 días desde el inicio de los síntomas. La aleatorización se estratificó según el nivel de soporte respiratorio: (1) sin soporte de oxígeno o soporte de oxígeno con mascarilla; o (2) oxígeno de alto flujo, VMNI, VMI o ECMO.

El diseño del estudio requería alrededor de 453 pacientes para asegurar un poder estadístico del 80%. Debido al control del brote en Wuhan el estudio se terminó antes de tiempo. Solo 237 pacientes pudieron reclutarse, bajando el poder estadístico del 80% al 58%.

La variable principal fue el tiempo hasta la mejoría clínica de los pacientes a día 28 tras la aleatorización, definida como la reducción en 2 puntos de una escala ordinal con 6 categorías o como la recuperación clínica, alcanzada con el alta hospitalaria o tras conseguir el criterio clínico para ella. La variable secundaria fue la mortalidad a día 28.

Aproximadamente el 80% de los pacientes incluidos recibían oxigenoterapia a bajo flujo. El tiempo hasta mejora clínica no alcanzó diferencia significativa, con medianas de 21 días en RDV frente a 23 de placebo, respectivamente (HR=1,23; IC95% 0,87 a 1,75). La mortalidad a los 28 días fue similar en ambos grupos, con un 14% en el grupo tratado frente al 13% del grupo placebo (IC 95%, -8,1 a 10,3).

Si bien se ha referido que los pacientes que iniciaron el tratamiento dentro de los primeros 10 días presentaban una aparente reducción del tiempo hasta mejora clínica con remdesivir (18 días vs 23 días), se trata de un análisis no preespecificado y no se presenta el resultado del grupo alternativo, por lo que no es posible realizar la comparación intergrupar y estimar la posible interacción.

No se observaron diferencias en la carga viral a los 5 días de tratamiento. A día 28 la proporción de pacientes con carga viral negativa fue similar entre grupos.

Seguridad

El perfil de seguridad de remdesivir se basa en los datos registrados durante los ensayos clínicos tanto de COVID-19 como de Ébola y en el uso compasivo del fármaco. En total 1.936 individuos recibieron al menos una dosis de remdesivir, entre los que se encuentran 1.630 pacientes con COVID-19, 175 participantes con Ébola y 131 participantes sanos de estudios de fase I. En general, la reacción adversa más frecuente en voluntarios sanos es la elevación de transaminasas (14 %) y en pacientes con COVID-19, las náuseas (4 %).

En el estudio 5776, los eventos adversos con mayor incidencia en los pacientes tratados con remdesivir fueron aumento de glucosa (7,3 vs 5,2%), pirexia (7,1 vs 6,2%), tiempo de protrombina alargado (4,9 vs 1,6%) e hipertensión (4,3 vs 3,9%). El porcentaje de pacientes que sufrió eventos adversos grado ≥ 3 fue 51% en el grupo de remdesivir y 57% en el grupo de placebo.

En cuanto a las diferencias en la duración del tratamiento, el grupo tratado durante 10 días en el estudio 5773 presentó una incidencia superior de eventos adversos y de una gravedad mayor que durante 5

días. Los eventos adversos graves más comunes en el grupo de 5 días y 10 días respectivamente fueron fallo respiratorio agudo (5% vs. 9,1%), fallo respiratorio (2,5% vs. 5,1%), distrés respiratorio (1,5 vs. 2,0) y shock séptico (1 vs. 2,5). La tasa de mortalidad también fue ligeramente más alta en el grupo con un tratamiento más largo (12,7% frente al 9,5%). Parece que estas diferencias están asociadas a un peor estado clínico de base dado que dentro del mismo grupo los participantes experimentaron más acontecimientos adversos en los primeros 5 días de terapia. Este hecho también explicaría la mayor tasa de abandono debido a eventos adversos de este grupo frente al de 5 días (10,2 % vs 4,5%). Un alto porcentaje de pacientes interrumpieron el tratamiento debido a un aumento en los niveles de ALT (3,6% en el grupo de 10 días vs. 2,5% en 5 días).

En el estudio 5774 la incidencia de eventos adversos fue superior en el grupo que recibió remdesivir durante 10 días (59% 10 días, 51 % 5 días, 47% grupo control), con diferencias significativas del grupo de 10 días frente al grupo control (12,0%; IC 95% 1,6% - 21,8%, p=0,02). Las reacciones relacionadas con el tratamiento más frecuentes fueron náuseas, transaminasas elevadas, dolor de cabeza, diarrea, erupción (más común en el grupo de 5 días que en el de 10, 2,6% vs 0,5%) y vómitos. Otros eventos que se observaron más repetidamente en los grupos de remdesivir que en el control fueron hipopotasemia (más común en el grupo de 10 días frente al de 5, 6,7% vs 4,7%) e hipotensión. Sin embargo, el porcentaje de eventos graves fue más destacado en el grupo que recibía únicamente cuidados sanitarios (9% frente a 5% tanto en el grupo de 5 días RDV como en el de 10), siendo la disminución de la frecuencia cardíaca el único evento grave relacionado con el uso de remdesivir. La tasa de abandono de este estudio fue superior en los pacientes tratados durante 10 días (3,6% vs. 2,1%) también debido al incremento de enzimas hepáticas.

El ensayo 5778 presentó un número de eventos adversos comparable entre grupos (66% remdesivir vs. 64% placebo). Únicamente erupción (7% vs. 3%) y trombocitopenia (10% vs. 6%) fueron más notificados en el grupo tratado que en el de placebo. Los eventos graves se notificaron en un 18% entre los pacientes tratados y en un 26% en el grupo placebo. Los más repetidos fueron fallo cardiopulmonar (5% remdesivir vs. 9% placebo) y fallo respiratorio o SDRA (10% remdesivir vs. 8% placebo). Este último fue el evento que con más frecuencia condujo a la discontinuación del remdesivir.

