



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Świadczeń Opieki Zdrowotnej

Przegląd doniesień naukowych dla remdesiwiru w COVID-19

Opracowanie analityczne AOTMiT

28.08.2020 r.

PODSUMOWANIE

Celem opracowania jest ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa remdesiwiru (RDV) stosowanego u pacjentów z COVID-19. W dokumencie zestawiono wyniki badań pierwotnych (3 RCTs – Beigel 2020, Wang 2020, Goldman 2020; 1 badanie obserwacyjne Rivera 2020, Grein 2020) i wtórnych (przeglądy systematyczne z metaanalizą – Alexander 2020, Zhu 2020, Piscocya 2020), odnalezionych w ramach systematycznego przeglądu baz informacji medycznej (data wyszukiwania: 11.08.2020 r.).

Wstępne wyniki RCT Beigel 2020 (ACTT-1) wskazują na istotną statystycznie przewagę 10-dniowego cyklu leczenia RDV względem placebo (w każdym z ramion stosowano terapię standardową) w zakresie skrócenia czasu do wyzdrowienia, poprawy klinicznej ocenianej w 15. dniu obserwacji oraz redukcji ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych. Wyniki dla populacji ogólnej wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka zgonu. Autorzy przeprowadzili również analizę w podgrupach pacjentów w zależności od wyniku w 8-stopniowej skali porządkowej. W grupie pacjentów ze stopniem 5 wykazano wyższą skuteczność kliniczną względem postępowania standardowego w zakresie czasu do wyzdrowienia oraz ryzyka zgonu w 14. dniu. Przedstawiona w suplemencie publikacji analiza z podziałem na pacjentów z ciężkim oraz łagodnym do umiarkowanego przebiegiem COVID-19 wskazuje, że większe korzyści w zakresie czasu do wyzdrowienia zaobserwowano w populacji pacjentów z ciężkim przebiegiem (skrócenie czasu do wyzdrowienia o 6 dni).

Należy zaznaczyć, że publikacja Beigel 2020 prezentuje jedynie wstępne wyniki (ang. *preliminary results*) badania ACTT-1, a więc do czasu zakończenia badania finalne wyniki mogą ulec zmianie, natomiast interpretacja opublikowanych wyników powinna przebiegać z uwzględnieniem zidentyfikowanych ograniczeń: modyfikacja protokołu badania w toku trwania próby klinicznej w zakresie definicji pierwszorzędnego punktu końcowego; badanie w toku; randomizacja i charakterystyka wyjściowa pacjentów (stratyfikacja z uwzględnieniem ciężkiego i łagodnego/umiarkowanego stopnia nasilenia choroby, brak stratyfikacji z uwzględnieniem 8-stopniowej skali; różnice między ramionami badania w odsetku pacjentów z najcięższą postacią COVID-19 (stopień 7); brak danych dla rodzaju wdrożonego leczenia wspomagającego w ramionach badania; niekompletna charakterystyka wyjściowa pacjentów w zakresie chorób współistniejących; analiza wyników dotyczy niespełna 70% populacji włączonej do badania); niewystarczający okres obserwacji.

Wyniki randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania Wang 2020 nie wskazują na dodatkową korzyść zdrowotną ze stosowania RDV. Należy jednak zaznaczyć, że badanie zostało przedwcześnie zakończone z uwagi na problemy z rekrutacją pacjentów spełniających kryteria włączenia do badania – nie zrekrutowano wymaganej protokołem liczby pacjentów w celu wykazania znamienych różnic pomiędzy ramionami badania (brak statystycznej mocy wnioskowania).

Wnioski autorów RCT Goldman 2020 wskazują na brak różnicy w skuteczności 5- i 10-dniowego cyklu leczenia RDV. Stosowanie krótszego cyklu leczenia RDV wiąże się ze spadkiem liczby ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem oraz przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Badanie posiada jednak liczne ograniczenia: zmiany w protokole w toku trwania badania, dodanie fazy przedłużonej badania, obejmującej dodatkowych 5 600 pacjentów, w tym kohortę pacjentów otrzymujących wentylację mechaniczną – wyniki nieprzedstawione w publikacji, niski odsetek pacjentów, którzy ukończyli pełny cykl leczenia w grupie przyjmującej RDV (44%).

Wyniki badania Grein 2020 (retrospektywna analiza danych - program „*compassionate use*”) wskazują, że poprawa kliniczna występowała istotnie statystycznie częściej u pacjentów otrzymujących nieinwazyjne wsparcie oddychania w porównaniu do pacjentów wymagających wentylacji inwazyjnej. Wyniki badania obserwacyjnego Rivera 2020 wskazują natomiast, że stosowanie RDV w monoterapii, u pacjentów z potwierdzonym zakażeniem SARS-CoV-2 oraz inwazyjnym nowotworem, w porównaniu do innego leczenia COVID-19 (tzw. pozytywnej kontroli) istotnie statystycznie zmniejsza prawdopodobieństwo 30-dniowej śmiertelności (z dowolnej przyczyny).

Mając na względzie ograniczenia metodyczne odnalezionych dowodów naukowych, wnioskowanie o korzyściach zdrowotnych ze stosowania RDV jest utrudnione, przynajmniej do czasu opublikowania finalnych wyników badania Beigel 2020 lub wyników kolejnych, wysokiej jakości RCTs.

Heterogeniczność badań pierwotnych pozwala stwierdzić, że kumulacja wyników ww. badań z metodologicznego punktu widzenia jest nieuprawniona, poddając tym samym pod dyskusję wiarygodność wyników odnalezionych metaanaliz.

STRESZCZENIE

Celem opracowania jest ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa remdesiwiru stosowanego u pacjentów z COVID-19.

W dokumencie zestawiono wyniki badań pierwotnych i wtórnych, odnalezionych w ramach systematycznego przeglądu baz informacji medycznej (data wyszukiwania: 11.08.2020 r.). Predefiniowane kryteria włączenia do przeglądu spełniły 4 badania pierwotne (3 RCTs – Beigel 2020, Wang 2020, Goldman 2020; 1 badanie obserwacyjne Rivera 2020) i 3 badania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizą – Alexander 2020, Zhu 2020, Piscoya 2020). W opracowaniu przedstawiono również wyniki badania obserwacyjnego Grein 2020, uwzględnionego w wersji 1.0 *Zaleceń w COVID-19*.

Najwyższym poziomem wiarygodności charakteryzuje się podwójnie zaślepienie, randomizowane, wieloośrodkowe badanie III fazy Beigel 2020 (ACTT-1), obejmujące 1 063 pacjentów z potwierdzonym laboratoryjnie COVID-19. Wstępne wyniki badania wskazują na istotną statystycznie przewagę 10-dniowego cyklu leczenia remdesiwirem względem placebo (w każdym z ramion stosowano terapię standardową) w zakresie skrócenia czasu do wyzdrowienia (skrócenie czasu o 4 dni 11 vs 15 dni – mediana 11 vs 15 dni; *Rate Ratio for Recovery* 1,32, 95% CI: 1,12; 1,55), jak również poprawy klinicznej ocenianej w 15. dniu (± 2 dni) obserwacji (OR=1,50, 95% CI: 1,18; 1,91). Wyniki dla populacji ogólnej, prezentowane w publikacji Beigel 2020 wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka zgonu pomiędzy ramionami badania (HR=0,70 95%CI: 0,47;1,04).

Autorzy przeprowadzili również analizę w podgrupach pacjentów w zależności od wyniku w 8-stopniowej skali porządkowej. W grupie pacjentów ze stopniem 5¹ wykazano wyższą skuteczność kliniczną względem postępowania standardowego nie tylko w zakresie czasu do wyzdrowienia (mediana 7 vs 9 dni *Rate Ratio for Recovery* 1,47, 95%CI: 1,17; 1,84; 28-dniowy okres obserwacji), ale również ryzyka zgonu w 14. dniu (HR=0,22, 95%CI: 0,08; 0,58).

Przedstawiona w suplemencie publikacji analiza z podziałem na pacjentów z ciężkim oraz łagodnym do umiarkowanego przebiegiem COVID-19 wskazuje, że większe korzyści w zakresie czasu do wyzdrowienia zaobserwowano w populacji pacjentów z ciężkim przebiegiem (wg definicji określonej jako spełnienie ≥ 1 z następujących kryteriów: SpO2 $\leq 94\%$ podczas oddychania powietrzem atmosferycznym, >24 oddechów/min, konieczność tlenoterapii lub wentylacji mechanicznej), gdzie stosowanie remdesiwiru skróciło czas do wyzdrowienia o 6 dni (12 (95%CI: 10; 14) vs 18 dni (95%CI: 15; 21), *Rate Ratio for Recovery* 1,37, 95%CI 1,15; 1,63).

Należy zaznaczyć, że publikacja Beigel 2020 prezentuje jedynie wstępne wyniki (ang. *preliminary results*) badania ACTT-1, a więc do czasu zakończenia badania finalne wyniki mogą ulec zmianie, natomiast interpretacja opublikowanych wyników powinna przebiegać z uwzględnieniem zidentyfikowanych ograniczeń.

Główne ograniczenia badania obniżające wiarygodność wyników:

1. **Modyfikacja protokołu badania w toku trwania próby klinicznej w zakresie definicji pierwszorzędowego punktu końcowego** – zmiana z różnicy w stanie klinicznym w oparciu o 7-stopniową skalę porządkową² w 15. dniu obserwacji na czas do wyzdrowienia definiowany jako pierwszy dzień w ciągu 28 dni po włączeniu do badania, w którym ocena stanu pacjenta odpowiadała kategorii 1, 2 lub 3 w 8-stopniowej skali porządkowej;
2. **Badanie w toku – 301 pacjentów – nieukończony follow-up, 208 pacjentów nieukończone leczenie** – dla blisko 1/3 pacjentów nie było dostępnych danych o wynikach leczenia, w tym, w większej części dla ramienia placebo (25% vs 30%); brak analizy ITT;

¹ 4 - hospitalizacja bez dostarczania tlenu, 5 - hospitalizacja z wentylacją tlenem, 6 - hospitalizacja z koniecznością dostarczania znacznej ilości tlenu, bez inwazyjnego mechanicznej wentylacji, 7 - hospitalizacja z mechaniczną wentylacją lub ECMO

² Pierwotna skala: 1. Zgon; 2. Hospitalizacja z inwazyjną wentylacją mechaniczną lub ECMO; 3. Hospitalizacja z nieinwazyjną wentylacją lub wysokoprzepływową tlenoterapią; 4. Hospitalizacja wymagająca wspomagającej tlenoterapii; 5. Hospitalizacja bez konieczności tlenoterapii; 6. Brak hospitalizacji, ograniczenia aktywności; 7. Brak hospitalizacji, brak ograniczeń w aktywności.

3. Metoda randomizacyjna i charakterystyka wyjściowa pacjentów:

- stratyfikacja z uwzględnieniem ciężkiego i łagodnego/umiarkowanego stopnia nasilenia choroby (RDV i placebo odpowiednio 88,4% vs 89,1% oraz 11,6% vs 10,9%), nie przeprowadzono stratyfikacji z uwzględnieniem 8-stopniowej skali porządkowej;
- różnice między ramionami badania w odsetku pacjentów z najcięższą postacią COVID-19 (stopień 7) – wyższy udział chorych hospitalizowanych, wymagających inwazyjnej wentylacji mechanicznej płuc lub ECMO w ramieniu kontrolnym badania (23,1% vs 28,2%); analiza w podgrupach nie pozwala na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków w zakresie skuteczności RDV w zależności od stanu pacjenta;
- brak danych dla rodzaju wdrożonego leczenia wspomagającego w ramionach badania;
- niekompletna charakterystyka wyjściowa pacjentów w zakresie chorób współistniejących (brak danych dla 133 pacjentów, u 10 pacjentów dane niekompletne);
- analiza wyników dotyczy niespełna 70% populacji włączonej do badania (RDV 391/541 vs placebo 340/522) – opublikowane dane nie pozwalają wnioskować o równomiernym rozłożeniu tej grupy pacjentów do ramion badania względem kluczowych czynników zakłócających obserwację (nadrzędny cel randomizacji); Różnice w charakterystykach wyjściowych pacjentów zwiększają ryzyko błędu selekcji;

4. Niewystarczający okres obserwacji – w badaniu raportowano wyniki dla występowania zgonów w 14. dniu obserwacji. Mając na uwadze większy odsetek osób w cięższym stanie w ramieniu placebo (stopień 7), okres 14-dni wydaje się niewystarczający do oceny różnic w przeżyciu pacjentów włączonych do ramion badania; Niepewność wyników dla subpopulacji o stopniu 4, 6 i 7³, wynikająca nie tylko z niewielkiej liczebności podgrup (najwięcej pacjentów włączono do grupy 5), ale również z niewystarczającego okresu obserwacji do wykazania znamienych różnic między ramionami badania, w szczególności biorąc pod uwagę przyjętą definicję wyzdrowienia jako ocena 1,2 lub 3 w 8-stopniowej skali;

Wyniki randomizowanego, podwójnie zaślepionego, wieloośrodkowego badania Wang 2020 nie wskazują na dodatkową korzyść zdrowotną ze stosowania remdesiwiru. Należy jednak zaznaczyć, że badanie zostało przedwcześnie zakończone z uwagi na problemy z rekrutacją pacjentów spełniających kryteria włączenia do badania – nie zrekrutowano wymaganej protokołem liczby pacjentów w celu wykazania znamienych różnic pomiędzy ramionami badania (brak statystycznej mocy wnioskowania).

