

INFORME v.3

25-mayo-2020

Remdesivir como potencial terapia frente al COVID-19

Luis Carlos Saiz Fernández. Sección de Innovación y Organización. SNS-O

IDEAS CLAVE

- Actualmente no existe un tratamiento efectivo bien validado para el COVID-19.
- Remdesivir (RDV) es un fármaco experimental cuyo acceso en España se canaliza fundamentalmente a través de cinco ensayos clínicos activos.
- RDV se ha mostrado activo frente a diversos virus (COVID-19, SARS-CoV y MERS-CoV) en estudios preclínicos. Varios ensayos clínicos aún están en marcha.
- Un informe preliminar del ensayo clínico **ACTT-1** ha estimado que el tiempo de recuperación de pacientes COVID-19 hospitalizados es menor con RDV (11 días) que con placebo (15 días), sin diferencias en la mortalidad. A la espera del informe definitivo, el potencial beneficio presenta escasa relevancia clínica y el ensayo adolece de información insuficiente en aspectos clave como el cegamiento o la medicación concomitante.
- Un segundo ensayo clínico (**Wang et al.**) en pacientes con COVID-19 grave no ha mostrado beneficios con RDV vs placebo en el tiempo hasta mejora clínica o mortalidad. La pretensión de asignar a RDV el papel de tratamiento estándar frente al COVID-19 parece a día de hoy prematura.
- El perfil de efectos adversos de RVD aún no se conoce en detalle. Se han descrito casos de diarrea, rash, fracaso renal o hipotensión, entre otros, si bien el evento adverso más característico es la elevación de enzimas hepáticas ALT y AST.
- Se han identificado escasas interacciones clínicamente relevantes con otros fármacos (metamizol, rifampicina). En particular, RDV no altera el intervalo QTc.

Entre las opciones exploradas por la comunidad científica frente al virus SARS-CoV-2 (COVID-19), destacan en buena lógica los fármacos con actividad antiviral. El presente informe analiza la evidencia científica mostrada hasta el momento por **remdesivir** (RDV) en el contexto de la actual pandemia.

Este principio activo fue objeto de controversia cuando, en un primer momento, la FDA estadounidense le concedió la calificación de medicamento huérfano empleado para tratar una enfermedad rara. En base a esta designación, la compañía fabricante tenía derecho a ventajas fiscales y otros derechos. Finalmente la FDA retiró a remdesivir su estatus de medicamento huérfano a instancias del propio fabricante (1).

INTRODUCCIÓN

La Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (**AEMPS**) ha elaborado un documento donde realiza un breve análisis de las alternativas farmacológicas frente al COVID-19 más representativas, describiendo para cada fármaco varios aspectos de interés (2).

La sección de RDV ofrece información acerca de su posología, efectos adversos y modo de reconstitución de los viales para su administración intravenosa. En España el acceso al fármaco se realiza fundamentalmente a través de **cinco ensayos clínicos activos**.

RDV es un profármaco análogo del nucleótido adenosina, el cual interrumpe la replicación viral al inhibir la enzima ARN polimerasa del virus (3). Es una molécula en investigación para la que la FDA ha emitido en EEUU una autorización de uso de emergencia en pacientes hospitalizados con COVID-19 grave (4). Fue desarrollada inicialmente como terapia frente al virus del ébola, si bien en un ensayo clínico registró mayor mortalidad que otras terapias con anticuerpos monoclonales (5). Ha mostrado ser un **fármaco activo** frente al COVID-19 y otros coronavirus (SARS-CoV y MERS-CoV) **en estudios *in vitro* y modelos animales**. Sin embargo, los datos son aún muy limitados en relación al empleo de RDV en pacientes con COVID-19 (6).