Durante el uso compasivo del fármaco, los casos graves más frecuentemente notificados fueron alteraciones respiratorias (fallo respiratorio en un 6,1%, SDRA en un 1,8% y distrés respiratorio 1,2%), infecciones (infección por coronavirus 3,1%, shock séptico 1,8%, neumonía 1,2% y sepsis 1,2%) y alteraciones renales (daño renal agudo 3,7%, fallo renal 2,5%).

En estudios preclínicos en monos *Rhesus* y ratas se han identificado casos de daño renal tubular a concentraciones de metabolito del fármaco en sangre de 0,1 veces (monos a 5 mg/kg/día) y 0,3 veces (rata a 3 mg/kg/día) la exposición en humanos a la dosis recomendada. En los ensayos de fase III no se han visto diferencias entre los grupos de remdesivir y el placebo ni en los distintos cursos de tratamiento en cuanto a los eventos renales. Solo el estudio CO-US-540-5778 contó con un paciente que interrumpió el tratamiento por daño renal agudo grado 3 o 4. La relevancia clínica de estos datos será objeto de evaluación.

No existen datos de seguridad en poblaciones especiales excluidas de los ensayos clínicos como son los pacientes con insuficiencia renal o insuficiencia hepática. Están previstos ensayos fase I de farmacocinética para cada una de dichas poblaciones.

Los datos de seguridad de los ensayos sugieren que remdesivir es un medicamento con un perfil de seguridad aceptable a corto plazo. La reacción adversa más repetida en los ensayos de fase III hasta la fecha ha sido la elevación de transaminasas. En estudios con voluntarios sanos (GS-US-399-1954) también se han dado casos de

elevación de AST de grado 1 y elevación de ALT de grado 1 y 2. Por ello, la ficha técnica de remdesivir recomienda determinar la función hepática en todos los pacientes antes de comenzar el tratamiento con remdesivir y controlarla mientras se les administre cuando sea clínicamente adecuado. No se deberá iniciar el tratamiento en pacientes con ALT ≥ 5 veces el LSN al inicio y se deberá interrumpir el tratamiento con aquellos que presenten ALT ≥ 5 veces el límite superior de la normalidad o que presenten elevación de la ALT junto con otros signos de daño hepático. Tanto la hepatotoxicidad como la nefrotoxicidad están incluidos como riesgos potenciales en el plan de gestión de riesgos del medicamento.

DISCUSIÓN

Remdesivir es el primer antiviral indicado para el tratamiento de la COVID-19, autorizado en la UE en pacientes ≥ 12 años (≥ 40 Kg) con neumonía y que requieren oxigenoterapia con una autorización de comercialización condicional. Posteriormente, tras la evaluación de información adicional requerida, se ha modificado la indicación para incluir solo a pacientes que reciben oxígeno de bajo flujo u otro tipo de ventilación no invasiva al inicio del tratamiento, excluyendo pacientes con ventilación mecánica invasiva y ECMO. Los datos del análisis final han sido publicados en revistas científicas, pero la evaluación de estos datos y el dossier completo del estudio pivotal está aún en curso.

Los datos sobre remdesivir se han evaluado siguiendo el procedimiento de *rolling review* de la EMA. El procedimiento dió comienzo tras el anuncio de los resultados preliminares positivos del estudio ACTT-1 del NIAID/CO-US-540-5776 el 30 de abril de 2020.

Los resultados finales del estudio pivotal (estudio ACTT-1 del NIAID/CO-US-540-5776) sugieren que el uso de remdesivir acorta en 5 días el tiempo de recuperación, siendo la mediana de 10 días en el grupo de remdesivir y de 15 días en el de placebo (RR, 1,29; 95% [CI], 1,12 to 1,49; p <0,001). Al analizar los datos según estratificación, este beneficio se circunscribe al estrato grave de la enfermedad (mediana de 11 días en el grupo de remdesivir y 18 días en el de placebo), y no hay diferencias entre grupos en el estrato leve-moderado.

La variable principal del estudio inicialmente era la comparación del estado clínico según una escala ordinal de 7 puntos en el día 15. Posteriormente, se observó que la enfermedad podía tener un curso más prolongado de lo estimado inicialmente y que 15 días podían ser insuficientes para valorar el efecto del tratamiento. Por esto, el equipo estadístico del ensayo, que desconocía tanto la asignación de tratamiento, así como los resultados propuso sustituir la variable principal por el tiempo hasta la recuperación clínica a día 29 en la escala ordinal de 8 puntos de la OMS. En el momento de la enmienda, se habían seleccionado 72 pacientes y no se disponía de datos provisionales de resultados. La anterior variable principal pasó a ser considerada variable secundaria clave. Se realizó un reajuste del tamaño muestral al realizar este cambio. Esta variable principal basada en la clasificación del sujeto en una categoría clínica puede no estar exenta de subjetividad, ya que por ejemplo la distinción entre la situación clínica que refleja la categoría 4 (hospitalizados que no requieren oxigenoterapia pero sí cuidados médicos continuos) y la categoría 3 (hospitalizados que no requieren oxigenoterapia ni cuidados médicos) puede estar influenciada por factores externos y este cambio de categoría 4 a la 3 clasificaría al sujeto como respondedor. Por otro lado, la relevancia clínica de una variable que mide el tiempo hasta la recuperación y otra que mide qué porcentaje de pacientes se han recuperado en un período de tiempo concreto no es exactamente la misma.

Los pacientes fueron estratificados en el momento de la aleatorización en dos grupos según presentasen enfermedad leve-moderada o grave. La mayoría de los pacientes incluidos en este

estudio fueron graves (86%). En este estrato de pacientes graves, el 26,8% recibían VMI o ECMO al inicio del estudio. Este porcentaje fue ligeramente superior en el grupo de placebo (29,6%) que en el de remdesivir (24,2%). No es posible descartar que esta diferencia entre ambos grupos pudiera tener un efecto sobre la variable de tiempo hasta la recuperación a favor de tratamiento con remdesivir, que es muy prolongada en el caso de los pacientes que se encuentran en esta categoría en el momento de iniciar el tratamiento.