Wnioski autorów randomizowanego, otwartego badania klinicznego **Goldman 2020 wskazują na brak różnicy w skuteczności 5- i 10-dniowego cyklu leczenia remdesiwirem**. Badanie posiada jednak liczne ograniczenia: zmiany w protokole w toku trwania badania, dodanie fazy przedłużonej badania, obejmującej dodatkowych 5 600 pacjentów, w tym kohortę pacjentów otrzymujących wentylację mechaniczną – wyniki nieprzedstawione w publikacji, niski odsetek pacjentów, którzy ukończyli pełny cykl leczenia w grupie przyjmującej remdesiwir (44%).

W zakresie profilu bezpieczeństwa, wyniki badania Beigel 2020 wskazują na istotną statystycznie redukcję ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych u pacjentów stosujących remdesiwir. W przypadku badania Goldman 2020, stosowanie krótszego cyklu leczenia remdesiwirem wiąże się ze spadkiem liczby ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem oraz przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.

Wyniki badania Grein 2020, stanowiącego retrospektywną analizę danych pacjentów leczonych remdesiwirem w ramach programu „compassionate use” wskazują, że poprawa kliniczna występowała istotnie statystycznie częściej u pacjentów otrzymujących nieinwazyjne wsparcie oddychania w porównaniu do pacjentów wymagających wentylacji inwazyjnej (HR=0,33, 95%CI: 0,16; 0,68). Wyniki badania obserwacyjnego Rivera 2020 wskazują natomiast, że stosowanie remdesiwiru w

³ 1 – chory niehospitalizowany, zdolny do zwykłej aktywności, 2 – chory niehospitalizowany, niezdolny do podejmowania codziennych aktywności lub wymagający tlenoterapii w warunkach domowych, 3 – chory hospitalizowany, niewymagający tlenoterapii ani specjalistycznej opieki medycznej z powodu COVID-19, np. hospitalizowany z powodów epidemiologicznych (izolacja).

monoterapii, u pacjentów z potwierdzonym zakażeniem SARS-CoV-2 oraz inwazyjnym nowotworem, w porównaniu do innego leczenia COVID-19 (tzw. pozytywnej kontroli) istotnie statystycznie zmniejsza prawdopodobieństwo 30-dniowej śmiertelności (z dowolnej przyczyny).

Mając na względzie ograniczenia metodyczne odnalezionych dowodów naukowych, wnioskowanie o korzyściach zdrowotnych ze stosowania remdesiwiru jest utrudnione, przynajmniej do czasu opublikowania finalnych wyników badania Beigel 2020 lub wyników kolejnych, wysokiej jakości badań randomizowanych.

Pomimo ogólnych podobieństw metodycznych badań Beigel 2020 i Wang 2020 (RCT kontrolowane placebo, podwójne zaślepienie), badania różnią się w zakresie: wielkości próby (niska moc statystyczna w badaniu Wang 2020), metody randomizacji, czasu rozpoczęcia leczenia RDV (mediana 9 vs 11 dni), punktów końcowych (pierwszorzędowych – czas do wyzdrowienia vs czas do poprawy klinicznej i ich definicji⁴, oceny występowania zgonów w różnym okresie obserwacji – 14 vs 28 dni) oraz zastosowanych skal porządkowych (8-stopniowa vs 6-stopniowa). Heterogeniczność badań pozwala stwierdzić, że kumulacja wyników ww. badań z metodologicznego punktu widzenia jest nieuprawniona, poddając tym samym pod dyskusję wiarygodność wyników odnalezionych badań wtórnych (meta-analiz).

Autorzy metaanaliz Piscoya 2020 wskazują, że stosowanie remdesiwiru nie było związane z redukcją ryzyka zgonu i konieczności wentylacji inwazyjnej po 14 dniach, natomiast jego stosowanie wiązało się z rzadszym występowaniem ciężkich zdarzeń niepożądanych. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych była podobna w ramionach pacjentów stosujących remdesiwir i placebo.

Wyniki metaanaliz Alexander 2020 oraz Zhu 2020 wskazują natomiast na istotną statystycznie redukcję ryzyka zgonu, czasu do poprawy klinicznej, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych ogółem w przypadku zastosowania remdesiwiru. Należy jednak zaznaczyć niepewność wyników skumulowanych wynikającą przede wszystkim z łącznego potraktowania wyników w zakresie zgonów w 14. dniu (Beigel 2020) i 28. dniu (Wang 2020). W przypadku raportowania liczby zgonów w metaanalizie Zhu 2020, istnieje natomiast rozbieżność z publikacją Beigel 2020 oraz danymi pochodzącymi z metaanalizy Piscoya 2020. Różnica prawdopodobnie może wynikać z faktu, że autorzy za liczbę zgonów przyjęli liczbę pacjentów, która w 8-stopniowej skali uzyskała w dniu 15. wynik równy 8. Prace Alexander 2020 oraz Zhu 2020 mają charakter *pre-printów*, co zmniejsza ich wiarygodność.

⁴ Beigel 2020 – czas do wyzdrowienia: pierwszy dzień w ciągu 28 dni po włączeniu do badania, w którym ocena stanu pacjenta odpowiadała kategorii 1, 2 lub 3 w 8-stopniowej skali porządkowej; Wang 2020 – czas do poprawy klinicznej: do 28 dnia obserwacji, definiowany jako czas od randomizacji do osiągnięcia 2 poziomów mniej w 6-stopniowej skali porządkowej lub wypisu w zależności od tego co wystąpi wcześniej.

1. CEL

Celem opracowania jest ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa remdesiwiru stosowanego u pacjentów z COVID-19 (ocena w zakresie ryzyka zgonu oraz innych punktów końcowych, analizowanych w badaniach pierwotnych zidentyfikowanych w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego, wraz z oceną istotności wyniku oraz poziomu wiarygodności dowodów naukowych).

2. METODYKA

Przeprowadzono systematyczny przegląd baz informacji medycznej – PubMed przez Medline oraz EMBASE (przeszukanie baz na rzecz wersji 1.0 Zaleceń w Covid-19 21.04.2020 r.; aktualizacja 11.08.2020 r.). W celu odnalezienia doniesień jeszcze nieopublikowanych w ww. bazach, przeprowadzono również przegląd bazy publikacji typu *pre-print* - [www.medrxiv.org.](http://www.medrxiv.org), zawężając wyszukiwanie do okresu 01.07-11.08.2020 r. W analizie wykorzystano również zasoby bazy COVID-19 (www.covid19.aotm.gov.pl). W aneksie dokumentu zamieszczono strategię wyszukiwania wykorzystywaną na rzecz przeglądu (Tabela 14).

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

Tabela 1. Kryteria włączenia badań pierwotnych do przeglądu dla remdesiwiru.

	Kryteria włączenia i wykluczenia
Populacja	Pacjenci z COVID-19 (populacja główna lub subpopulacja pacjentów)
Interwencja	Remdesiwir
Komparator	inne postępowanie terapeutyczne / zachowawcze / opieka standardowa
Punkt końcowy	Nie zdefiniowano – wszystkie zdefiniowane w protokołach punkty końcowe dla oceny skuteczności i profilu bezpieczeństwa
Rodzaj badań	<ul style="list-style-type: none">• Badania eksperymentalne z grupą kontrolną lub badania eksperymentalne jednoramienne;• Badania obserwacyjne z grupą kontrolną: prospektywne lub retrospektywne (badania retrospektywne z udziałem minimum 50 osób w grupie interwencji);• Badania obserwacyjne opisowe (<i>case studies, case series</i>) w przypadku braku dowodów naukowych o wyższym poziomie wiarygodności;• Rejestry obejmujące >1000 pacjentów;• Przeglądy systematyczne z metaanalizą; Odnalezione przeglądy systematyczne zweryfikowano w zakresie rodzaju włączonych badań pierwotnych. Badania pierwotne spełniające kryteria włączenia do niniejszego przeglądu systematycznego poddano szczegółowej ekstrakcji danych. Wykluczono przeglądy systematyczne bez metaanalizy w przypadku gdy obejmowały badania pierwotne włączone do niniejszego przeglądu.

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

Tabela 2. Istotność wyniku badania pierwotnego

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

Tabela 3. Poziomy dowodów naukowych⁵

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

⁵ Prezentacja przyjętych poziomów wiarygodności na podstawie podejścia ACC/AHA (2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines, dostęp online: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIR.0000000000000678>)

3. WYNIKI PRZEGLĄDU

W niniejszym dokumencie zestawiono wyniki badań pierwotnych oraz wtórnych zidentyfikowanych w ramach przeglądu doniesień naukowych dla remdesiwiru stosowanego w COVID-19.

W ramach przeprowadzonego przeglądu odnaleziono następujące doniesienia naukowe dla efektywności klinicznej remdesiwiru w COVID-19:

- 5 badań pierwotnych:
 - 3 RCTs – Wang 2020, Beigel 2020, Goldman 2020 (aktualizacja *Zaleceń w COVID-19*);
 - 2 badania obserwacyjne – Rivera 2020 (aktualizacja *Zaleceń w COVID-19*), Grein 2020 (wersja 1.0 *Zaleceń w COVID-19*).
- 3 przeglądy systematyczne z metaanalizą (aktualizacja *Zaleceń w COVID-19*).

Należy zaznaczyć, że odnaleziono także publikację Olender 2020¹, w którym ramię badane stanowili pacjenci przyjmujący remdesiwir w ramach randomizowanego, otwartego badania III fazy GS-US-540-5773 (Goldman 2020), natomiast grupę kontrolną (terapia standardowa) stanowili pacjenci włączeni do retrospektywnego badania kohortowego GS-US-540-5807. Z uwagi na analizę wyników badania Goldman 2020, powyższej publikacji nie włączono do przeglądu Agencji.

3.1. Badanie pierwotne

W Tabeli 11 zestawiono badania pierwotne odnalezione w ramach przeglądu. Opisy metodyki i wyników badań przedstawiono w tabelach zamieszczonych w aneksie dokumentu.

Tabela 4. Zestawienie zidentyfikowanych badań pierwotnych dla skuteczności i profilu bezpieczeństwa remdesiwiru w COVID-19

Lp	Badanie	Ramię badane	Ramię kontrolne	Rodzaje analizowanych punktów końcowych	Poziom wiarygodności
Wersja 1.0 Zaleceń					
1.	Grein 2020	RDV	-	Zgon, poprawa/pogorszenie w zakresie wydolności oddechowej, wypis ze szpitala, ciężki zdarzenia niepożądane, przerwanie leczenia RDV.	F
Aktualizacja					
1.	Beigel 2020	RDV	Placebo	Zgon, wyzdrowienie, czas do wyzdrowienia, czas hospitalizacji, wypis ze szpitala, zmiana stanu wg skali, zdarzenia niepożądane	B
2.	Wang 2020	RDV	Placebo	Zgon, poprawa kliniczna, czas do poprawy klinicznej, wypis ze szpitala, zdarzenia niepożądane	C
3.	Goldman 2020	RDV: 5 dni leczenia	RDV: 10 dni leczenia	Czas do uzyskania poprawy stanu klinicznego, poprawa stanu klinicznego, czas do wyzdrowienia. długość hospitalizacji, wypis ze szpitala, zgon, ciężkie zdarzenia niepożądane	C
4.	Rivera 2020	RDV	Brak leczenia RDV (kontrola pozytywna*, kontrola negatywna)	Śmiertelność 30-dniowa z dowolnej przyczyny	F

RDV – remdesiwir

*kontrola pozytywna definiowana jest jako otrzymywanie którejkolwiek z określonych w badaniu terapii, z wyłączeniem RDV;

**kontrola negatywna definiowana jest nieotrzymywanie żadnej z określonych w badaniu terapii (w tym pacjenci nieleczeni)

3.1.1. Badania z randomizacją

3.1.1.1. Remdesiwir vs placebo

Badanie Beigel 2020

Badanie Beigel 2020 – *Adaptive COVID-19 Treatment Trial* (ACTT-1) – stanowi randomizowaną, podwójnie zaślepią próbę kliniczną, przeprowadzoną w ponad 60 ośrodkach na świecie. Do badania włączono 1 063 hospitalizowanych, dorosłych pacjentów ze zdiagnozowanym COVID-19, których przydzielono do jednego z dwóch ramion badania – remdesiwiru lub placebo. Wszyscy pacjenci otrzymywali terapię wspomagającą zgodną z polityką szpitala lub przyjętymi wytycznymi (z wyłączeniem terapii uznawanych za eksperymentalne). W publikacji nie przedstawiono charakterystyki pacjentów w zakresie rodzaju i częstości stosowanego leczenia wspomagającego. Okres leczenia remdesiwirem i placebo wynosił 10 dni (RDV: w 1. dniu 200 mg i.v., w 2-10. dniu 100 mg i.v.). Mediana czasu od wystąpienia objawów do randomizacji wyniosła 9 dni (IQR: 6-12).

Protokół badania zakładał możliwość wcześniejszego leczenia terapiami eksperymentalnymi w COVID-19 przy założeniu, że leczenie było zakończone przed włączeniem do badania. Pacjenci przyjmujący leczenie w innych wskazaniach (np. oseltamiwir w leczeniu grypy, lopinawir/rytonawir w HIV, itd.) lub leki immunosupresyjne na inne schorzenia (tocilizumab w reumatoidalnym zapaleniu stawów, hydroksychlorochina w leczeniu tocznia itp.) mogli kontynuować terapie. Protokół badania dopuszcza leczenie obejmujące lopinawir/rytonawir (Kaletra), hydroksychlorochinę lub inne terapie (np. ukierunkowane na odpowiedź immunologiczną), jeżeli wchodzi one w skład standardowego postępowania ośrodka lub są ujęte w lokalnych zaleceniach postępowania w COVID-19. Nie opublikowano danych w zakresie liczby pacjentów kontynuujących leczenie w poszczególnych ramionach badania.

