



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Wydział Świadczeń Opieki Zdrowotnej

Przegląd doniesień naukowych dla remdesiwiru w COVID-19

Opracowanie analityczne AOTMiT

Wersja 1.2

Data ukończenia: 5.10.2021 r.

HISTORIA ZMIAN DOKUMENTU	
WERSJA 1.0 (28.08.2020)	-
WERSJA 1.1 (20.11.2020)	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Dokument został uzupełniony o analizę następujących badań: <ul style="list-style-type: none"> • 5 badań pierwotnych: <ul style="list-style-type: none"> ○ Beigel 2020b (ACTT-1) – raport z finalnymi wynikami badania, ○ Pan 2020 (SOLIDARITY), ○ Spinner 2020, ○ Olender 2020, ○ Flisiak 2020; • 2 badania wtórne: Wilt 2020, Elsawah 2020; ❖ Dokument został uzupełniony o diagram opisujący proces selekcji doniesień, zgodnie z zaleceniami PRISMA oraz o tabelaryczne zestawienie badań włączonych i wykluczonych wraz z przyczyną wykluczenia.
WERSJA 1.2 (5.10.2021)	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Dokument został uzupełniony o analizę 3 badań z randomizacją: <ul style="list-style-type: none"> ○ DisCoVeRy (Ader 2021), ○ NOR-Solidarity (Barratt-Due 2021), ○ Mahajan 2021. ❖ Uwzględniono opublikowane w recenzowanym czasopiśmie wyniki badania SOLIDARITY (NEJM, 2.12.2020 r.); wcześniej dostępne w formie <i>pre-print</i>.