En este ensayo clínico se evaluó la eficacia de remdesivir frente a placebo administrado durante el tiempo de hospitalización hasta un máximo de 10 días. La mediana de duración de la enfermedad en el momento de la aleatorización fue de 9 días. Únicamente un 38% (208/541) de los pacientes recibió los 10 días de tratamiento.

Dentro del estrato grave, el beneficio no parece igual para todos los pacientes según un análisis de subgrupos no preespecificado en función de la categoría en la escala ordinal basal. Las razones de tasas de recuperación para los pacientes solo fueron significativas para la categoría basal 5 (pacientes que requieren oxígeno a bajo flujo), con una tasa de 1,45 (IC 1,18-1,79), pero no en las categorías 6 o 7. Esto sugiere que el posible beneficio del fármaco se produce en pacientes con necesidad de oxigenoterapia y que no hay beneficio en aquellos pacientes más graves que precisaban oxígeno a alto flujo, ventilación mecánica o ECMO al inicio del tratamiento. Sin embargo, estos análisis de subgrupos deben interpretarse con precaución ya que no están ajustados por multiplicidad.

Según los resultados finales del ensayo, el beneficio clínico de remdesivir no parece estar influenciado por el uso concomitante de medicación como corticoides (HR 1,28; IC 95%, 1,09 a 1,50).

El análisis de subgrupos en función del inicio del tratamiento sugiere que hay una ventana temporal óptima para el inicio de la terapia con remdesivir en los primeros 10 días de enfermedad. Este beneficio no se observa en pacientes con VMI o ECMO.

Remdesivir también mostró mejorar la situación clínica de los pacientes en la escala ordinal a día 15 respecto placebo, con una razón de probabilidades de mejoría de 1,50 (IC 95% 1,2 a 1,9) en el conjunto de pacientes.

No hubo diferencias de mortalidad a los 28 días. Los análisis de mortalidad a los 28 días no pusieron de manifiesto diferencias en esta variable: RDV 11,4% vs placebo 15,2% (HR 0,73 [IC 95% 0,52 – 1,03]). En el análisis de subgrupos, los resultados de mortalidad podrían sugerir mayor beneficio en los pacientes que estaban en categoría 5 al inicio del tratamiento (HR 0,30 [IC 95% 0,14 – 0,64]), pero la incertidumbre de esta valoración es elevada y habría que cotejar los resultados con los disponibles en otros estudios para este subgrupo.

La recogida de muestras para la evaluación de las variables virológicas no era obligatoria según el protocolo del estudio GS-US-540-5773, y no se han presentado aún datos que demuestren la actividad antiviral *in vivo* de remdesivir. En el ensayo GS-US-540-5758 no se observaron diferencias en el efecto de remdesivir sobre la carga viral, demostrando resultados similares entre remdesivir y placebo.

Los estudios de soporte, aunque presentan varias limitaciones, pueden proporcionar algunos datos en relación a algunos aspectos del tratamiento. El estudio GS-US 540 5773 (13) comparó el tratamiento con remdesivir durante 5 días frente a 10 días en pacientes con enfermedad grave, aunque los pacientes con VM o ECMO están muy poco representados, 2% en el grupo de 5 días y 5% en el de 10 días. A pesar de ser un estudio aleatorizado, hubo un desequilibrio en el estadio clínico basal de ambos grupos, con un peor estado en el grupo de 10 días. Tras ajustar la variable principal de tiempo hasta mejoría, de acuerdo al estadio clínico, se observó una tendencia numéricamente favorable al grupo de 5 días, con una OR de 0,79

(IC95%: 0,61 a 1,04), sin significación estadística. Tan solo el 43% de los pacientes asignados a recibir 10 días de tratamiento lo completaron, mientras que el 85% de los pacientes del grupo de 5 días recibió el tratamiento completo. La interpretación de los datos de este estudio está limitada por la posible subjetividad de la variable principal al tratarse de un estudio abierto, y sin grupo control, pero no se observó diferencia entre ambos grupos. Para justificar la duración de tratamiento se presentó una comparación post hoc basada en el estado de los pacientes en el día 5 para identificar grupos que pudieran beneficiarse de 5 días adicionales de terapia. El análisis se hizo con pacientes con VM o ECMO pero no se obtuvo ningún resultado concluyente.

El ensayo GS-US 540 5774 presenta también importantes limitaciones de diseño que hacen que sus resultados de eficacia no sean interpretables. La posible subjetividad en la valoración de la variable principal (escala de estado clínico en un estudio abierto realizado en una población con enfermedad moderada) y las incongruencias en cuanto a la forma de ejecución del análisis principal (sin imputación de datos según el protocolo del estudio, pero con imputación en el análisis principal según el plan estadístico), así como el hecho de que no se cumpla la hipótesis estadística, hacen que no sea posible obtener conclusiones de los resultados de este estudio. Los datos de seguridad procedentes de este estudio serán parte de la evaluación continuada de la autorización de este medicamento.

Por último, el estudio en pacientes con enfermedad grave GS-US 540-5758 finalizó de forma prematura al descender la incidencia de la enfermedad en Wuhan, por lo que el análisis no alcanzó la potencia estadística suficiente.

Además de los datos procedentes de los estudios presentados para la autorización inicial, se han publicado los resultados preliminares del estudio Solidarity liderado por la OMS (16). Se trata de un estudio pragmático, abierto, con un protocolo diseñado para ser aplicado en hospitales de todo el mundo. El registro de los pacientes y la aleatorización se hicieron en línea, sin uso de formularios de papel. Incluyó a pacientes ≥ 18 años con diagnóstico de COVID-19 (sin especificar confirmación microbiológica), que no hubieran recibido alguno de los fármacos en estudio, que no fueran a ser trasladados en las próximas 72 horas, y en los que no estuviera contraindicada la administración de alguno de los fármacos en estudio. Los pacientes se aleatorizaron en proporciones iguales al grupo control (definido como el estándar de tratamiento en ese momento en el centro del estudio) o a los brazos de tratamiento que estuvieran disponibles en el centro. Los brazos de tratamiento activo eran lopinavir-ritonavir, hidroxiquina, remdesivir e interferón $\beta 1a$. Se estratificó por edad y necesidad de ventilación al inicio del tratamiento. La pauta de RDV fue de 200 mg en el primer día, seguida de 100 mg al día hasta completar 10 días de tratamiento. La variable principal de eficacia fue la mortalidad intrahospitalaria. Los objetivos secundarios incluyeron la iniciación de ventilación y la duración de la hospitalización.