Do ramienia badanego włączono 541 pacjentów, natomiast do grupy kontrolnej 522 pacjentów, jednak analizę w zakresie skuteczności leczenia przeprowadzono odpowiednio dla 538 i 521 pacjentów (mITT), z uwagi na braki danych dla 4 pacjentów. Do badania zakwalifikowano w większości chorych z ciężkim przebiegiem COVID-19 (ponad 80% pacjentów). Ciężki przebieg definiowano jako spełnienie ≥ 1 z następujących kryteriów: $SpO_2 \leq 94\%$ podczas oddychania powietrzem atmosferycznym, >24 oddechów/min, konieczność tlenoterapii lub wentylacji mechanicznej. Wyjściowy stan zdrowia pacjentów oceniano według 8-stopniowej skali porządkowej (stopień 1 – brak hospitalizacji, stopień 8 – zgon):

- stopień 4 (chory hospitalizowany, niewymagający tlenoterapii, ale wymagający specjalistycznej opieki medycznej) – 11,9% pacjentów,
- stopień 5 (chory hospitalizowany, wymagający tlenoterapii) – 39,6% pacjentów,
- stopień 6 (chory hospitalizowany, wymagający wysokoprzepływowej tlenoterapii donosowej lub nieinwazyjnej wentylacji mechanicznej) – 18,5% pacjentów,
- stopień 7 (chory hospitalizowany, wymagający inwazyjnej wentylacji mechanicznej płuc lub ECMO) – 25,6% pacjentów.

Przyjęta metoda randomizacyjna nie pozwoliła na równomierne rozłożenie pacjentów do ramion badania, w szczególności w zakresie wyjściowego stanu pacjenta określonego w 8-stopniowej skali – stratyfikacja została przeprowadzona z uwzględnieniem dwóch stanów nasilenia choroby: ciężkiego i łagodnego/umiarkowanego (RDV i placebo odpowiednio 88,4% vs 89,1% oraz 11,6% vs 10,9%), a nie według 8-stopniowej skali porządkowej, wykorzystywanej w publikacji głównej do prezentacji efektów leczenia. Na uwagę zasługują więc różnice między ramionami badania w odsetku pacjentów z najcięższą postacią COVID-19 (stopień 7). Charakterystyka wyjściowa pacjentów wskazuje na wyższy udział chorych hospitalizowanych, wymagających inwazyjnej wentylacji mechanicznej płuc lub ECMO w ramieniu kontrolnym badania (23,1% vs 28,2%). W związku z powyższym, w grupie placebo było więcej pacjentów o niekorzystnym rokowaniu, u których prawdopodobieństwo osiągnięcia poprawy klinicznej było niższe (22 chorych więcej w porównaniu do ramienia remdesiwiru).

Należy również zaznaczyć, że nie przedstawiono danych dla rodzaju wdrożonego leczenia wspomagającego w ramionach badania, a przedstawiona charakterystyka wyjściowa pacjentów m.in.

dla chorób współistniejących jest niekompletna – autorzy wskazali na brak danych w tym zakresie u 133 pacjentów, u 10 pacjentów dane były niekompletne. Co więcej, z uwagi na charakter publikacji (ang. *preliminary report*) analiza wyników nie dotyczy pełnej populacji włączonej do badania (RDV 391/541 vs placebo 340/522). Opublikowane dane nie pozwalają wnioskować o równomiernym rozłożeniu tej grupy pacjentów do ramion badania względem kluczowych czynników zakłócających obserwację (nadrzędny cel randomizacji). Różnice w charakterystykach wyjściowych pacjentów zwiększają ryzyko błędu selekcji.

Zgodnie z protokołem badania analizowano dane dla następujących punktów końcowych:

- Pierwszorzędowy punkt końcowy – pierwotnie różnica w stanie klinicznym w oparciu o 7-stopniową skalę porządkową w 15. dniu obserwacji, jednak finalnie w protokole badania zmieniono punkt końcowy na czas do wyzdrowienia do 29 dnia;
- Drugorzędowe punkty końcowe – szansa na poprawę kliniczną według skali porządkowej mierzona w 15. dniu; śmiertelność w 14. dniu.

Analiza śródterminowa obejmuje wyniki 391/541 pacjentów w grupie RDV i 340/522 pacjentów w grupie placebo. Udział w badaniu zakończyło 72% i 65% odpowiednio w ramionach RDV i PLB. Badanie kontynuowało 301 pacjentów – 132 pacjentów w grupie RDV i 169 pacjentów w grupie placebo. Należy podkreślić, że dla blisko 1/3 pacjentów nie było dostępnych danych o wynikach leczenia, w tym, w większej części dla ramienia placebo (25% vs 30%).

Pełny cykl leczenia RDV tj. 10 dawek otrzymało 180/541 pacjentów, 251 pacjentów otrzymało mniej niż 10 dawek⁶, 100 pacjentów było w trakcie leczenia (lub nie było danych o leczeniu w dniu 28.04.2020), natomiast 10 pacjentów nie otrzymało RDV. W ramieniu placebo spośród 522 pacjentów: 185 otrzymało 10 dawek PLB, 225 mniej niż 10 dawek, 108 pacjentów kontynuowało leczenie (lub nie było danych o leczeniu w dniu 28.04.2020), natomiast 4 pacjentów nie otrzymało placebo⁷.

Z uwagi na brak wyników dla wszystkich pacjentów włączonych do badania (nieukończony follow-up, nie wszyscy pacjenci ukończyli leczenie) wnioskowanie o korzyściach zdrowotnych wynikających z zastosowania remdesiwiru, do czasu publikacji analizy obejmującej wyniki dla wszystkich pacjentów, obarczone jest wysoką niepewnością.

Opublikowane, wstępne wyniki badania (*preliminary report*), wskazują na istotną statystycznie przewagę 10-dniowego cyklu leczenia remdesiwirem nad placebo w zakresie (populacja ogólna):

- czasu do wyzdrowienia – różnica 4 dni (mediana 11 dni vs 15 dni, *Rate Ratio for Recovery* 1,32, 95% CI: 1,12; 1,55);
- zmniejszenie nasilenia choroby w 15. dniu obserwacji - OR=1,50 (95% CI: 1,18; 1,91).

Zgodnie z przedstawionym w publikacji wynikiem analizy dla występowania zgonów różnice pomiędzy ramionami badania nie były istotne statystycznie (HR=0,70, 95%CI: 0,47;1,04). Należy również podkreślić, że układ krzywych na wykresie dla estymacji metodą Kaplana – Meiera w zakresie skumulowanych wyzdrowień może sugerować utratę dodatkowych korzyści ze stosowania RDV wraz z upływem czasu.

Wyniki badania mogą sugerować, że szczególne korzyści kliniczne związane z wdrożeniem leczenia remdesiwirem, uzyskali pacjenci wymagający tlenoterapii (stopień 5 w 8-stopniowej skali porządkowej):

- czas do wyzdrowienia – różnica 2 dni (mediana 7 vs 9 dni, *Rate Ratio for Recovery* 1,47, 95% CI: 1,17; 1,84);
- wykazanie różnic istotnych statystycznie w zakresie ryzyka zgonu w ciągu 14 dni obserwacji (HR=0,22 (95% CI: 0,08; 0,58), NNT=13).

⁶ 168 pacjentów wyzdrowiało, 21 zmarło, 13 pominęło dawkę, 36 przerwało leczenie z powodu AE lub SAE, 13 wycofało zgodę.

⁷ 1 osoba nie spełniła kryteriów włączenia (brak wystarczających danych do oceny), 3 osoby wycofały zgodę.

Należy podkreślić, że przeprowadzona analiza w podgrupach w zależności od stanu pacjenta obarczona jest wysoką niepewnością. Brak stratyfikacji ze względu na stopień zaawansowania choroby określony w 8-stopniową skalą skutkuje nie tylko nierównomiernym rozłożeniem pacjentów do ramion badania w tym zakresie, ale również wiąże się z niewielką liczebnością podgrup 4, 6, 7. Najwięcej pacjentów spełniało kryteria określające 5 stopień zaawansowania choroby. Okres obserwacji mógł być również niewystarczający do wykazania znamiennych różnic między ramionami badania, w szczególności biorąc pod uwagę przyjętą definicję wyzdrowienia jako ocena 1,2 lub 3 w 8-stopniowej skali.

Analiza przedstawiona w suplemencie publikacji wskazuje, że wyższe korzyści w zakresie czasu do wyzdrowienia zaobserwowano w populacji pacjentów z ciężkim przebiegiem (wg definicji określonej jako spełnienie ≥ 1 z następujących kryteriów: $SpO_2 \leq 94\%$ podczas oddychania powietrzem atmosferycznym, >24 oddechów/min, konieczność tlenoterapii lub wentylacji mechanicznej), gdzie stosowanie remdesiwiru skróciło czas do wyzdrowienia o 6 dni (12 (95%CI: 10; 14) vs 18 dni (95%CI: 15; 21), *Rate Ratio for Recovery* 1,37, 95%CI 1,15; 1,63).

Analiza częstości występowania zdarzeń niepożądanych wskazuje na akceptowalny profil bezpieczeństwa remdesiwiru. Częstość występowania jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych w obu grupach była zbliżona, natomiast w zakresie ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE) odnotowano istotnie statystyczną redukcję SAE na korzyść ramienia RDV (21 vs 27).

Odsetek chorych, u których przerwano leczenie z powodu działań niepożądanych lub wycofania zgody na udział w badaniu, był podobny w obu grupach (odpowiednio 9,2% vs 10,2%). Działania niepożądane (AE) występowały z podobną częstością w obu grupach – u chorych otrzymujących remdesiwir najczęściej obserwowano: niedokrwiłość (7,9% vs 9,0% w grupie placebo); ostre uszkodzenie nerek, zmniejszenie EGFR lub klirensu kreatyniny lub zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi (7,4% vs 7,3%); gorączkę (5,0% vs 3,3%), zwiększenie stężenia glukozy we krwi (4,1% vs 3,3%), zwiększoną aktywność ALT i/lub AST we krwi (4,1% vs 5,9%).

Podsumowując, należy zaznaczyć, że publikacja Beigel 2020 prezentuje jedynie wstępne wyniki (ang. *preliminary results*) badania ACTT-1, a więc do czasu zakończenia badania finalne wyniki mogą ulec zmianie, natomiast interpretacja opublikowanych wyników powinna przebiegać z uwzględnieniem zidentyfikowanych ograniczeń.

Główne ograniczenia badania obniżające wiarygodność wyników:

- 1. Modyfikacja protokołu badania w toku trwania próby klinicznej w zakresie definicji pierwszorzędnego punktu końcowego** – zmiana z różnicy w stanie klinicznym w oparciu o 7-stopniową skalę porządkową w 15. dniu obserwacji na czas do wyzdrowienia definiowany jako pierwszy dzień w ciągu 28 dni po włączeniu do badania, w którym ocena stanu pacjenta odpowiadała kategorii 1, 2 lub 3 w *8-stopniowej skali porządkowej;
Warto zaznaczyć, że z klinicznego punktu widzenia istotniejsze jest czy zastosowanie interwencji trwale różnicuje efekt terapeutyczny (tj. zmienia losy pacjenta) czy jedynie przyspiesza uzyskanie efektu, który i tak zostałyby osiągnięty. Bez pełniejszych danych nie można wyciągnąć jednoznacznych wniosków w tym zakresie, chociaż układ krzywych na wykresie może sugerować utratę dodatkowych korzyści ze stosowania RDV wraz z upływem czasu.
- 2. Badanie w toku – 301 pacjentów – nieukończony follow-up, 208 pacjentów nieukończone leczenie** – dla blisko 1/3 pacjentów nie było dostępnych danych o wynikach leczenia, w tym, w większej części dla ramienia placebo (25% vs 30%); brak analizy ITT;
- 3. Metoda randomizacyjna i charakterystyka wyjściowa pacjentów:**
 - stratyfikacja z uwzględnieniem ciężkiego i łagodnego/umiarkowanego stopnia nasilenia choroby (RDV i placebo odpowiednio 88,4% vs 89,1% oraz 11,6% vs 10,9%), nie przeprowadzono stratyfikacji z uwzględnieniem 8-stopniowej skali porządkowej;
 - różnice między ramionami badania w odsetku pacjentów z najcięższą postacią COVID-19 (stopień 7) – wyższy udział chorych hospitalizowanych, wymagających inwazyjnej

wentylacji mechanicznej płuc lub ECMO w ramieniu kontrolnym badania (23,1% vs 28,2%);

analiza w podgrupach nie pozwala na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków w zakresie skuteczności RDV w zależności od stanu pacjenta;

- brak danych dla rodzaju wdrożonego leczenia wspomagającego w ramionach badania;
- niekompletna charakterystyka wyjściowa pacjentów w zakresie chorób współistniejących (brak danych dla 133 pacjentów, u 10 pacjentów dane niekompletne);
- analiza wyników dotyczy niespełna 70% populacji włączonej do badania (RDV 391/541 vs placebo 340/522) – opublikowane dane nie pozwalają wnioskować o równomiernym rozłożeniu tej grupy pacjentów do ramion badania względem kluczowych czynników zakłócających obserwację (nadrzędny cel randomizacji); Różnice w charakterystykach wyjściowych pacjentów zwiększają ryzyko błędu selekcji;

4. **Niewystarczający okres obserwacji** – w badaniu raportowano wyniki dla występowania zgonów w 14. dniu obserwacji. Mając na uwadze większy odsetek osób w cięższym stanie w ramieniu placebo (stopień 7), okres 14-dni wydaje się niewystarczający do oceny różnic w przeżyciu pacjentów włączonych do ramion badania; Niepewność wyników dla subpopulacji o stopniu 4, 6 i 7⁸, wynikająca nie tylko z niewielkiej liczebności podgrup (najwięcej pacjentów włączono do grupy 5), ale również z niewystarczającego okresu obserwacji do wykazania znamienych różnic między ramionami badania, w szczególności biorąc pod uwagę przyjętą definicję wyzdrowienia jako ocena 1,2 lub 3 w 8-stopniowej skali.