UNA LECTURA CRÍTICA DE LA EVIDENCIA CLÍNICA

La web de ClinicalTrials.gov (<https://clinicaltrials.gov>) registra 7 ensayos clínicos activos iniciados con RDV con al menos un brazo control. Uno de los **proyectos en marcha** más ambiciosos es el **ensayo SOLIDARITY**, auspiciado por la Organización Mundial de la Salud y en el que participarán centros españoles (7). Una sinopsis del protocolo del estudio se puede consultar en el Registro Español de Ensayos Clínicos (<https://reec.aemps.es>). Comparará 5 posibles estrategias de tratamiento del COVID-19: Lopinavir/ritonavir, remdesivir, Lopinavir/ritonavir + interferón β , cloroquina / hidroxiclороquina y cuidados estándar. La variable principal será la mortalidad por todas las causas, estratificada según la gravedad de la enfermedad en el momento de la aleatorización.

En la actualidad existen dos ensayos clínicos con resultados disponibles acerca del uso de RDV en pacientes con COVID-19.

Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the treatment of COVID-19 – Preliminary report. NEJM. 2020. Doi: 10.1056/NEJMoa2007764.

Un informe preliminar de este proyecto patrocinado por el **National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)** americano, conocido como estudio ACTT-1, se ha publicado finalmente tras ser anunciado como nota de prensa (8). El ensayo clínico presenta un diseño adaptativo, en el cual se permite la evaluación de varios tratamientos al mismo tiempo y, mediante análisis intermedios, se produce el descarte o introducción de nuevos fármacos. La variable principal es el tiempo hasta recuperación, que se define como el primer día en alcanzar las categorías 1, 2 o 3 (en una escala de 8 categorías): 1, no hospitalizado, sin limitación de actividades; 2, no hospitalizado, limitación de actividades y/o requerimiento de oxígeno; 3, hospitalizado, sin requerimiento de oxígeno, sin necesidad de atención médica.

Los resultados preliminares indican un menor tiempo hasta la recuperación en los pacientes asignados al grupo RDV [mediana 11 días, IC95% (9-12)] que en aquellos del grupo placebo [mediana 15 días, IC95% (13-19)], sin diferencias estadísticamente significativas en la variable mortalidad [Hazard Ratio 0,70 IC95% (0,47-1,04)]. La proporción de eventos adversos graves en el grupo RDV fue del 21,1% en el grupo RDV y del 27,0% en el grupo placebo. Tras el análisis de los datos publicados, los cuales incluyen el informe principal, protocolo, material suplementario y declaración de intereses de los investigadores, cabe realizar una serie de comentarios:

- El carácter preliminar del informe implica que sus resultados y conclusiones también lo son hasta que no finalice y se comunique el ensayo completo.
- La COVID-19 es una enfermedad de curso agudo cuyo desenlace principal a evitar es la muerte del paciente. En el presente ensayo la mortalidad se ha definido como una variable secundaria sin ajuste estadístico por comparaciones múltiples, que solo puede generar hipótesis, y en cualquier caso con resultados sin diferencias significativas a la luz de los datos actuales. Por otro lado, no se proporciona información sobre la evolución de la carga viral.
- La variable principal ‘tiempo hasta la recuperación’ presenta un carácter subjetivo establecido en base a la situación de hospitalización y al requerimiento de oxigenoterapia y no en parámetros clínicos ni en escalas de gravedad, por lo que las decisiones del clínico influyen enormemente en la categoría de estatus clínico asignado a cada paciente. En este contexto la importancia del cegamiento para evitar sesgos es vital. Lamentablemente se ofrece muy escasa información sobre este aspecto y la que se ofrece no es tranquilizadora. Por ejemplo, ante la escasez de placebos en ocasiones se recurrió a bolsas opacas para ocultar el tratamiento administrado. También se indica en el protocolo que la enfermera que administraba la medicación no estaba sometida al ciego, sin detallarse las medidas tomadas para

evitar que el resto de clínicos responsables del paciente pudieran acceder a esta información sensible.