Un total de 11.330 pacientes de 405 hospitales de 30 países participaron en el estudio, y con un periodo de reclutamiento amplio, desde marzo 2020 a octubre 2020. En el análisis por intención de tratar se incluyeron 2.750 pacientes que recibieron RDV y 2.725 en el grupo control. Las características basales fueron similares entre el grupo tratado y el control. El 82% de los pacientes tenían menos de 70 años, un 63% fueron hombres, un 9% con ventilación al inicio y el 60% fueron aleatorizados en los días 0-1. La estimación de mortalidad intrahospitalaria por Kaplan-Meier fue del 11,8% (Anexo, Figura 3). Este riesgo dependía de varios factores, particularmente la edad (20% si ≥ 70 años, 6% si < 50 años) y la ventilación (39% si ventilado, 10% si no). Se observaron diferencias numéricas en la mortalidad en las distintas regiones de reclutamiento. La estimación de mortalidad global del estudio es de un 7,8% en Europa/Canadá, un 22,7% en América Latina y un 10,3% en Asia y África. El 11,9% de los

pacientes del grupo remdesivir inició ventilación tras la aleatorización vs. 11,5% grupo control, sin diferencias estadísticamente significativas. El periodo de tratamiento de RDV era de 10 días. Hacia la mitad de este periodo, el 96% de los pacientes asignados a RDV seguían tomando el tratamiento, frente a un 2% de los controles. La estancia hospitalaria fue más larga en todos los brazos de tratamiento que incluían un fármaco a administrar durante más de 7 días. En el caso de RDV, el 69% de los pacientes de RDV y el 59% del grupo control seguían hospitalizados a día 7. Al tratarse de un estudio abierto, no se puede descartar que el hecho de estar recibiendo un tratamiento haya influenciado la estancia hospitalaria de estos pacientes.

La conclusión global del estudio fue que ninguno de los fármacos en estudio tuvo un efecto definitivo en la mortalidad. La razón de tasas de mortalidad de RDV fue RR (IC 95%) 0,95 (0,81-1,11, $p = 0,50$). En un metaanálisis realizado por los autores del estudio Solidarity, se analiza la mortalidad en los 4 estudios disponibles en los que se estudió la actividad de RDV. Combinando los datos, la razón de tasas de muerte de RDV es 0,91 (IC 95% 0,79-1,05) (Anexo, Figura 4).

En línea con lo observado en los estudios presentados para la autorización inicial de RDV, el tratamiento con este fármaco no parece tener una influencia sobre la mortalidad. Es de destacar que el ensayo Solidarity (16), por su diseño pensado para poder ser aplicado en muchos países diferentes hace que esté sujeto a múltiples fuentes de sesgos. La selección del paciente no incluía una confirmación virológica del diagnóstico, la disponibilidad de las diferentes opciones de tratamiento venía determinada por factores externos, la contraindicación para recibir alguno de los tratamientos queda a criterio de cada investigador y el tratamiento estándar recibido en cada centro no está definido. La variable principal mide la mortalidad intrahospitalaria, así que los pacientes que reciben el alta se asumen que continúan con vida si no hay noticia de lo contrario. Las diferencias de mortalidad entre las regiones que se describen en el estudio pueden ser fruto de múltiples factores externos y puede ser en parte reflejo de la heterogeneidad de situaciones epidemiológicas y sistemas sanitarios, lo que limita la validez externa del estudio en nuestro medio. De acuerdo a los resultados de este ensayo, la OMS ha emitido una recomendación condicional en contra del uso de remdesivir en pacientes hospitalizados, ya que actualmente no hay evidencia de que remdesivir mejore la supervivencia u otras variables en estos pacientes.

Un análisis de subgrupos cuyo objetivo es analizar metodológicamente la fiabilidad y aplicabilidad clínica de los hallazgos por subgrupos sobre el efecto de remdesivir en mortalidad determinó que, es imprescindible la realización de un ensayo clínico aleatorizado sobre mortalidad en pacientes con oxígeno (no de alto flujo) (17).

No existe un resumen integrado de la seguridad de remdesivir aún, lo que imposibilita la correcta comprensión de su perfil de seguridad. Sin embargo, a juzgar por los datos presentados, parece un fármaco bien tolerado a corto plazo. En los estudios en los que esta información está disponible, menos del 10% de los pacientes abandonan el tratamiento debido a efectos adversos. En general, en los estudios de fase 2/3 que han evaluado el uso de remdesivir en pacientes con COVID-19, la incidencia global de eventos adversos, eventos adversos graves y tasas de abandono por efectos adversos ha sido comparable en los grupos de remdesivir y placebo. En cuanto a las diferencias entre el tratamiento durante 5 o 10 días, el estudio GS-US-540-5773 registró un número mayor de eventos adversos en el grupo tratado durante 10 días, aunque la diferencia se encontraba ya presente a los 5 días de tratamiento, por lo que estas diferencias podrían estar relacionadas con diferencias en la gravedad de la enfermedad al inicio del tratamiento. En el ensayo GS-US 540 5774 la proporción de efectos adversos fue superior en el grupo de 10 días

(57%) que en el de 5 días (51%) y el grupo control (47%), con una diferencia significativa del 12% en relación al grupo control.

El principal hallazgo de seguridad es el incremento de transaminasas. Debido a que la evaluación de la seguridad aún es incompleta, no se puede excluir la posibilidad de toxicidad hepática. Según datos preclínicos y datos procedentes del programa de uso compasivo, existe asimismo riesgo potencial de nefrotoxicidad. No hay datos de uso de remdesivir en pacientes con insuficiencia hepática o renal. Tampoco existen datos que permitan evaluar la seguridad de remdesivir en función de comorbilidades ni estudios de interacción con otros fármacos.