Badanie Wang 2020

Badanie Wang 2020 stanowi randomizowaną próbę kliniczną, przeprowadzoną w Chinach w 10 szpitalach, z udziałem 237 dorosłych pacjentów z ciężkim przebiegiem COVID-19, z potwierdzonym radiologicznie zapaleniem płuc, hipoksemią⁹. 82–83% pacjentów wymagało wyjściowo dodatkowego podawania tlenu.

W wyniku randomizacji w stosunku 2:1 do ramienia remdesiwiru przydzielono 158 pacjentów, natomiast do grupy placebo 79 pacjentów. Okres leczenia remdesiwirem wyniósł 10 dni (RDV: w 1. dniu 200 mg i.v., w 2-10. dniu 100 mg i.v.). W obu ramionach badania stosowano terapię wspomagającą w postaci innych leków tj. lopinawir/rytonawir (odpowiednio u 28% i 29% pacjentów), interferon α -2b (u 29% i 38%) i/lub glikokortykosteroidy (wyjściowo u 38% i 40% chorych, a w trakcie terapii u 65% i 68% pacjentów).

Stan pacjentów w badaniu Wang 2020 oceniano według 6-stopniowej skali (od 1 – wypisany ze szpitala, do 6 – zgon). Większość pacjentów na początku badania zakwalifikowana została do kategorii 3, oznaczającej hospitalizację ze wspomaganie oddychania w postaci tlenoterapii (odpowiednio 82 i 83% w grupie RDV i placebo). Do kategorii 4 (hospitalizacja z koniecznością dostarczenia znacznej ilości tlenu, bez inwazyjnego mechanicznej wentylacji) zakwalifikowano 18% osób w grupie interwencji i 12% osób w grupie kontrolnej. Mediana czasu od wystąpienia objawów do rozpoczęcia leczenia wyniosła 11 dni (IQR: 9-12) w ramieniu remdesiwiru i 10 dni (IQR: 9-12) w ramieniu placebo.

W badaniu Wang 2020 nie wykazano występowania istotnych statystycznie korzyści w ramieniu remdesiwiru względem ramienia kontrolnego w zakresie analizowanych punktów końcowych tj., redukcji ryzyka zgonu w ciągu 28 dni (14% vs 13%), czasu do uzyskania poprawy klinicznej¹⁰

⁸ 1 – chory niehospitalizowany, zdolny do zwykłej aktywności, 2 – chory niehospitalizowany, niezdolny do podejmowania codziennych aktywności lub wymagający tlenoterapii w warunkach domowych, 3 – chory hospitalizowany, niewymagający tlenoterapii ani specjalistycznej opieki medycznej z powodu COVID-19, np. hospitalizowany z powodów epidemiologicznych (izolacja).

⁹ wysycenie hemoglobiny tlenem zmierzone za pomocą pulsoksymetru [SpO₂] <94% podczas oddychania powietrzem atmosferycznym lub stosunek ciśnienia parcjalnego tlenu we krwi tętniczej do frakcji tlenu wdychanego \leq 300 mm Hg.

¹⁰ Poprawa kliniczna (zmniejszenie nasilenia choroby), ocenianą w 6-stopniowej skali klinicznej (1 – wypis ze szpitala; 6 – zgon), zdefiniowana jako zmniejszenie nasilenia choroby o \geq 2 stopnie w stosunku do stanu wyjściowego lub wypis ze szpitala (jeśli nastąpił wcześniej), w czasie 28 dni obserwacji.

(mediana: 21 vs 23 dni), wskaźnika poprawy klinicznej (zmniejszenie nasilenia choroby) w 28. dniu (65% vs 58%) oraz wypisu ze szpitala (61% vs 58%). Poprawa kliniczna (zmniejszenie nasilenia choroby), oceniona w 6-stopniowej skali klinicznej (1 – wypis ze szpitala; 6 – zgon) została zdefiniowana jako zmniejszenie nasilenia choroby o ≥ 2 stopnie w stosunku do stanu wyjściowego lub wypis ze szpitala (jeśli nastąpił wcześniej), w czasie 28 dni obserwacji. Należy jednak mieć na względzie, że pomimo braku osiągnięcia progu istotności statystycznej, czego przyczyną może być zbyt mała liczebność porównywanych grup, w podgrupie osób, u których leczenie rozpoczęło ≤ 10 dni od wystąpienia objawów zaobserwowano trend w kierunku krótszego czasu do uzyskania poprawy klinicznej oraz mniejszego ryzyka zgonu (11% vs 15%) u pacjentów leczonych remdesiwirem względem pacjentów z grupy placebo (mediana: 18 vs 23 dni).

Analizując wyniki badania Wang 2020 należy zaznaczyć, że badanie zostało przedwcześnie zakończone z uwagi na brak pacjentów spełniających kryteria włączenia (wygaśnięcie epidemii w Wuhanie). Zgodnie z protokołem planowano włączenie do badania 453 chorych (302 do grupy remdesiwiru i 151 do grupy placebo), w celu wykazania znamienych różnic w zakresie skrócenia czasu trwania choroby o ≥ 6 dni (z 21 do 15 dni). W związku z powyższym, moc statystyczna badania mogła być niewystarczająca do wykazania istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami (brak statystycznej mocy wnioskowania).

Analiza w zakresie profilu bezpieczeństwa wskazuje na zbliżoną częstość występowania AEs w obu ramionach badania – brak istotnych statystycznie różnic w zakresie występowania: jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych 3-4. stopnia, jakichkolwiek ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do zaprzestania leczenia.

Interpretacja wyników powinna przebiegać z uwzględnieniem zidentyfikowanych ograniczeń:

- niepewność oszacowań wynikająca m.in. z małej wielkości próby i w związku z tym niskiej precyzji oszacowań (niska moc statystyczna),
- randomizacja 2:1 – przy niewielkiej próbie badanej generuje ryzyko niezbalansowania grup w zakresie czynników rokowniczych, w konsekwencji różnice w wejściowej charakterystyce pacjentów porównywanych grup – większy odsetek chorych zakwalifikowanych do grupy leczonej remdesiwirem stanowili pacjenci z ciężką dusznością (>24 oddechów/min; 23% vs 14%) oraz pacjentów chorujących ≥ 10 dni przed rozpoczęciem terapii (54% vs 40%);
- przedwczesnego przerwania badania,
- równoczesne stosowanie innych leków przeciwwirusowych lub GKS, które mogły modyfikować efekt ocenianej terapii.

3.1.1.2. Remdesiwir: 5 dni vs 10 dni

Badanie Goldman 2020

Badanie Goldman 2020 to randomizowana, wielośrodkowa, otwarta próba kliniczna, której celem było porównanie skuteczności dwóch schematów leczenia remdesiwirem – 5 dni vs 10 dni. Do badania zrandomizowano 397 pacjentów, z czego 200 do ramienia 1, w którym RDV stosowano przez 5 dni (w 1. dniu 200 mg i.v., w 2-5. dniu 100 mg i.v.), a 197 pacjentów do ramienia 2, w którym RDV podawano przez 10 dni (w 1. dniu 200 mg i.v., w 2-10. dniu 100 mg i.v.). Obie grupy podczas leczenia RDV kontynuowały terapię wspomagającą wg uznania badacza przez cały czas trwania badania.

Pierwotnie do badania kwalifikowano osoby powyżej 18 roku życia, natomiast w wyniku modyfikacji protokołu badania, ostatecznie włączono również osoby powyżej 12 roku życia.

Stan pacjentów w badaniu Goldman 2020 oceniano według 7-stopniowej skali porządkowej (1 – zgon, 7 – brak hospitalizacji). Według charakterystyki wyjściowej pacjentów, większość stanowili pacjenci wymagający leczenia uzupełniającego tlenem o niskim przepływie (kategoria 4) – 56% w ramieniu 1 i 54% w ramieniu 2. Szczegółowy rozkład pacjentów według poszczególnych kategorii 7-stopniowej skali przedstawia Tabela 5.

Wyniki badania Goldman 2020 wskazują na **brak istotnie statystycznej różnicy w skuteczności 5- i 10-dniowego cyklu leczenia remdesiwirem** w zakresie analizowanych punktów końcowych, takich jak czas do uzyskania poprawy klinicznej¹¹ (HR=0,79, 95% CI: 0,61; 1,01), czas do wyzdrowienia (HR=0,81, 95% CI: 0,64; 1,04), wskaźnik poprawy klinicznej czy redukcja występowania zgonów.

Interpretując wyniki badania należy mieć na uwadze, że odsetek pacjentów w cięższym stanie klinicznym był wyjściowo wyższy w grupie leczonej RDV przez 10 dni. Porównanie wyjściowego i końcowego udziału poszczególnych stanów/kategorii pacjentów według 7-stopniowej skali porządkowej zestawia Tabela 5.

Tabela 5. Wyjściowe vs końcowe odsetki pacjentów z poszczególnymi ocenami w 7-stopniowej skali porządkowej

Kategoria	RDV 5 dni		RDV 10 dni	
	Początkowo	Po 14 dniach	Początkowo	Po 14 dniach
1 – zgon	-	8%	-	11%
2 – hospitalizacja, z inwazyjną wentylacją mechaniczną lub ECMO	2%	8%	5%	17%
3 – hospitalizacja z nieinwazyjną wentylacją lub urządzeniem tlenowym o wysokim przepływie	24%	4%	30%	5%
4 – hospitalizacja wymagająca leczenia uzupełniającego tlenem o niskim przepływie	56%	10%	54%	7%
5 – hospitalizacja niewymagająca podawania tlenu, ale otrzymywanie stałej opieki medycznej	17%	6%	11%	7%
6 – hospitalizacja nie wymagająca dodatkowego tlenu ani stałej opieki medycznej	bd	4%	bd	2%
7 – brak hospitalizacji	-	60%	-	52%

Analiza danych w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych wskazuje, że dłuższa terapia RDV może istotnie zwiększać ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych (21% vs 35%)¹², jak również zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia (4% vs 10%).

Interpretując wyniki badania Goldman 2020 należy mieć na względzie występujące ograniczenia, takie jak m.in. modyfikacja protokołu w trakcie trwania badania (pierwszorzędowy punkt końcowy zmieniony z odsetka pacjentów z normalizacją temperatury w dniu 14 na ocenę stanu klinicznego w 7-punktowej skali porządkowej w dniu 14), randomizacji bez stratyfikacji, dodanie fazy przedłużonej badania, obejmującej dodatkowych 5 600 pacjentów, w tym kohortę pacjentów otrzymujących wentylację mechaniczną – wyniki nieprzedstawione w publikacji, duży odsetek pacjentów (56%), którzy nie ukończyli pełnego cyklu leczenia w ramieniu RDV stosowanego przez 10 dni (w grupie terapii 5-dniowej 14%),

3.1.2. Badania obserwacyjne

Badanie Grein 2020

Uwzględniona w pierwszej wersji *Zaleceń w COVID-19* AOTMiT retrospektywna analiza danych pacjentów Grein 2020 stanowi pierwszy opis wyników leczenia remdesiwirem (stosowanego w ramach programu rozszerzonego dostępu u pacjentów z COVID-19) sugerujący korzyść kliniczną u osób w ciężkim stanie klinicznym. W badaniu uczestniczyło 53 pacjentów. Analizę wyników przeprowadzono z podziałem na subpopulacje tj. osoby wymagające wentylacji inwazyjnej (34 pacjentów – w tym 4 pacjentów wymagających ECMO, a 30 pacjentów wentylacji mechanicznej) oraz osoby otrzymujące nieinwazyjne wspomaganie oddychania (19 pacjentów). Większość pacjentów (75%) otrzymało pełne 10-dniowe leczenie remdesiwirem.

W badaniu Grein 2020:

¹¹ Poprawa kliniczna definiowana jako zmiana o minimum 2 pkt w 7-stopniowej skali w 14. dniu obserwacji.

¹² Najczęściej występującymi SAEs była ostra niewydolność oddechowa (9% vs 5%) oraz niewydolność oddechowa (odpowiednio 5% vs 2%).