- No se ofrece ninguna información sobre la medicación concomitante que recibieron los pacientes, ni en la situación basal ni a lo largo del ensayo. Dado que los cuidados estándar estaban permitidos y ello podía incluir incluso otros antivirales, esta información es de gran relevancia a la hora de atribuir o no a RDV, y en qué medida, la mejora en el tiempo de recuperación de los participantes.
- El beneficio de RDV en la mejora del tiempo de recuperación no se produce en los pacientes más graves, sino en aquellos que reciben un aporte de oxígeno sin otras medidas extraordinarias. Los investigadores lo interpretan subrayando la necesidad de comenzar el tratamiento antiviral en un estadio más precoz, lo que implica una población amplia de pacientes. No obstante, se debe recordar que el objetivo principal es la curación. Teniendo en cuenta que con los datos disponibles RDV no ha demostrado reducir la mortalidad, su beneficio real habría que ponderarlo atendiendo al potencial ahorro por hospitalizaciones más cortas en contraposición al coste económico que suponga el fármaco.
- El 15% de los 40 investigadores principales que firman el artículo declaran haber mantenido algún vínculo económico con Gilead. Así mismo, a pesar de que el protocolo establece que los miembros del Data and Safety Monitoring Board (DSMB) no deberían tener conflictos de interés en relación al ensayo, uno de los cinco miembros (Nina Singh) percibió 5800 dólares de Gilead en 2017 en concepto de consultoría y otros gastos. Al contrario de lo que suele suceder en los ensayos clínicos con diseño tradicional, en este caso no existían reglas preespecificadas para alterar el desarrollo del estudio por razones de eficacia o seguridad, quedando al criterio del DSMB la recomendación de hacerlo, como finalmente ha ocurrido.
- Finalmente, los investigadores concluyen que los datos apoyan el uso de RDV en pacientes con COVID-19 pero reconocen que el tratamiento con un antiviral en monoterapia probablemente no sea suficiente. Este llamamiento a la evaluación de estrategias combinadas puede interpretarse como un intento de establecer a RDV como el tratamiento estándar frente al COVID-19, pretensión que a fecha de hoy dista de hallarse plenamente justificada.

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. Doi: 10.1016/S0140-6736(20)31022-9.

Se trata de un estudio aleatorizado 2:1, doble ciego, multicéntrico y controlado con placebo, finalizado prematuramente por dificultades de reclutamiento. Los 237 pacientes incluidos presentaban infección grave por COVID-19, con neumonía

confirmada y saturación de oxígeno $<95\%$ o $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ mmHg (9). Se aleatorizaron a recibir RDV 200 mg el día 1 seguido de 100 mg los días 2-10, durante 10 días, o placebo, permitiéndose en ambos grupos el uso de otros fármacos antivirales, interferón o corticoides. La variable principal fue el tiempo hasta la mejora clínica, realizándose seguimiento durante 28 días. **Los resultados no encontraron diferencias entre RDV y placebo** en la variable principal [Hazard Ratio 1,23 IC95% (0,87-1,75)], ni en las variables secundarias, incluyendo mortalidad. La tasa de efectos adversos fue similar en ambos grupos, si bien la interrupción del tratamiento fue más frecuente en los pacientes con RDV (12%) que en aquellos del grupo placebo (5%).

Estos datos contrastan con el anuncio hecho por Gilead, fabricante de RDV, sobre los resultados de otro estudio en pacientes con COVID-19 grave (10). A falta de su publicación, la declaración de la compañía asegura que los pacientes que recibieron RDV durante 5 días mejoraron su estado clínico en la misma medida que los que recibieron RDV durante 10 días. Sin embargo, dado que **el estudio no contaba con un grupo control**, nada puede concluirse acerca del potencial papel de RDV en esa supuesta mejora.

Finalmente, cabe mencionarse la serie de casos descrita en el estudio de **Grein et al.** (11). Este estudio no controlado aporta información de 53 pacientes analizados con confirmación de COVID-19 y que tuvieran necesidad de aporte suplementario de oxígeno o al menos una saturación de O_2 menor del 95%. Todos recibieron RDV a través del circuito de uso compasivo durante un máximo de 10 días, con dosis de 200 mg el primer día y 100 mg los siguientes 9 días, realizándose un seguimiento de 28 días desde el inicio del tratamiento (o hasta el alta hospitalaria o fallecimiento si se producían antes). El 68% de los pacientes mejoraron en la necesidad de aporte de oxígeno y un 15% empeoraron, siendo la mejora más frecuente en aquellos pacientes con menor gravedad. El 13% de los participantes falleció después de completar el tratamiento con RDV, teniendo mayor riesgo los mayores de 70 años, aquellos con mayor creatinina sérica y los que requerían ventilación invasiva. Los efectos adversos más frecuentes de RDV fueron la **elevación de enzimas hepáticas, diarrea, rash, fracaso renal e hipotensión**. El 8% interrumpió prematuramente el tratamiento con RDV. Las **limitaciones del estudio** son importantes, comenzando por la pobre calidad metodológica de una cohorte sin grupo control. También son destacables el pequeño tamaño de muestra, la breve duración del seguimiento, la ausencia de información sobre carga viral o el desconocimiento acerca de 8 pacientes inicialmente tratados pero sin información adicional.