CONCLUSIÓN

Remdesivir (RDV) es el primer antiviral autorizado para el tratamiento de la COVID-19 en pacientes ≥ 12 años de edad y peso corporal de al menos 40 kg con neumonía que requieren oxígeno suplementario (oxígeno de alto o bajo flujo u otra ventilación no invasiva al inicio del tratamiento).

Los datos del estudio pivotal en pacientes con neumonía mostraron una disminución en 5 días de la mediana del tiempo de recuperación, que fue 10 días en el grupo de remdesivir y de 15 días en el grupo placebo. El principal beneficio clínico de remdesivir se observa en pacientes con $SpO_2 \leq 94\%$ y necesidad de oxigenoterapia suplementaria a bajo flujo. El beneficio en los pacientes con necesidad de oxígeno de alto flujo, VMNI, VMI o ECMO no está confirmado. El estudio 5773 no concluyó diferencias entre la pauta terapéutica de 5 días y la de 10 días.

Los datos disponibles no permiten asegurar que el tratamiento con remdesivir aporta un beneficio en términos de mortalidad, por lo que la relevancia clínica del beneficio que aporta presenta una importante incertidumbre.

El perfil de seguridad tampoco está completamente caracterizado y no se puede descartar la aparición de hepatotoxicidad o nefrotoxicidad.

Aún no se dispone de datos que permitan caracterizar la actividad antiviral *in vivo* de remdesivir frente al SARS-CoV-2.

Con las incertidumbres referidas, sería preciso evaluar con un estudio adicional el impacto del fármaco sobre la supervivencia de los pacientes que precisan oxígeno de bajo flujo y están aún en una fase inicial de la enfermedad. En tanto no se disponga de más información, y en las actuales circunstancias de excepcionalidad y escasez de alternativas eficaces, el uso de remdesivir podría ser aceptable en dichos pacientes, sin que pueda asegurarse por el momento la relevancia de su beneficio clínico.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia ha financiado Veklury® de forma restringida en el tratamiento de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) en adultos y adolescentes (de 12 años de edad y mayores con un peso corporal de al menos 40 kg) con neumonía, que requieren oxígeno suplementario, bajo las condiciones y objetivos del Protocolo Farmacoclínico del uso de remdesivir en el SNS.

El protocolo está disponible a través del siguiente enlace:

https://www.mschs.gob.es/profesionales/farmacia/valtermed/docs/20200908_Protocolo_farmacoclinico_remdesivir2.pdf

REFERENCIAS

1. Organization, World health. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. Disponible en: <https://covid19.who.int/> (accedido 24 de febrero de 2021).

2. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Public Assessment Report. Veklury. International non-proprietary name: remdesivir. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/veklury-epar-public-assessment-report_en.pdf (accedido 25 de junio de 2020).
3. Ministerio de Sanidad, Gobierno de España Actualización nº 318. Enfermedad por el coronavirus (COVID-19). Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Actualizacion_318_COVID-19.pdf (accedido 23 de febrero de 2021).
4. Bulut, C. y Kato, Y.; Epidemiology of COVID-19; Turk J Med Sci.; 2020; Vol. 50 (SI-1); 563-570.
5. Zhai, P., Ding, Y. Wu, X., Long, J., Zhong Y. y Li, Y.; The epidemiology, diagnosis and treatment of COVID-19; Int J Antimicrob Agents; 2020; Vol. 55(5); 105955.
6. World Health Organization. Clinical management of COVID-19. Interim guidance. 2020.
7. Felsenstein, S., Herbert, J. et al. COVID-19: Immunology and treatment options. Clinical Immunology, 2020, Vol. 215: 108448.
8. The RECOVERY Collaborative Group; Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. N Engl J Med; 2021; 384:693-704.
9. Mulangu S., Dodd LE, Davey RT Jr, et al. A Randomized, Controlled Trial of Ebola Virus Disease Therapeutics. N Engl J Med. 2019; 381(24); 2293-2303.
10. European Medicines Agency. Veklury. Ficha Técnica o Resumen de las características del producto. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/veklury-epar-product-information_es.pdf.
11. Williamson B.N, Feldmann F., Schwarz, B., Meade-White, K., Porter, D.P., Schulz, J. et al.; Clinical benefit of remdesivir in rhesus macaques infected with SARS-CoV-2. Nature; 2020; Vol. 585, 273-276.
12. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta, AK, Zingman, BS, Kalil, AC, et al.; ACTT-1 Study Group Members. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. N Engl J Med.; 2020; 383(19); 1813-1826.
13. Goldman, JD., Lye, DCB, Hui, DS, Marks, KM, Bruno, R, Montejano, R. et al.; Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. N Engl J Med; 2020; 383, 1827-1837.
14. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, Arribas López 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.
15. 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; Vol. 395 (10236); 1569-1578.
16. WHO Solidarity Trial Consortium; Pan, H., Peto, R., Henao-Restrepo, A., Preziosi, M., Sathiyamoorthy, V., Abdool-Karim, Q., et al.; Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results; N Engl J Med.; 2021; 384(6); 497-511.
17. Alegre-del Rey, EJ, Gil-Sierra, MD, Alarcón de la Lastra-Romero C, Sánchez-Hidalgo M; Remdesivir y reducción de mortalidad en pacientes con COVID-19: análisis sistematizado de subgrupos de los ensayos clínicos; Farm Hosp.; 2021; 45(1); 28-31.

GRUPO DE EXPERTOS (por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Comisión Asesora en Farmacoterapia de Castilla y León (CAFCYL)

Comunidad Autónoma de Andalucía

Programa de Armonización Farmacoterapéutica del Servicio Catalán de la Salud

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 Médicos de Atención Primaria, la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria, el Foro Español de Pacientes, la Alianza General de Pacientes, la Plataforma de Organizaciones de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GC REValMed SNS.

ANEXO

Tabla 1. Características basales de la población (12).