- poprawę w zakresie wydolności oddechowej zaobserwowano u 36 z 53 pacjentów (68%), w tym u 16 z 19 pacjentów otrzymujących nieinwazyjne wspomaganie oddychania. 17 z 30 pacjentów wentylowanych mechanicznie ekstubowano, a 3 z 4 pacjentów wymagających ECMO zakończyło tę terapię – mediana czasu obserwacji 18 dni (IQR: 13; 23). W czasie 28 dni obserwacji skumulowany wskaźnik poprawy klinicznej, zdefiniowanej jako spadek o przynajmniej 2 punkty w 6-punktowej skali porządkowej lub wypis, wyniósł 84% (95%CI: 70; 99) – analiza Kaplana-Meiera – natomiast poprawa kliniczna występowała istotnie statystycznie rzadziej u pacjentów wymagających wentylacji inwazyjnej w porównaniu do pacjentów otrzymujących nieinwazyjne wsparcie oddychania (HR=0,33, 95%CI: 0,16; 0,68). W analizie uwzględniającej wiek pacjentów, poprawa kliniczna występowała częściej u pacjentów poniżej 50 roku życia w porównaniu do pacjentów w wieku 70 lat i więcej (HR=0,29, 95%CI: 0,11; 0,74);
- pogorszenie stanu zdrowia odnotowano łącznie u 8 z 53 pacjentów (15%) – mediana czasu obserwacji 18 dni (IQR: 13; 23);
- wypisanych ze szpitala (w ciągu 44 dni obserwacji) zostało 25 (47%) pacjentów, z czego 8 (24%) z grupy wymagającej inwazyjnej wentylacji i 17 (89%) otrzymujących nieinwazyjne wsparcie oddychania;
- odnotowano 7 (13%) zgonów, z czego 6 w grupie pacjentów wymagających wentylacji inwazyjnej i 1 w grupie pacjentów wentylowanych nieinwazyjnie. Mediana czasu od rozpoczęcia terapii RDV do zgonu wyniosła 15 dni (IQR: 9-17);
- jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane wystąpiły u 60% pacjentów, a ciężkie u 23%. Częstość występowania AEs i SAEs była większa w grupie osób z inwazyjną wentylacją – odpowiednio 65% i 26% – w porównaniu do 53% AE i 16% SAE odnotowanych w grupie pacjentów z nieinwazyjną wentylacją.

Badanie Rivera 2020

W ramach przeprowadzonego przeglądu doniesień naukowych zidentyfikowano obserwacyjne badanie Rivera 2020, stanowiące analizę danych z międzynarodowego rejestru *Collaboration of Cancer Centers* oraz danych przekazanych przez anonimowych świadczeniodawców za pośrednictwem kompleksowej ankiety REDCap. W badaniu przeanalizowano dane 2 186 pacjentów z potwierdzonym zakażeniem SARS-CoV-2 oraz inwazyjnym nowotworem (81% stanowiły guzy łite). Wyjściowe nasilenie COVID-19 było łagodne u 47% pacjentów, umiarkowane u 40% pacjentów i ciężkie u 12% pacjentów.

Leczenie remdesiwirem otrzymywało 124 pacjentów (6%), z czego 54 w monoterapii. W ramach innych terapii stosowano hydroksychlorochinę (25%), azytromycynę (22%), wysokie dawki kortykosteroidów (5%), tocilizumab (4%) i inne terapie (4%). 60% pacjentów nie otrzymywało żadnego z powyższego leczenia lub nie było w ogóle leczonych.

W badaniu Rivera 2020 przedstawiono analizę w zakresie 30-dniowej śmiertelności (z dowolnej przyczyny), porównując remdesiwir w monoterapii lub terapii skojarzonej do tzw. kontroli pozytywnej (definiowanej jako otrzymywanie którykolwiek z określonych rodzajów leczenia przy braku analizowanego leku) oraz do kontroli negatywnej (definiowanej jako nieotrzymywanie żadnej z określonych terapii, włączając w to pacjentów nieleczonych).

Wyniki analizy dla remdesiwiru w monoterapii porównywanego z „kontrolą pozytywną” wskazują na istotnie statystycznie mniejsze prawdopodobieństwo 30-dniowej śmiertelności z dowolnej przyczyny (aOR¹³=0,41, 95% CI: 0,17; 0,99). W porównaniu do „kontroli negatywnej”, pomimo braku osiągnięcia istotności statystycznej, zauważalny jest również trend w kierunku zmniejszonego prawdopodobieństwa zgonu po zastosowaniu remdesiwiru w monoterapii (aOR=0,76, 95% CI: 0,31;1,85).

¹³ Skorygowany (*adjusted*) OR modelowano z wykorzystaniem zmiennych takich jak m.in. wiek, płeć, etniczność, region, choroby współistniejące, status choroby nowotworowej, początkowa ciężkość przebiegu COVID-19.

W analizach dla RDV stosowanego w skojarzeniu z innymi terapiami w porównaniu do kontroli pozytywnej nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między ramionami badania, chociaż również zauważalny jest trend w kierunku zmniejszonego prawdopodobieństwa zgonu u osób stosujących remdesiwir (aOR=0,51, 95% CI: 0,28; 1,16).

3.1.3. Podsumowanie wyników badań pierwotnych

W Tabeli 6 zestawiono wyniki badań pierwotnych w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych. Dodatkowo przeprowadzono porównanie wyników badań pierwotnych w zakresie ryzyka zgonu wraz z oceną istotności wyniku oraz poziomu wiarygodności dowodów naukowych.

Tabela 6. Wyniki badań pierwotnych włączonych do przeglądu – remdesiwir

L.p.	Autor badania, rok / akronim	Poziom wiarygodności	Ramię badane, N	Ramię kontrolne, N	Zgon	Wystąpienie poprawy klinicznej	Czas do wyzdrowienia** / poprawy klinicznej	Wyzdrowienie	Wypis ze szpitala	Zdarzenia niepożądane ogółem	Ciężkie zdarzenia niepożądane	Niewydolność oddechowa (AE)		
RDV vs PLB														
1.	Beigel 2020	B	541	522	Populacja ogólna	Populacja ogólna OR=1,50 (95%CI: 1,18; 1,91) [^]	Populacja ogólna: 11 vs 15 dni RR*=1,32 (95%CI: 1,12; 155) ^{^^}	Populacja ogólna: RR=1,19 (95%CI: 1,07; 1,31) ^{^^} NNT=11				RR=0,78 (95%CI: 0,63; 0,97) ^{^^} NNT=17		
					Stopień 4, 6, 7								Ciężki stan: 12 vs 18 dni Stopień 5: 7 vs 9 dni, RR=1,47 (95% CI: 1,17; 1,84) ^{^^}	Stopień 5: RR=1,24 (95%CI: 1,1; 1,4) NNT=7
					Stopień 5: HR=0,22 (95%CI: 0,08; 0,58), RR=0,19 (0,07; 0,55) ^{^^} , NNT=13									
2.	Wang 2020	C	158	78										
RDV vs Brak leczenia remdesiwirem														
3.	Rivera 2020	F	54	741	RDV w monoterapii 30-dniowa śmiertelność: aOR=0,41 (95%CI: 0,17; 0,99)									
RDV (cykl 5-dniowy vs cykl 10-dniowy)														
4.	Goldman 2020	C	200	197							RR=0,6 (95%CI: 0,43; 0,83) ^{^^}			
Badania bez grupy kontrolnej														
5.	Grein 2020	F	53	-	7/53 (13%)		36/53 (68%)		25/53 (47%)		12/53 (23%)			

PLB – placebo; RDV – remdesiwir; aOR – *adjusted odds ratio*; RR* – *rate ratio for recovery*; **Badanie Beigel 2020

[^]Wyniki po stratyfikacji w modelu Coxa; ^{^^} Obliczenia własne Agencji

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

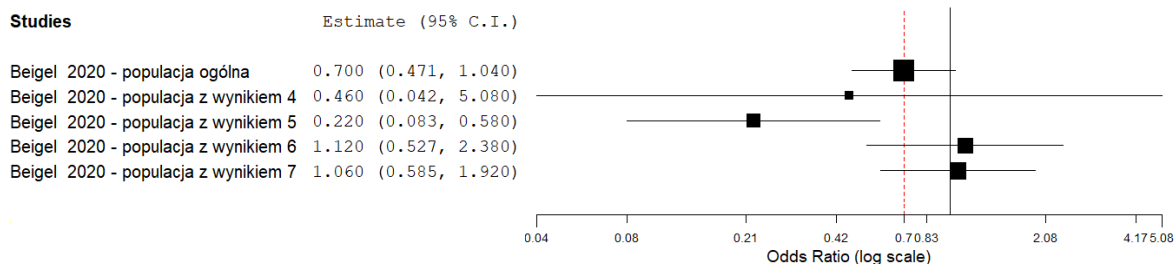
Analiza skuteczności w zakresie redukcji ryzyka zgonu

Tabela 7. Podsumowanie danych dla skuteczności remdesiwiru w zakresie redukcji ryzyka zgonu

Badanie		Ramię badane, n/N (%)	Ramię kontrolne, n/N (%)	Wynik, parametr względny (95% CI)	Poziom wiarygodności
RDV vs. PLB					
Beigel 2020	Populacja ogólna	32/538	54/521	HR=0,70 (0,47;1,04) [^]	B
	Stopień 4	1/67	1/60	HR=0,46 (0,04; 5,08) [^]	
	Stopień 5	4/222	19/199	HR=0,22 (0,08; 0,58) [^] , RR=0,19 (0,07; 0,55) ^{^^} , NNT=13 ^{^^}	
	Stopień 6	13/98	13/99	HR=1,12 (0,53; 2,38) [^]	
	Stopień 7	13/125	19/147	HR=1,06 (0,59; 1,92) [^]	
Wang 2020		22/158	10/78	RR=1,09 (0,54; 2,18) ^{^^}	C
RDV 5-dniowy vs 10-dniowy cykl					
Goldman 2020		16/200 (8%)	21/197 (11%)	RR=0,75 (0,40; 1,40) ^{^^}	C
RDV vs Brak leczenia remdesiwirem					
Rivera 2020		bd	bd	RDV w monoterapii vs kontrola pozytywna aOR=0,41 (0,17; 0,99)	F
Badania bez grupy kontrolnej					
Grein 2020		7/53 (13%)	-	-	F

[^] Wyniki po stratyfikacji w modelu Coxa; ^{^^} Obliczenia własne Agencji; aOR – *adjusted odds ratio*

Rysunek 1. Wyniki badania Beigel 2020 dla porównania remdesiwiru względem placebo w zakresie redukcji ryzyka zgonu (*hazard ratio*)



Populacja z wynikiem: 4 - hospitalizacja bez dostarczania tlenu, 5 - hospitalizacja z wentylacją tlenem, 6 - hospitalizacja z koniecznością dostarczania znacznej ilości tlenu, bez inwazyjnego mechanicznej wentylacji, 7 - hospitalizacja z mechaniczną wentylacją lub ECMO.

Wyniki badania Beigel 2020 wskazują na brak istotnych statystycznych różnic w zakresie ryzyka zgonu pomiędzy porównywanymi ramionami w populacji ogólnej (HR=0,70, 95%CI: 0,47;1,04), natomiast istotną różnicę odnotowano w podgrupie pacjentów hospitalizowanych, poddanych tlenoterapii. Z uwagi na przedwczesne zakończenie badania Wang 2020, analiza wyników w zakresie ryzyka zgonu wydaje się nieuprawniona.

3.2. Wyniki badań wtórnych

W ramach przeglądu odnaleziono 3 badania wtórne, stanowiące przeglądy systematyczne z metaanalizą (Piscocya 2020, Alexander 2020, Zhu 2020). Kryteria włączenia do ww. przeglądów spełniły badania RCT (Wang 2020, Beigel 2020) oraz badania obserwacyjne (Grein 2020, Antinori 2020). Należy zaznaczyć, że nie wszystkie badania pierwotne włączone do odnalezionych przeglądów systematycznych spełniają kryteria włączenia do przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez AOTMiT (badanie Antinori 2020 - wielkość próby poniżej 50 pacjentów) (Tabela 8).

Pomimo istotnej heterogeniczności badań Beigel 2020 i Wang 2020, m.in. w zakresie wielkości próby (niska moc statystyczna w badaniu Wang 2020), metody randomizacji, czasu rozpoczęcia leczenia RDV (mediana odpowiednio 9 vs 11 dni), pierwszorzędowych punktów końcowych (czas do wyzdrowienia vs czas do poprawy klinicznej¹⁴), oceny występowania zgonów w różnym okresie obserwacji (14 vs 28 dni), autorzy ww. prac przedstawiają wyniki metaanaliz w zakresie występowania zgonów, jak również poprawy klinicznej.

Autorzy metaanalizy Piscocya 2020 wskazują, że wyniki RCTs, nie potwierdzają korzyści z zastosowania remdesiwiru w zakresie redukcji ryzyka zgonu (ang. *all-cause mortality*) (RR=0,71; 95% CI: 0,39; 1,28) i konieczności wentylacji inwazyjnej po 14. dniach (RR=0,57; 95% CI: 0,23; 1,42), natomiast jego stosowanie wiąże się z rzadszym występowaniem ciężkich zdarzeń niepożądanych (RR=0,77; 95% CI: 0,63; 0,94).

Metaanaliza Alexander 2020, uwzględniająca wyniki badań Wang 2020 oraz Beigel 2020, wskazuje że zastosowanie remdesiwiru wiąże się z redukcją:

- śmiertelności (RR=0,69; 95% CI: 0,49; 0,99, p<0,05),
- czasu do poprawy klinicznej (3,95 dni mniej, 95%CI: 3,86; 4,05 dni, p=0,11),
- częstości ciężkich zdarzeń niepożądanych (RR=0,77; 95% CI: 0,63; 0,94, p=0,01) oraz zdarzeń niepożądanych ogółem (RR=0,87; 95% CI: 0,79; 0,96, p<0,01).

Autorzy podkreślają wysoką niepewność wyniku skumulowanego dla ryzyka zgonu - poza małą liczbą zdarzeń, kumulacja wyników dla różnych okresów obserwacji – 14 dni – Beigel 2020 i 28 dni – Wang 2020. Należy również podkreślić istotne rozbieżności w definicji punktów końcowych dotyczących czasu do poprawy klinicznej – w badaniu Beigel 2020 analizowano dane dla czasu do wyzdrowienia.