RIESGO DE EVENTOS ADVERSOS CON REMDESIVIR

Al tratarse de un fármaco experimental el perfil de efectos adversos de RVD aún no se conoce en detalle. Se puede afirmar que el **evento adverso** más característico de RDV es la **elevación de enzimas hepáticas ALT y AST**. Es recomendable estimar sus niveles antes de iniciar el tratamiento, así como el estado de la función renal, suspendiendo o

no iniciando la administración de RDV si se observa un nivel de AST más de 5 veces el límite superior normal o una tasa de filtrado glomerular <30 mL/min (6).

En lo que respecta a posibles **interacciones con otros fármacos**, hasta el momento no se han identificado importantes contraindicaciones a excepción de la precaución de su uso junto a **otros fármacos con hepatotoxicidad demostrada**, como rifampicina (6). En base a su farmacocinética de rápida distribución, metabolismo y excreción, la probabilidad de interacciones clínicamente relevantes parece baja (se recomienda monitorización con el uso de metamizol). RDV no provoca alteraciones en el intervalo QTc (12).

CONFLICTO DE INTERESES

El autor declara que no presenta conflicto de intereses en la redacción del presente informe.

AGRADECIMIENTOS

A Leire Leache, Marta Gutiérrez y Juan Erviti, de la Sección de Innovación y Organización del Servicio Navarro de Salud, por las valiosas sugerencias aportadas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mahase E. Covid-19: what treatments are being investigated? BMJ 2020;368:m1252 doi: 10.1136/bmj.m1252
2. Tratamientos disponibles para el manejo de la infección respiratoria por SARS-CoV-2. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. 22/05/2020. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid%e2%80%9119/tratamientos-disponibles-para-el-manejo-de-la-infeccion-respiratoria-por-sars-cov-2/>
3. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Intensive Care Med (2020). <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06022-5>.
4. FDA News release. Actualización sobre el coronavirus (COVID-19): La FDA emite una Autorización de Uso Urgente para posible tratamiento del COVID-19. Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/actualizacion-sobre-el-coronavirus-covid-19-la-fda-emite-una-autorizacion-de-uso-urgente-para>
5. Mulangu S, Dodd LE, Davey RT, Jr., Tshiani Mbaya O, Proschan M, Mukadi D, et al. A Randomized, Controlled Trial of Ebola Virus Disease Therapeutics. NEJM 2019;381(24):2293-303. doi: 10.1056/NEJMoa1910993.
6. EMA – Human Medicines Division. Summary on compassionate use. 03/04/2020. EMA/178637/2020 Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/summary-compassionate-use-remdesivir-gilead_en.pdf
7. World Health Organization. “Solidarity” clinical trial for COVID-19 treatments. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments>
8. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the treatment of COVID-19 – Preliminary report. NEJM. 2020. Doi: 10.1056/NEJMoa2007764.
9. 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. Doi: 10.1016/S0140-6736(20)31022-9.
10. Gilead announces results from Phase 3 trial of investigational antiviral remdesivir in patients with severe COVID-19. Disponible en: <https://www.gilead.com/news-and-press/press-room/press-releases/2020/4/gilead-announces-results-from-phase-3-trial-of-investigational-antiviral-remdesivir-in-patients-with-severe-covid-19>
11. Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. NEJM 2020; DOI: 10.1056/NEJMoa2007016
12. Liverpool Drug Interactions Group. Interactions with experimental COVID-19 therapies. 12/05/2020. Disponible en: <https://cutt.ly/dyP1Arb>