	Total N=1062	Remdesivir N=541	Placebo N=521
Edad (años), media (\pmSD)	58,9 (15,0)	58,6 (14,6)	59,2 (15,4)
Varones (nº, %)	684 (64,4)	352 (65,1)	332 (63,7)
Raza			
Blancos (nº, %)	566 (53,3)	279 (51,6)	287 (55,1)
Negros y africano-americano (nº, %)	226 (21,3)	109 (20,1)	117 (22,5)
Asiáticos (nº, %)	135 (12,7)	79 (14,6)	56 (10,7)
Comorbilidad			
Hipertensión (nº, %)	533/1051 (50,7)	269/532 (50,6)	264/519 (50,9)
Obesidad (nº, %)	476/1049 (45,4)	242/531 (45,6)	234/518 (45,2)
Diabetes tipo 2 (nº, %)	322/1051 (30,6)	164/532 (30,8)	158/519 (30,4)
Escala ordinal			
4) hospitalizado sin oxígeno pero requiere cuidados médicos continuos (nº, %)	138 (13,0)	75 (13,9)	63 (12,1)
5) hospitalizado con oxígeno suplementario (nº, %)	435 (41,0)	232 (42,9)	203 (39,0)
6) hospitalizado con ventilación mecánica no invasiva u oxígeno de alto flujo (nº, %)	193 (18,2)	95 (17,6)	98 (18,8)
7) hospitalizado con ventilación mecánica invasiva o ECMO (nº, %)	285(26,8)	131 (24,2)	154 (29,6)
Baseline score missing	11 (1,0)	8 (1,5)	3 (0,6)

Tabla 2. Resultados totales y según factores de estratificación en el análisis por intención de tratar (12).

	Total		Leves-moderados		Graves	
	RDV (n=541)	Placebo (n=521)	RDV (n=55)	Placebo (n=50)	RDV (n=486)	Placebo (n=471)
Variable principal						
Tiempo hasta la recuperación (días)						
Número de recuperaciones	399	352	54	46	345	306
Mediana (IC 95%)	10 (9,11)	15 (13,18)	5 (4, 6)	5 (4, 7)	11 (10,14)	18 (15,20)
Razón de tasa de recuperación; valor p ¹	1,29 (1,12 - 1,49); p<0,001		1,22 (0,82 - 1,81)		1,31 (1,12 - 1,52)	
Variables secundarias						
Mortalidad						
Número de eventos a día 29	59	77	2	3	57	74
Estimación por Kaplan-Meier (IC 95%)	11,4 (0,0-14,5)	15,2 (12,3-18,6)	3,8 (1,0-14,3)	6,2 (2,0-18,0)	12,3 (9,6-15,7)	16,1 (13,0-19,8)
Razón de riesgos (IC 95%) ²	0,73 (0,52 - 1,03)		0,60 (0,04 - 5,00)		0,74 (0,52 - 1,04)	
Estado en la escala ordinal a día 15 ± 2; n (%) en cada categoría						
Categoría 1	157 (29,0)	115 (22,1)	28 (50,9)	22 (44,0)	129 (26,5)	93 (19,7)
Categoría 2	117 (21,6)	102 (19,6)	14 (25,5)	13 (26,0)	103 (21,2)	89 (18,9)
Categoría 3	14 (2,6)	8 (1,5)	7 (12,7)	3 (6,0)	7 (1,4)	5 (1,1)
Categoría 4	38 (7,0)	33 (6,3)	3 (5,5)	5 (10,0)	35 (7,2)	28 (5,9)
Categoría 5	58 (10,7)	60 (11,5)	1 (1,8)	4 (8,0)	57 (11,7)	56 (11,9)
Categoría 6	28 (5,2)	24 (4,6)	1 (1,8)	0 (0)	27 (5,6)	24 (5,1)
Categoría 7	95 (17,6)	121 (23,2)	0 (0)	2 (4,0)	95 (19,5)	119 (25,3)
Categoría 8	34 (6,3)	58 (11,1)	1 (2,0)	1 (2,2)	33 (6,8)	57 (12,1)
Odds ratio y valor de p ³	1,5 (1,2- 1,9); p<0,001		1,5 (0,7- 3,0)		1,6 (1,2- 1,9)	

¹El valor de p y los intervalos de confianza no han sido ajustados para comparaciones múltiples.

² La razón de tasa de recuperación y la razón de riesgos calculados según el modelo estratificado de Cox. Los valores de p de la razón de tasa de recuperación y la razón de riesgos calculados usando la prueba estratificada de rango logarítmico. Razones de tasa de recuperación > 1 indican beneficio de RDV. Razones de riesgos < 1 indican beneficio de RDV.

³Odds ratio y su valor de p calculados usando un modelo de probabilidades proporcionales. Valores de odds ratio > 1 indican beneficio de RDV. Los valores de p y sus intervalos de confianza no han sido ajustados para comparaciones múltiples. n = número de sujetos en el análisis, RDV = remdesivir. Categorías: 1) no hospitalizado, sin limitaciones; 2) no hospitalizado con limitaciones o soporte de oxígeno; 3) hospitalizado sin necesidad de oxígeno ni problemas médicos activos; 4) hospitalizado, sin oxígeno, precisa cuidados médicos; 5) hospitalizado, con oxígeno; 6) hospitalizado, con oxígeno de alto flujo o ventilación mecánica no invasiva; 7) hospitalizado con ventilación mecánica o ECMO; 8) muerte.

Tabla 3. Resultados totales y según la categoría en la escala ordinal en el análisis por intención de tratar (12).