Metaanaliza Zhu 2020, podobnie jak Alexander 2020, biorąca pod uwagę wyniki badań Wang 2020 oraz Beigel 2020, wykazała, że stosowanie remdesiwiru w porównaniu z placebo:

- zwiększało częstość wypisu pacjentów z COVID-19 w porównaniu z placebo (50,4% vs. 45,29%; RR=1,19, 95% CI: 1,05; 1,34, I²=0,0%, p=0,754),
- przyczynia się do spadku śmiertelności 14-dniowej (8,18% vs. 12,70%; RR=0,64, 95% CI: 0,44; 0,92, I²=45,7%, p=0,175).

Dane 1 296 badanych wykazały, że remdesiwr istotnie zmniejszył częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (RR=0,77, 95% CI: 0,63; 0,94, I²=0,0%, p=0,716). Należy jednak zaznaczyć, że w przypadku raportowania liczby zgonów w metaanalizie Zhu 2020, istnieje rozbieżność z publikacją Beigel 2020 oraz danymi pochodzącymi z metaanalizy Piscocya 2020. Jako liczbę zgonów podano 33 w ramieniu przyjmującym remdesiwr (w publikacji Piscocya 32) oraz 55 w ramieniu kontrolnym (w publikacji Piscocya – 54). Różnica prawdopodobnie może wynikać z faktu, że Autorzy za liczbę zgonów przyjęli liczbę pacjentów, która w 8-stopniowej skali uzyskała w dniu 15. wynik równy 8 (tj. zgon).

¹⁴ Beigel 2020 – czas do wyzdrowienia: pierwszy dzień w ciągu 28 dni po włączeniu do badania, w którym ocena stanu pacjenta odpowiadała kategorii 1, 2 lub 3 w 8-stopniowej skali porządkowej; Wang 2020 – czas do poprawy klinicznej: do 28 dnia obserwacji, definiowany jako czas od randomizacji do osiągnięcia 2 poziomów mniej w 6-stopniowej skali porządkowej lub wypisu w zależności od tego co wystąpi wcześniej.

Istotnym ograniczeniem odnalezionych metaanaliz jest fakt, że mają charakter *pre-printów*, co zmniejsza ich wiarygodność.

Zestawienie badań pierwotnych włączonych do przeglądu AOTMiT oraz zidentyfikowanych badań wtórnych przedstawia Tabela 8.

Tabela 8. Zestawienie badań włączonych do przeglądu AOTMiT oraz badań wtórnych włączonych do analizy

Badanie	AOTMiT	Piscoya 2020 ²	Alexander 2020 ³	Zhu 2020 ⁴
Wang 2020	+	+	+	+
Beigel 2020 (ACTT-1)	+	+	+	+
Goldman 2020	+	-	-	-
Grein 2020	+ *	+	-	-
Antinori 2020	- ^	+	-	-

„+” badanie włączone do przeglądu; „-” badanie niewłączone do przeglądu; ^ - zbyt mała wielkość próby; * - badanie nie spełnia kryteriów włączenia do przeglądu aktualizacyjnego, jednak zostało włączone do pierwotnej wersji Zaleceń z racji braku dowodów wyższej jakości (stan na dzień 21.04.2020)

Odnalezione pozostałe przeglądy systematyczne bez metaanaliz zweryfikowano w zakresie rodzaju włączonych badań pierwotnych. Badania pierwotne spełniające kryteria włączenia do niniejszego przeglądu poddano szczegółowej ekstrakcji danych.

4. WNIOSKI

Wnioski płynące z analizy badań zidentyfikowanych w ramach przeprowadzonego przeglądu są niejednoznaczne.

Wyniki badania Beigel 2020 wskazują na istotną statystycznie przewagę 10-dniowego cyklu leczenia remdesiwirem względem placebo (w każdym z ramion stosowano terapię standardową) w zakresie skrócania czasu do wyzdrowienia hospitalizowanych dorosłych ze zdiagnozowanym COVID-19 (skrócenie czasu hospitalizacji o 4 dni - mediana 11 vs 15 dni), jak również poprawy kliniczną ocenianej w 15. dniu obserwacji. Wyniki dla populacji ogólnej prezentowane w publikacji Beigel 2020 wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka zgonu pomiędzy ramionami badania. Najwyższe korzyści kliniczne zaobserwowano w subpopulacji hospitalizowanych pacjentów, wymagających wentylacji tlenem (wynik 5 wg 8-stopniowej skali porządkowej) – w tej grupie pacjentów wykazano wyższą skuteczność kliniczną względem postępowania standardowego nie tylko w zakresie poprawy klinicznej (wyzdrowienie), ale również ryzyka zgonu, gdzie RDV zmniejszył o 78% ryzyko zgonu w ciągu 14. dni obserwacji. Wyniki analizy z podziałem na pacjentów z ciężkim oraz łagodnym do umiarkowanego przebiegiem COVID-19 wskazują, że w zakresie czasu do wyzdrowienia największe korzyści obserwuje się w populacji pacjentów z ciężkim przebiegiem, gdzie stosowanie remdesiwiru może skrócić czas do wyzdrowienia o 6 dni (mediana 12 vs 18 dni).

Należy zaznaczyć, że publikacja Beigel 2020 prezentuje jedynie wstępne wyniki (ang. *preliminary results*) badania ACTT-1, a więc do czasu zakończenia badania finalne wyniki mogą ulec zmianie, natomiast interpretacja opublikowanych wyników powinna przebiegać z uwzględnieniem zidentyfikowanych ograniczeń.

Wyniki randomizowanego, podwójnie zaślepionego, wieloośrodkowego badania Wang 2020 (przedwcześnie przerwane) nie wskazują na dodatkową korzyść zdrowotną ze stosowania remdesiwiru dla żadnego z analizowanych punktów końcowych.

W zakresie profilu bezpieczeństwa, wyniki badań wskazują na redukcję ryzyka wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych u pacjentów stosujących remdesiwir.

Pomimo ogólnych podobieństw metodycznych badań Beigel 2020 i Wang 2020 (RCT kontrolowane placebo, podwójne zaślepienie), badania różnią się w zakresie: wielkości próby (niska moc statystyczna w badaniu Wang 2020), metody randomizacji, czasu rozpoczęcia leczenia RDV (mediana 9 vs 11 dni), punktów końcowych (pierwszorzędowych – czas do wyzdrowienia vs czas do poprawy klinicznej i ich definicji¹⁵, oceny występowania zgonów w różnym okresie obserwacji – 14 vs 28 dni) oraz zastosowanych skal porządkowych (8-stopniowa vs 6-stopniowa). Heterogeniczność badań pozwala stwierdzić, że kumulacja wyników ww. badań z metodologicznego punktu widzenia jest nieuprawniona, poddając tym samym pod dyskusję wiarygodność wyników odnalezionych badań wtórnych (metaanaliz).

Wnioski autorów randomizowanego, otwartego badania klinicznego Goldman 2020 porównującego dwa schematy dawkowania RDV wskazują na brak różnicy w skuteczności 5- i 10-dniowego cyklu leczenia remdesiwirem.

Mając na względzie niską jakość zidentyfikowanych dowodów naukowych (ograniczenia badania Beigel 2020) oraz niespójność wyników badań RCT (Beigel 2020 vs Wang 2020), jednoznaczne wnioskowanie o istotnych korzyściach ze stosowania remdesiwiru jest utrudnione, przynajmniej do czasu opublikowania finalnych wyników badania Beigel 2020 lub wyników kolejnych, wysokiej jakości badań randomizowanych.

¹⁵ Beigel 2020 – czas do wyzdrowienia: pierwszy dzień w ciągu 28 dni po włączeniu do badania, w którym ocena stanu pacjenta odpowiadała kategorii 1, 2 lub 3 w 8-stopniowej skali porządkowej; Wang 2020 – czas do poprawy klinicznej: do 28 dnia obserwacji, definiowany jako czas od randomizacji do osiągnięcia 2 poziomów mniej w 6-stopniowej skali porządkowej lub wypisu w zależności od tego co wystąpi wcześniej.

ANEKS

Tabela 9. Opis metodyki i wyników badania Beigel 2020⁵ – remdesiwir

Beigel 2020, Adaptive COVID-19 Treatment Trial (ACTT)							
Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Preliminary Report							
Metodyka	Populacja	Interwencja	Kontrola	Standardowa praktyka kliniczna	Ograniczenia		
<p>Badanie RCT, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe, fazy III;</p> <p>Okres badania: 21.02.2020-19.04.2020</p> <p>Randomizacja 1:1</p> <p>Dokonano stratyfikacji wg miejsca badania i ciężkości choroby w momencie włączenia do badania</p> <p>Codziennie monitorowano stan kliniczny 8-stopniową skalą porządkową ^ oraz NEWS^a</p>	<p>N=1063 z czego analizowano 1059</p> <p>Pacjenci z potwierdzonym laboratoryjnie COVID-19</p> <p>Wiek: 58,9±15,0</p> <p>Mężczyźni: 64,3%</p> <p>Choroby współistniejące: 1 choroba – 27,0% ≥ 2 choroby – 52,1% nadciśnienie (49,6%), otyłość (37,0%), cukrzyca typu 2 (29,7%)</p>	<p>Ni= 541 z czego 538 analizowano</p> <p>Remdesiwir (RDV): 1.dzień – 200 mg i.v. 1x1 2-10 dzień – 100 mg i.v. 1x1 (lub do wypisania ze szpitala lub śmierci) + terapia wspomagająca</p> <p>49 osób- przerwanie terapii przed 10. dniem (AE lub SAE inne niż śmierć-36; wycofanie zgody-13)</p>	<p>Nk=522 z czego 521 analizowano</p> <p>PLC: schemat dawkowania jak w przypadku RDV + terapia wspomagająca</p> <p>53 osób- przerwanie terapii przed 10. dniem (AE lub SAE inne niż śmierć-36; wycofania zgody-15; dyskwalifikacja z badania-2;</p>	<p>W Polsce - brak ustalonego sposobu postępowania w COVID-19</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Publikacja obejmuje jedynie wstępne wyniki (ang. <i>preliminary results</i>) badania ACTT-1, co jest związane z wartością jakie niosą dotychczas zebrane informacje; – Pierwotnie, za pierwszorzędowy punkt końcowy przyjęto różnicę w stanie klinicznym w oparciu o 7-punktową skalę porządkową, wśród pacjentów przyjmujących RDV w porównaniu z PLC w dniu 15; – Różnice między ramionami badania w odsetku pacjentów z najcięższą postacią COVID-19 (stopień 7); – Dopuszczone było stosowanie terapii wspomagającej zgodnie z polityką szpitala lub przyjętymi wytycznymi, natomiast nie było możliwości stosowania u pacjentów terapii uznawanych za eksperymentalne od 1 do 29 dnia. Należy jednak mieć na uwadze, że terapia taka mogła być stosowana przed włączeniem do badania; – Brak danych dla charakterystyki pacjentów w zakresie rodzaju leczenia stosowanego w ramach terapii wspomagającej; – Krótki okres obserwacji, który mógł uniemożliwić niektórym pacjentom dojście do stanu wyzdrowienia 		
<p>Odsetki pacjentów z poszczególnymi ocenami w 8-stopniowej skali porządkowej* (%)</p>	4	11,9	12,4	11,5			
	5	39,6	41,0	38,1			
	6	18,5	18,1	19,0			
	7	25,6	23,1	28,2			
<p>Czas od wystąpienia objawów do randomizacji, mediana dni (IQR)</p>	9 (6-12)	9 (6-12)	9 (7-13)				
Wyniki							
Punkt końcowy		Okres obserwacji (dni)	Interwencja	Kontrola	Parametr względny (95% CI)	Parametr bezwzględny NNT/NNH (95% CI)	Istotność kliniczna
<p>Czas do wyzdrowienia (dni), mediana</p>	Populacja ogólna		11 (9; 12)	15 (13; 19)	RR*=1,32 (1,12; 1,55) [^]	-	
	Populacja z wynikiem 4 (baseline)		5 (4; 6)	6 (4; 8)	RR*=1,38 (0,94; 2,03) [^]	-	
	Populacja z wynikiem 5 (baseline)		7 (6; 8)	9 (7; 11)	RR*=1,47 (1,17; 1,84) [^]	-	

Beigel 2020, Adaptive COVID-19 Treatment Trial (ACTT)							
(95% CI) ¹	Populacja z wynikiem 6 (baseline)		16 (NE; 10)	22 (NE; 12)	RR*=1,20 (0,79; 1,81) [^]	-	
	Populacja z wynikiem 7 (baseline)		NE	28 (NE; 22)	RR*=0,95 (0,64; 1,42) [^]	-	
Wyzdrowienie	Populacja ogólna	28	334/538	273/521	RR=1,19 (1,07; 1,31)^{^^}	NNT=11 (7;27)	
	Populacja z wynikiem 4 (baseline)		61/67	47/60	RR=1,16 (1,0; 1,35) ^{^^}	-	
	Populacja z wynikiem 5 (baseline)		177/222	128/199	RR=1,24 (1,1; 1,40)^{^^}	NNT=7 (5;15)	
	Populacja z wynikiem 6 (baseline)		47/98	43/99	RR=1,10 (0,81; 1,50)	-	
	Populacja z wynikiem 7 (baseline)		45/125	51/147	RR=1,04 (0,75; 1,43)	-	
Zmniejszenie nasilenia	Populacja ogólna	15	434/538	410/521	OR=1,50 (1,18; 1,91)[^]	-	
	Populacja z wynikiem 4 (baseline)		60/67	51/60	OR=1,51 (0,76; 3,00) [^]	-	
	Populacja z wynikiem 5 (baseline)		196/222	161/199	OR=1,31 (0,89; 1,92) [^]	-	
	Populacja z wynikiem 6 (baseline)		71/98	77/99	OR=1,60 (0,89; 2,86) [^]	-	
	Populacja z wynikiem 7 (baseline)		101/125	115/147	OR=1,04 (0,64; 1,68) [^]	-	
Zgon	Populacja ogólna	14	32/538	54/521	HR=0,70 (0,47; 1,04) [^]	-	
	Populacja z wynikiem 4 (baseline)		1/67	1/60	HR=0,46 (0,04; 5,08) [^]	-	
	Populacja z wynikiem 5 (baseline)		4/222	19/199	HR=0,22 (0,08; 0,58)[^] RR=0,19 (0,07; 0,55)^{^^}	NNT=13 (9;31)^{^^}	
	Populacja z wynikiem 6 (baseline)		13/98	13/99	HR=1,12 (0,53; 2,38) [^]	-	
	Populacja z wynikiem 7 (baseline)		13/125	19/147	HR=1,06 (0,59; 1,92) [^]	-	
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane, n (%)		28	156/541 (28,8)	172/522 (33,0)	RR=0,88 (0,73; 1,05)	-	
Ciężkie zdarzenia niepożądane, n (%)			114/541 (21,1)	141/522 (27,0)	RR=0,78 (0,63; 0,97)^{^^}	NNT=17 (10;124)^{^^}	
Niewydolność oddechowa, n (%)			28/541 (5,2)	42/522 (8,0)	RR=0,64 (0,4; 1,02) ^{^^}	-	
Pozostałe punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa nie wskazywały na różnice istotne statystycznie między grupami. Ostra niewydolność oddechowa, hipotensja, zapalenie płuc i ostra niewydolność nerek występowały nieco częściej w grupie PLC. Jako zdarzenia niepożądane związane z leczeniem zakwalifikowano po 2 zdarzenia w obu grupach.							
Wnioski autorów wskazują na przewagę 10-dniowego cyklu leczenia remdesiwirem nad placebo pod względem krótszego czasu do wyzdrowienia hospitalizowanych dorosłych ze zdiagnozowanym COVID-19, natomiast należy mieć na uwadze, fakt że badanie nie zostało jeszcze zakończone. Wyniki były najbardziej zadawalające wśród pacjentów określonych na 5 stopień w 8-stopniowej skali (hospitalizowani, którzy wymagają wentylacji tlenem). Warto jednak wskazać, że brak wykazania różnic istotnych statystycznie w pozostałych grupach, może być związany z niższą liczebnością populacji niż w tej ocenionej na 5. Ponadto dla części subpopulacji, okres obserwacji mógł być zbyt krótki, w szczególności biorąc pod uwagę zdefiniowanie wyzdrowienia jako ocena 1,2 lub 3 w 8-stopniowej skali. Dodatkowo autorzy badania podkreślają konieczność rozpoczęcia terapii przeciwwirusowej przed progresją niewydolności oddechowej prowadzącej do konieczności stosowania mechanicznej wentylacji.							

1. Definiowany jako pierwszy dzień w ciągu 28 dni po włączeniu do badania, w którym pacjent odpowiadał kategorii 1, 2 lub 3 w *8-stopniowej skali porządkowej (gdzie 1 – pacjent niehospitalizowany, bez ograniczeń w aktywności, 2-bez hospitalizacji z ograniczeniami, 3-hospitalizacja bez istniejących problemów medycznych, 4- hospitalizacja bez dostarczenia tlenu, 5-hospitalizacja z wentylacją tlenem, 6-hospitalizacja z koniecznością dostarczenia znacznej ilości tlenu, bez inwazyjnego mechanicznej wentylacji, 7 -hospitalizacja z mechaniczną wentylacją lub ECMO, 8 - zgon); [^]Wyniki po stratyfikacji w modelu Coxa; ^{^^} obliczenia własne Agencji; [&] *National Early Warning Score*; RR* – rate ratio for recovery; RR-risk ratio (obliczenia własne Agencji); NE – niemożliwe do oszacowania (zgodnie z publikacją)

Tabela 10. Opis metodyki i wyników badania Wang 2020⁶ – remdesiwir

Wang 2020						
Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial						
Metodyka	Populacja	Interwencja	Kontrola	Standardowa praktyka kliniczna	Ograniczenia	
RCT wieloośrodkowe podwójnie zaślepienie; Chiny 06.02.2020-12.03.2020	N=237 Wiek: 65 (IQR: 56-71) Kryteria włączenia: hospitalizowani pacjenci w wieku ≥ 18 r.ż.; SARS-CoV-2 potwierdzony wynikiem PCR; zapalenie płuc potwierdzone badaniem obrazowym; saturacja krwi $\leq 94\%$ przy oddychaniu powietrzem; wskaźnik oksygenacji < 300 mmHg; wystąpienie objawów w okresie do 12 dni przed włączeniem do badania. Kryteria wykluczenia: ciąża i karmienie piersią; ALT i AST- powyżej 5x normy; marskość wątroby; ciężka niewydolność nerek, leczenie nerkozastępcze – hemodializa lub dializa otrzewnowa.	RDV Ni=158 RDV Dzień 1 - RDV 200 mg i.v. Dzień 2-10 - RDV 100 mg/dzień i.v.	PLB Nk=78 Cykl leczenia: zgodny z interwencją	W Polsce brak ustalonego sposobu postępowania w COVID-19	– Przedwczesne przerwanie badania, co wpłynęło na redukcję liczby pacjentów włączonych do analizy. W konsekwencji moc statystyczna badania była niewystarczająca do wykazania różnic klinicznych między badanymi grupami; – Brak danych o liczbie pacjentów uzyskujących negatywny wynik na obecność wirusa	
	Mężczyźni	56%	65%			
	Choroby współistniejące (nadciśnienie, cukrzyca, choroba niedokrwienności)	71%	71%			
	Stosowanie interferonu alfa2b	29%	38%			
	Stosowanie lopinawiru/ritonawiru	28%	29%			
	Czas od wystąpienia objawów do rozpoczęcia leczenia, dni (IQR)	11 (9-12)	10 (9-12)			
	Pacjenci – kategoria 3*	82%	83%			
	Pacjenci – kategoria 4*	18%	12%			
Wyniki						
Punkt końcowy	Czas obserwacji (dni)	Interwencja	Kontrola	Parametr względny HR/RR (95% CI)	Parametr bezwzględny	Istotność kliniczna
Mediana czasu do osiągnięcia poprawy klinicznej [^] (IQR)	28	ogółem		HR=1,23 (0,87; 1,75)	-	
		21 (13–28)	23 (15-28)			
		Podanie ≤ 10 dni od wystąpienia objawów		HR=1,52 (0,95; 12,43)	-	
		18 (12–28)	23 (15–28)			
Wystąpienie poprawy klinicznej, n/N (%)		Podanie > 10 dni od wystąpienia objawów		HR=1,07 (0,63; 1,83)	-	
		23 (#)	24(#)			
Zgon, n/N (%)				OR [§] =1,37 (0,79; 2,39)	-	
		Ogółem		RR [§] =1,09 (0,54; 2,18)	-	
		103/158 (65)	45/78 (58)			
		22/158 (14%)	10/78 (13%)			

Wang 2020						
		Podanie ≤10 dni od wystąpienia objawów		RR ^s =0,76 (0,29; 1,95)	-	
		8/71 (11)	7/47 (15)			
Wypis ze szpitala (%)		Podanie >10 dni od wystąpienia		RR ^s =1,48 (0,45; 4,88)	-	
		12/84 (14)	3/31 (10)			
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane, n/N (%)		92/150 (61)	45/77 (58)	OR=1,15 (0,67; 1,96)	-	
Ciężkie zdarzenia niepożądane, n/N (%)		102/155 (66)	50/78 (68)	RR ^s =1,03 (0,84; 1,26)	-	
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zaprzestania leczenia, n/N (%)		28/155 (18)	20/78 (26)	RR ^s =0,71 (0,43; 1,17)	-	
		18/155 (12)	4/78 (5)	RR ^s =2,27 (0,79; 6,45)	-	
Analiza wskazuje na brak IS różnic w zakresie występowania: jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych 3-4. stopnia, jakichkolwiek ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia. W ramach bezpieczeństwa uwzględniono 155 pacjentów.						
Zastosowanie RDV nie wiązało się z istotnymi statystycznie różnicami między grupą interwencji a kontrolną. Należy wskazać, że badanie zostało przerwane przed zaplanowanym terminem, co ogranicza wnioskowanie o braku skuteczności lub zbliżonym profilu bezpieczeństwa RDV w porównaniu do PLB.						

*Kategoria 2 – hospitalizacja bez konieczności tlenoterapii; kategoria 3 – hospitalizacja z koniecznością tlenoterapii; kategoria 4 – hospitalizacja z koniecznością dostarczania znacznej ilości tlenu, bez inwazyjnego mechanicznej wentylacji; kategoria 5 – hospitalizacja z mechaniczną wentylacją lub ECMO;

^poprawa zdefiniowania jako czas (dni) od randomizacji do osiągnięcia redukcji wyniku o 2 punkty lub więcej w porównaniu do stanu w momencie rozpoczęcia leczenia ocenianego w 6-stopniowej skali (od 1 – wypisany ze szpitala, do 6 – zgon) lub uzyskanie wypisu ze szpitala; # brak danych; \$ - obliczenia własne Agencji

Tabela 11. Opis metodyki i wyników badania Goldman 2020⁷ – remdesiwir

Goldman 2020										
Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19										
Metodyka	Populacja	Interwencja I	Interwencja II	Standardowa praktyka kliniczna	Ograniczenia					
<p>Wieloośrodkowe badanie RCT bez stratyfikacji, otwarte, III fazy.</p> <p>Randomizacja 1:1</p> <p>Czas trwania badania 6.03.2020-26.03.2020</p> <p>Obie grupy podczas leczenia RDV kontynuowały terapię wspomagającą wg uznania badacza przez cały czas trwania badania.</p> <p>55 szpitali (USA, Włochy, Hiszpania, Niemcy, Hong Kong, Singapur, Korea Południowa, Tajwan)</p>	<p>N= 397 Pacjenci z laboratoryjnie potwierdzonym zakażeniem SARS-CoV-2</p> <p>Choroby współistniejące (N₁/N₂): cukrzyca – 24%/22%; hiperlipidemia- 20%/25%; nadciśnienie - 50%/50%; astma - 14%/11%.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> osoby ≥12 r.ż (zmiana w protokole z 18 r.ż.); zakażenie SARS-CoV-2 potwierdzone badaniem RT-PCR w ciągu 4 dni przed randomizacją; potwierdzone radiograficznie nacieki płucne; SpO₂≤94% podczas samodzielnego oddychania lub przy otrzymywaniu dodatkowego tlenu</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> Pacjenci na wentylacji mechanicznej/ECMO; pacjenci z objawami niewydolności wielonarządowej; poziom ALT lub AST >5-krotność górnej granicy normy klirens kreatyniny < 50ml/min; pacjenci przyjmujący inne leczenie o możliwej aktywności przeciw COVID-19 (w ciągu 24h przed rozpoczęciem leczenia próbnego)</p>	<p>N₁= 200</p> <p>RDV – 5 dni 1.dzień – 200 mg i.v. 1x1 2-5 dzień – 100 mg i.v.1x1</p> <p>172 pacjentów ukończyło 5-dniowy cykl leczenia RDV, 16 zostało wypisano ze szpitala.</p>	<p>N₂ = 197</p> <p>RDV – 10 dni 1.dzień – 200 mg i.v. 1x1 2-10 dzień – 100 mg i.v. 1x1</p> <p>86 pacjentów ukończyło 10-dniowy cykl leczenia RDV, 68 osób wypisano wcześniej, 22 nie ukończyło leczenia z powodu AE, 12 pacjentów zmarło.</p>	<p>W Polsce - brak ustalonego sposobu postępowania w COVID-19</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Brak zaślepienia; - Dokonano zmiany jednego z pierwszorzędowych punktów końcowych w trakcie trwania badania, z odsetka pacjentów z normalizacją temperatury w dniu 14. na ocenę stanu klinicznego w 7-punktowej skali porządkowej w dniu 14. - Dokonano zmiany w protokole, dodając fazę przedłużoną badania, obejmującą dodatkowych 5600 pacjentów, w tym kohortę pacjentów otrzymujących wentylację mechaniczną (wyniki nieprzedstawione w publikacji); - W grupie przyjmującej RVD przez 10 dni, jedynie 44% pacjentów ukończyło pełen cykl leczenia; - Brak wyników miana wirusa w trakcie i po leczeniu; - Brak stratyfikacji. 					
							Wiek (IQR)	61 (IQR 50-69)	62 (IQR 50-71)	
							Mężczyźni %	60	68	
							Wyjściowe vs końcowe odsetki pacjentów z poszczególnymi ocenami w 7-stopniowej skali porządkowej* %	2	2 vs 8	5 vs 17
								3	24 vs 4	30 vs 5
4	56 vs 10	54 vs 7								
5	17 vs 6	11 vs 7								
Wyniki										
Punkt końcowy	Czas obserwacji (dni)	5-dni RDV	10-dni RDV	Parametr względny (95% CI)**	Parametr bezwzględny / BaD	Istotność kliniczna				
Czas do uzyskania poprawy stanu klinicznego o min. 2 pkt w 7-st.skali, dni (IQR)	14	10 (6-18)	11 (7-18)	HR=0,79 (0,61; 1,01)	-					
Poprawa stanu klinicznego o min. 2 pkt w 7-stopniowej skali, %	5	33/200 (16)	29/197 (15)	-	BaD=0,2% (-7,0; 7,5)					

Goldman 2020						
	7	71/200 (36)	54/197 (27)	-	BaD=-5,0% (-14,0; 4,0)	
	11	116/200 (58)	97/197 (49)	-	BaD=-4,8% (-14,1; 4,6)	
	14	129/200 (64)	107/197 (54)	-	BaD=-6,5% (-15,7; 2,8)	
Czas do wyzdrowienia, dni (IQR) [^]	14	10 (6-18)	11 (7-18)	HR=0,81 (0,64; 1,04)	-	
Wyzdrowienie, n/N (%)		129/200 (64)	106/197 (54)	-	BaD=-6,3 (-15,4; 2,8)	
Długość hospitalizacji pacjentów wypisanych, dni (IQR)		7 (6-10)	8 (5-10)	bd	-	
Pacjenci wypisani ze szpitala, n/N (%)		120/200 (60%)	103/197 (52%)	^^RR=1,15 (0,96; 1,37)	-	
Zgon, n/N (%)		16/200 (8%)	21/197 (11%)	^^RR=0,75 (0,40; 1,40)	-	
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane, n/N (%)		141/200 (75)	145/197 (74)	^^RR=0,96 (0,85; 1,08)	-	
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem, n/N (%)		42/200 (21%)	69/197 (35%)	^^RR=0,60 (0,43; 0,83) ^{***}	NNT=8 (5;19)	
Przerwanie leczenia z powodu AE, n/N (%)		8/200 (4%)	20/197 (10%)	^^RR=0,39 (0,18; 0,87) ^{***}	NNT=17 (9;88)	
Wnioski autorów sugerują, że leczenie remdesiwirem może mieć korzystny wpływ na zapalenie płuc spowodowane zakażeniem SARS-CoV-2. Autorzy wskazują, że w badaniu remdesiwr został zastosowany w ramach tzw. „compassionate use”, zwracając jednocześnie uwagę na konieczność przeprowadzenia randomizowanych badań kontrolnych w celu ustalenia bezpieczeństwa i skuteczności remdesiwiru w leczeniu zakażeń SARS-CoV-2.						