	Total ¹		Escala ordinal al inicio							
			4		5		6		7	
	RDV n=541	Placebo n=521	RDV n=75	Placebo n=63	RDV n=232	Placebo n=203	RDV n=95	Placebo n=98	RDV n=131	Placebo n=154
Variable principal										
Tiempo hasta la recuperación (días)										
Número de eventos	399	352	73	58	206	156	57	61	63	77
Mediana (IC 95%)	10 (9 - 11)	15 (13 - 18)	5 (4 - 6)	6 (4 - 7)	7 (6 - 8)	9 (7-10)	15 (10 - 27)	19,5 (14,26)	29 (24 - NE)	28 (24 - NE)
Razón de tasa de recuperación (IC 95%) ²	1,29 (1,12 - 1,49); p<0,001		1,29 (0,91 - 1,83)		1,45 (1,18 - 1,79)		1,09 (0,76 - 1,57)		0,98 (0,70 - 1,36)	
Variables secundarias										
Mortalidad										
Razón de riesgos (IC 95%) ²	0,73 (0,52 - 1,03) p=0,07		0,82 (0,17 - 4,07)		0,30 (0,14 - 0,64)		1,02 (0,54 - 1,91)		1,13 (0,67 - 1,89)	
Número de eventos a día 29	59	77	3	3	9	25	19	20	28	29
Estimación por Kaplan-Meier a día 29 (IC 95%)	11,4 (9,0 - 14,5)	15,2 (12,3 - 18,6)	4,1 (1,3 - 12,1)	4,8 (1,6 - 14,3)	4,0 (2,1 - 7,5)	12,7 (8,8 - 18,3)	21,2 (14,0 - 31,2)	20,4 (13,7 - 29,8)	21,9 (15,7 - 30,1)	19,3 (13,8 - 26,5)
Estado en la escala ordinal a día 15 ± 2: n (%) en cada categoría										
Categoría 1	157 (29,0)	115 (22,1)	38 (50,7)	28 (44,4)	90 (38,8)	62 (30,5)	18 (18,9)	14 (14,3)	11 (8,4)	11 (7,1)
Categoría 2	117 (21,6)	102 (19,6)	20 (26,7)	15 (23,8)	70 (30,2)	58 (28,6)	22(23,2)	19 (19,4)	5 (3,8)	10 (6,5)
Categoría 3	14 (2,6)	8 (1,5)	8 (10,7)	4 (6,3)	6 (2,6)	4 (2,0)	0	0	0	0
Categoría 4	38 (7,0)	33 (6,3)	3 (4,0)	7 (11,1)	17 (7,3)	13 (6,4)	12 (12,6)	4 (4,1)	6 (4,6)	9 (5,8)
Categoría 5	58 (10,7)	60 (11,5)	3 (4,0)	5 (7,9)	25 (10,8)	18 (8,9)	2 (2,1)	14 (14,3)	28 (21,4)	23 (14,9)
Categoría 6	28 (5,2)	24 (4,6)	1 (1,3)	0 (0)	5 (2,2)	7 (3,4)	12 (12,6)	11 (11,2)	10 (7,6)	6 (3,9)
Categoría 7	95 (17,6)	121 (23,2)	1 (1,3)	3 (4,8))	13 (5,6)	21 (10,3)	16 (16,8)	20 (20,4)	57 (43,5)	74 (48,1)
Categoría 8	34 (6,3)	2,7	1 (1,3)	1 (1,6)	6 (2,6)	20 (9,9)	13 (13,7)	16 (16,3)	14 (10,7)	21 (16,36)
Odds ratio y valor de p ³	1,5 (1,2 - 1,9); p<0,001		1,5 (0,8 - 3,00)		1,6 (1,2 - 2,3)		1,4 (0,9 - 2,3)		1,2 (0,8 - 1,9)	

¹El valor de p y los intervalos de confianza no han sido ajustados para comparaciones múltiples. NE significa estimación no posible.

²La razón de tasa de recuperación y la razón de riesgos calculados según el modelo estratificado de Cox. Los valores de p de la razón de tasa de recuperación y la razón de riesgos calculados usando la prueba estratificada de rango logarítmico. Razones de tasa de recuperación > 1 indican beneficio de RDV. Razones de riesgos < 1 indican beneficio de RDV.

³Odds ratio y su valor de p calculados usando un modelo de probabilidades proporcionales. Valores de odds ratio > 1 indican beneficio de RDV.

n = número de sujetos en el análisis, RDV = remdesivir. Categorías: 1) no hospitalizado, sin limitaciones; 2) no hospitalizado con limitaciones o soporte de oxígeno; 3) hospitalizado sin necesidad de oxígeno ni problemas médicos activos; 4) hospitalizado, sin oxígeno, precisa cuidados médicos; 5) hospitalizado, con oxígeno; 6) hospitalizado, con oxígeno de alto flujo o ventilación mecánica no invasiva; 7) hospitalizado con ventilación mecánica o ECMO; 8) muerte.

Figura 1. Análisis de subgrupos según tiempo de recuperación (12).