* Skala wskazująca na pogorszenie lub poprawę stanu hospitalizowanego pacjenta (1 – śmierć; 2 – pacjent hospitalizowany, poddany inwazyjnej wentylacji mechanicznej lub ECMO; 3 - pacjent hospitalizowany, otrzymujący nieinwazyjną wentylację lub urządzenia tlenowe o wysokim przepływie; 4 – pacjent hospitalizowany, wymagający leczenia uzupełniającego tlenem o niskim przepływie; 5 – pacjent hospitalizowany, niewymagający podawania tlenu, ale otrzymujący stałą opiekę medyczną (związaną lub niepowiązaną z COVID-19); 6 - pacjent hospitalizowany, nie wymagający dodatkowego tlenu ani stałej opieki medycznej (innej niż ta określona w protokole podawania RDV); 7 – pacjent niehospitalizowany. BaD – baseline adjusted difference ** w stosunku do wyjściowego stanu klinicznego; ***Na korzyść interwencji I; ^ Wyzdrowienie definiowane jest jako poprawa od wyniku wyjściowego w skali porządkowej na poziomie 2-5 do wyniku 6 lub 7; ^^ obliczenia własne Agencji

Tabela 12. Opis metodyki i wyników badania Grein 2020⁸ – remdesiwir

Grein 2020						
Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19						
Metodyka	Populacja	Interwencja	Kontrola	Standardowa praktyka kliniczna	Ograniczenia	
Retrospektywny opis danych pacjentów z wielu ośrodków - program <i>compassionate use</i> . Okres leczenia: 25.01.2020 - 7.03.2020 r. Obserwacja co najmniej 28 dni od rozpoczęcia leczenia lub do wypisu bądź zgonu	N=53 Mediana wieku: 64 Mężczyźni: 75% <u>Kryteria włączenia:</u> saturacja krwi \leq 94% przy oddychaniu powietrzem lub tlenem; klirens kreatyniny <30 ml/min; ALT i AST- poniżej 5x górnej granicy normy; zgoda na nie przyjmowanie innych leków eksperymentalnych Przed rozpoczęciem terapii 34. (64%) wymagało wentylacji inwazyjnej, w tym 30. (57%) wentylacji mechanicznej a 4. (8%) ECMO Mediana czasu występowania objawów przed rozpoczęciem terapii: 12 dni.	Ni=53 RDV 75% pacjentów otrzymało pełne 10-dniowe leczenie; 19% 5 - 9 dni leczenia; 6% <5 dni leczenia. 1 dzień: 200 mg i.v. 1x1 2-10 dzień: 100 mg i.v. 1x1	-	W Polsce - brak ustalonego sposobu postępowania w COVID-19	<ul style="list-style-type: none"> - Retrospektywna analiza wyników pacjentów leczonych w różnych ośrodkach, - Możliwe błędy w raportowaniu indywidualnych wyników; - Zróżnicowana charakterystyka wyjściowa pacjentów; - Brak grupy kontrolnej, - Niejednolity czas stosowania remdesiwiru; - Brak danych dla 8 pacjentów; - Krótki okres obserwacji; - Sponsor komercyjny firma Gilead 	
Wyniki						
Punkt końcowy	Czas obserwacji (dni)	Interwencja	Kontrola	Parametr względny	Parametr bezwzględny	Istotność kliniczna
Poprawa w zakresie wydolności oddechowej ocenianej na podstawie suplementacji tlenu	Mediana: 18 (IQR:13;23)	36/53 (68%)	-	-	-	-
Pogorszenie w zakresie wydolności oddechowej ocenianej na podstawie suplementacji tlenu		6/53 (12%)	-	-	-	-
Zgon		7/53 (13%)	-	-	-	-
Wypis ze szpitala (%)	44	25/53 (47%)	-	-	-	-
Ciężkie zdarzenie niepożądane (%)	Min 28	12/53 (23%)	-	-	-	-
Wnioski autorów badania: Wobec braku grupy kontrolnej niemożliwe jest oszacowanie czy remdesiwir przynosi jakąkolwiek korzyść otrzymującym go pacjentom. Częstość działań niepożądanych (60%), w tym ciężkich działań niepożądanych (23%) nie jest mała i nie można lekceważyć możliwości, iż remdesiwir powoduje więcej szkód niż przynosi korzyści. Wynik badania niekonkluzywny.						

*poprawa zdefiniowana jako redukcja wyniku o 2 punkty lub więcej w porównaniu do stanu w momencie rozpoczęcia leczenia ocenianego w 6-stopniowej skali (od 1 – wypisany ze szpitala, do 6 – zgon)

Tabela 13. Opis metodyki i wyników badania Rivera 2020⁹ – remdesiwir

Rivera 2020						
Utilization of COVID-19 treatments and clinical outcomes among patients with cancer: A COVID-19 and Cancer Consortium (CCC19) cohort study						
Metodyka	Populacja	Interwencja	Kontrola	Standardowa praktyka kliniczna	Ograniczenia	
<p>Badanie obserwacyjne, analiza danych z rejestru</p> <p>Czas trwania badania: 17.03-26.06.2020</p> <p>Przeprowadzono regresję logistyczną z wieloma zmiennymi (np. choroby współistniejące, stan raka, wyjściowe nasilenie COVID-19)</p>	<p>N=2 186</p> <p>Dorośli pacjenci z potwierdzonym zakażeniem SARS-CoV-2 oraz inwazyjnym nowotworem</p> <p>Charakterystyka pacjentów przyjmujących RDV: Wiek (IQR): 68 (58-76) Mężczyźni: 56% Choroby współistniejące: otyłość – 46%; cukrzyca – 35%; nadciśnienie tętnicze – 66%; choroby płuc – 29%; choroby układu krążenia – 35%; choroby nerek – 9%. Wyjściowe nasilenie COVID-19: łagodne u 1037 (47%), umiarkowane u 876 (40%) i ciężkie u 273 (12%) pacjentów.</p>	<p>N=124 Remdesiwir</p> <p>57 pacjentów przyjmowało RDV w monoterapii</p>	<p>Brak leczenia remdesiwirem</p> <p>A: pozytywna kontrola* – 741 B: negatywna kontrola** - 1321</p>	<p>W Polsce - brak ustalonego sposobu postępowania w COVID-19</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Brak informacji o szczegółowych schematach dawkowania leczenia; – Brak randomizacji, możliwość popełnienia błędu selekcji związanym z brakiem dostępu do terapii; – Brak danych w zakresie liczby zdarzeń w porównywanych grupach; – Brak dostępu do suplementu publikacji zawierającej uzupełniające informacje. 	
Wyniki						
Punkt końcowy	Okres obserwacji (dni)	Interwencja	Kontrola	Parametr względny - adjusted OR (95% CI)	Parametr bezwzględny (95% CI)	Istotność kliniczna
Śmiertelność 30-dniowa z dowolnej przyczyny	Mediana 30 (IQR: 10,5-42)	RDV	kontrola pozytywna	0,41 (0,17; 0,99)	bd	
		RDV+inne leki	kontrola pozytywna	0,57 (0,28; 1,16)	-	
		RDV	kontrola negatywna	0,76 (0,31; 1,85)	-	
		RDV+ inne leki	kontrola negatywna	1,06 (0,51; 2,18)	-	
Stosowanie remdesiwiru wiązało się ze zmniejszoną 30-dniową śmiertelnością z jakiegokolwiek przyczyny w porównaniu z kontrolą pozytywną oraz ze zmniejszonym prawdopodobieństwem śmiertelności w porównaniu z kontrolami negatywnymi, jednak bez osiągnięcia istotności statystycznej.						

* kontrola pozytywna definiowana jest jako pacjenci otrzymujący którykolwiek z określonych rodzajów leczenia przy braku interesującego leku ** kontrola negatywna definiowana jest jako pacjenci nieotrzymujący żadnej z określonych terapii (w tym pacjenci nieleczeni)

Tabela 14. Strategie wyszukiwania w PubMed i Embase (data wyszukiwania 11.08.2020r.)

PubMed (11.08.2020 r.)	Wyniki
<p>(((((remdesiv*) OR GS-5734) OR GS5734) OR GS 5734)) OR "remdesivir" [Supplementary Concept]) AND ("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept] OR "COVID-19"[Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2" OR COVID-19 OR "COVID 19" OR COVID19 OR SARS-CoV-2 OR "SARS CoV 2" OR "SARS-CoV 2" OR "SARSCoV 2" OR "SARS CoV-2" OR "SARS CoV2" OR SARS-CoV2 OR SARSCoV-2 OR SARSCoV-2 OR SARS2 OR "SARS 2" OR SARS-2 OR 2019-nCoV OR "2019 nCoV" OR 2019nCoV OR "2019 novel coronavirus" OR "coronavirus disease 2019" OR "coronavirus disease-19" OR "novel coronavirus pneumonia" OR "novel coronavirus disease" OR "novel coronavirus infected disease" OR "novel coronavirus infection pneumonia" OR "novel coronavirus infected pneumonia" OR "new coronavirus disease" OR "new coronavirus infected disease" OR "new coronavirus infection pneumonia" OR "new coronavirus infected pneumonia" OR "Wuhan coronavirus" OR "Wuhan seafood market pneumonia virus" OR "2019-novel coronavirus" OR "2019 new coronavirus" OR "2019-new coronavirus" OR "coronavirus disease-2019" OR SARSCoV2 OR SARSCoV2) Filters: English, Polish</p>	409
Embase (28.07.2020 r.)	
<p>remdesivir.ti,ab. and ("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2" or COVID-19 or "COVID 19" or COVID19 or SARS-CoV-2 or "SARS CoV 2" or "SARS-CoV 2" or "SARSCoV 2" or "SARS CoV-2" or "SARS CoV2" or SARS-CoV2 or SARSCoV-2 or SARS2 or "SARS 2" or SARS-2 or 2019-nCoV or "2019 nCoV" or "nCoV 2019" or "nCoV-2019" or 2019nCoV or "2019 novel coronavirus" or "coronavirus disease 2019" or "coronavirus disease-19" or "novel coronavirus pneumonia" or "novel coronavirus disease" or "novel coronavirus infected pneumonia" or "Wuhan coronavirus" or "Wuhan seafood market pneumonia virus" or "2019-novel coronavirus" or "2019 new coronavirus" or "2019-new coronavirus" or "coronavirus disease-2019" or SARSCoV2).ti.</p>	694

Piśmiennictwo

-
- ¹ Olender S. et al. Remdesivir for Severe COVID-19 versus a Cohort Receiving Standard of Care. *Clinical Infectious Diseases*, ciaa1041, <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1041>, Published: 24 July 2020
 - ² Piscoya A. et al. Efficacy and harms of remdesivir for the treatment of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. posted May 27, 2020, doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.26.20109595>
 - ³ Alexander P.E. et al. Remdesivir use in patients with coronavirus COVID-19 disease: a systematic review and meta-analysis of the Chinese Lancet trial with the NIH trial/ posted May 26, 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.23.20110932>
 - ⁴ Zhu Y. et al. Efficacy and Safety of Remdesivir for COVID-19 Treatment: An Analysis of Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trials. posted June 29 medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.22.20136531>
 - ⁵ Beigel H, Tomashek K, Dodd I. et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Preliminary Report, <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2007764>
 - ⁶ Wang Y, Zhang D, Du G. et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31022-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31022-9)
 - ⁷ Goldman J, Lye D, Hui D. et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19, <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2015301>
 - ⁸ Grein J, Ohmagari N, Shin D. et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19, <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2007016>
 - ⁹ Rivera DR, Peters S, Panagiotou OA, et al. Utilization of patients with cancer: A COVID-19 and Cancer Consortium (CCC19) cohort study [published online ahead of print, 2020 Jul 22]. *Cancer Discov.* 2020;CD-20-0941. doi:10.1158/2159-8290.CD-20-0941