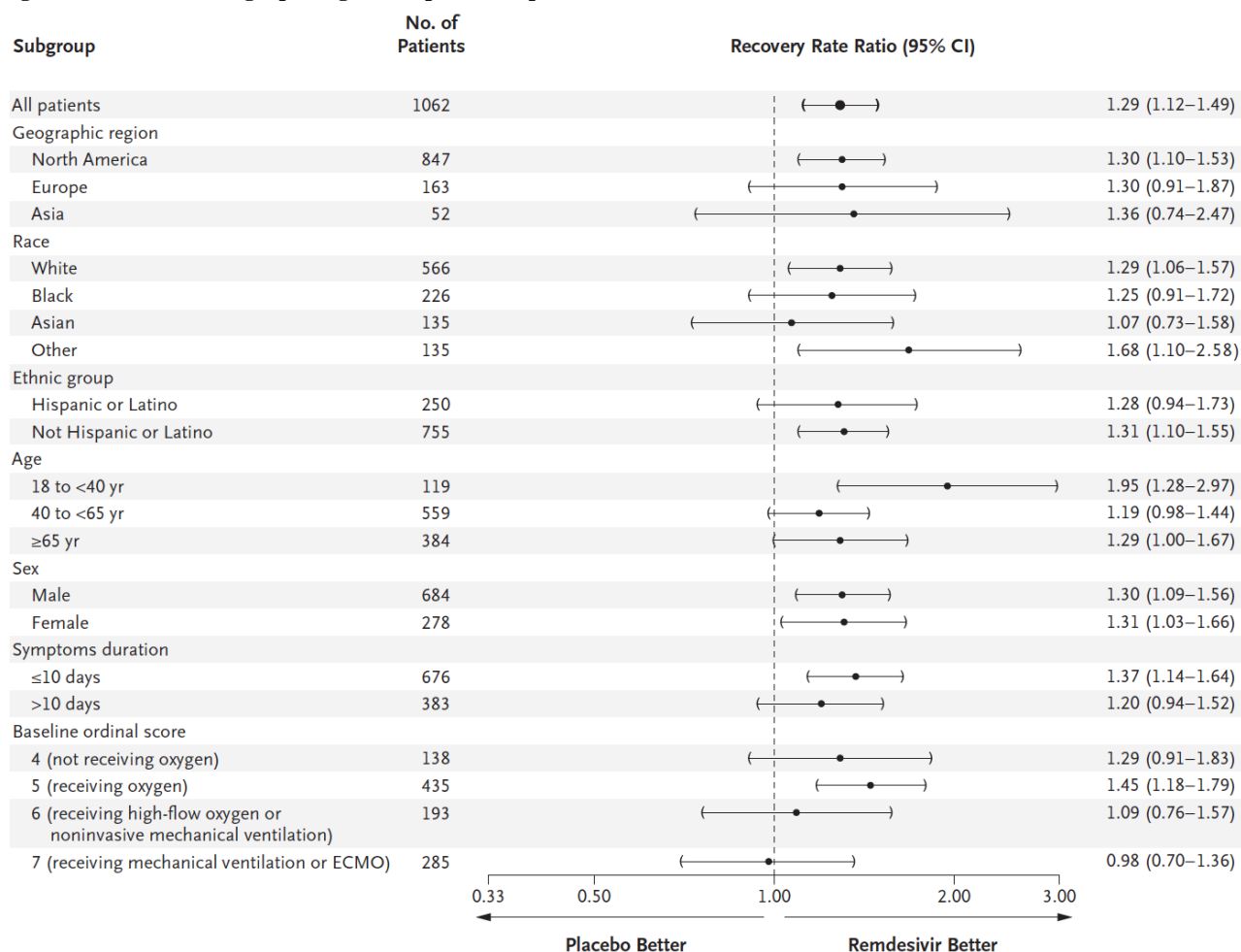
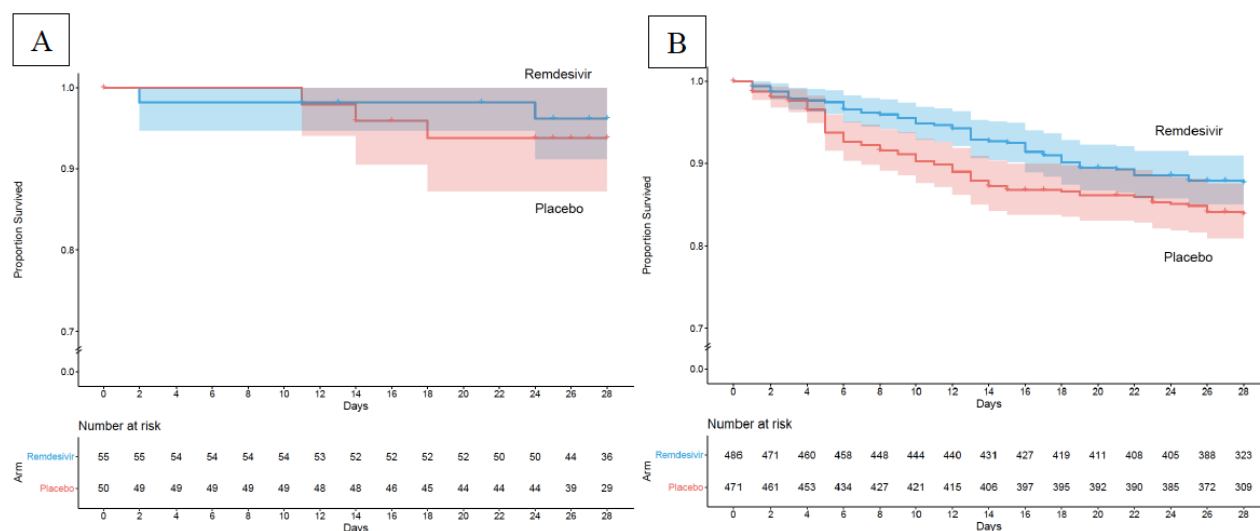


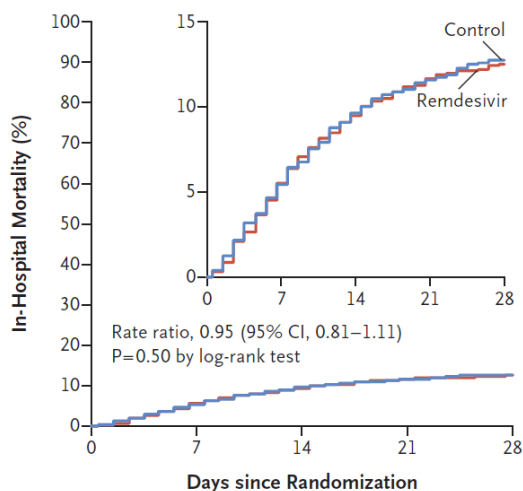
Figura 2. Curvas de Kaplan-Meier respecto a la estimación de supervivencia por gravedad de la enfermedad (12).



Note: the widths of confidence intervals have not been adjusted for multiplicity and cannot be used to infer treatment effects.

Figura 3. Estimación de mortalidad intrahospitalaria por Kaplan-Meier (16).

A Remdesivir vs. Its Control



Denominator					
Remdesivir	2743	2159	2029	1918	1838
Control	2708	2138	2004	1908	1833
No. Who Died					
Remdesivir	129	90	48	18	16
Control	126	93	43	27	14

Figura 4. Metaanálisis de mortalidad (16).