KLUCZOWE INFORMACJE

- Do analizy włączono wyniki **8 RCTs**¹:
 - 2 RCTs: **Wang 2020**, **Goldman 2020** – uwzględnione w wersji 1.0 Przeglądu,
 - 3 RCTs: **SOLIDARITY (Pan 2020)**, **ACTT-1 (Beigel 2020)**, **Spinner 2020** – uwzględnione w wersji 1.1 Przeglądu,
 - 3 RCTs: **DisCoVeRy (Ader 2021)**, **NOR-Solidarity (Barratt-Due 2021)**, **Mahajan 2021** – zidentyfikowane w ramach aktualizacji Przeglądu (wersja 1.2, 5.10.2021 r.).
- **Wyniki** dużej (>800 pacjentów), wieloośrodkowej próby klinicznej DisCoVeRy (Ader 2021), w której oceniano efektywność kliniczną remdesiwiru w porównaniu do opieki standardowej w populacji hospitalizowanych pacjentów z umiarkowaną (~60%) lub ciężką (~40%) postacią COVID-19 nie potwierdziły korzyści ze stosowania remdesiwiru w zakresie śmiertelności, poprawy stanu klinicznego ani długości hospitalizacji. Analiza w podgrupach ze względu na czas trwania objawów nie potwierdziła istotnego wpływu terapii remdesiwirem na poprawę stanu klinicznego również w subpopulacji pacjentów, u których objawy trwały ≤7 dni.
- **Wyniki badania DisCoVeRy są rozbieżne z wynikami badania ACTT-1 (Beigel 2020b)**, w którym wykazano znamienne korzyści z leczenia remdesiwirem, w porównaniu do placebo, w zakresie: skrócenia czasu do wyzdrowienia u hospitalizowanych pacjentów z COVID-19, poprawy klinicznej ocenianej w 15. dniu obserwacji, jak również redukcji ryzyka zgonu po 15 dniach. Należy jednak zauważyć, że w 29. dniu obserwacji różnice w redukcji ryzyka zgonu między ramionami były nieistotne statystycznie (znamiennej różnicę zaobserwowano jedynie w populacji odpowiadającej kategorii 5 wg 7-punktowej skali porządkowej – pacjenci hospitalizowani, wymagający suplementacji tlenem). **Badanie ACTT-1 pozwoliło zatem na wyłonienie subpopulacji (hospitalizowani pacjenci, wymagający wentylacji tlenem), która odniosła największe korzyści z terapii remdesiwirem, w zakresie poprawy klinicznej (wyzdrowienie, mediana czasu do wyzdrowienia, stan kliniczny) oraz redukcji ryzyka zgonu zarówno po 15, jak i 29 dniach obserwacji. Analogiczna subpopulacja w badaniu DisCoVeRy (chorzy o umiarkowanym nasileniu choroby) nie odniosła korzyści z leczenia w żadnym z analizowanych punktów końcowych.** Należy podkreślić, że w obu badaniach mediana czasu trwania objawów do randomizacji w populacji badanej wynosiła 9 dni.
- **Wyniki badania DisCoVeRy potwierdzają wyniki badania SOLIDARITY (Pan 2020), wskazując na brak skuteczności remdesiwiru w zakresie wpływu na śmiertelność u pacjentów z COVID-19.** W badaniu SOLIDARITY nie wykazano skuteczności remdesiwiru w porównaniu do opieki standardowej w redukcji 28-dniowej śmiertelności wewnątrzszpitalnej, hospitalizacji oraz konieczności rozpoczęcia wentylacji. Wyniki badania należy analizować przy uwzględnieniu licznych ograniczeń, tj.: analiza śródtterminowa, przeważający udział ośrodków z Azji, Afryki i Ameryki Południowej (78% – populacja inna niż europejska), brak informacji, jakie terapie wchodziły w skład opieki standardowej, brak analizy wyników leczenia w zależności od czasu pomiędzy początkiem objawów a rozpoczęciem terapii.
- Skuteczności remdesiwiru nie potwierdziły również wyniki badania NOR-Solidarity (Barrat-Due 2021), zaprojektowanego jako *add-on* badania SOLIDARITY. Nie wykazano wpływu ocenianej terapii na śmiertelność w porównaniu do opieki standardowej, w populacji hospitalizowanych pacjentów z COVID-19. Nie wykazano również znamienych różnic w zakresie przyjęcia na OIT, stosowania wentylacji mechanicznej ani czasu do wdrożenia inwazyjnej wentylacji mechanicznej. Analiza wyników badania powinna przebiegać z uwzględnieniem jego licznych ograniczeń.

¹ Badania o niższym poziomie wiarygodności, spełniające kryteria włączenia do wcześniejszych wersji przeglądu, nie były przedmiotem analizy w wersji 1.2 przeglądu

- Wyniki podwójnie zaślepionego badania z randomizacją Wang 2020 wskazują na brak dodatkowych korzyści zdrowotnych ze stosowania RDV (badanie przedwcześnie zakończone – nie zrekrutowano wymaganej protokołem liczby pacjentów w celu wykazania znamiennych różnic pomiędzy ramionami badania).
- W badaniach nie wykazano wpływu długości terapii na uzyskiwane wyniki leczenia – brak różnicy w skuteczności 5- i 10-dniowego cyklu leczenia RDV (Goldman 2020). Również w badaniu Spinner 2020 nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do śmiertelności w żadnej z grup leczonych RDV względem opieki standardowej. Odnotowano natomiast poprawę stanu klinicznego pacjentów leczonych w cyklu 5 dniowym w porównaniu do grupy kontrolnej. Nie wykazano istotnych różnic pomiędzy 10-dniowym cyklem remdesiwiru a leczeniem standardowym. W obu badaniach zastosowanie krótszego cyklu leczenia RDV wiązało się z korzystniejszym profilem bezpieczeństwa terapii.
- Wyniki niewielkiej (łącznie 70 pacjentów) i obarczonej licznymi ograniczeniami próby klinicznej z randomizacją Mahajan 2021, w ramach której oceniano efektywność kliniczną 5-dniowego schematu leczenia remdesiwiru w porównaniu do placebo, nie wykazały wpływu terapii na poprawę stanu klinicznego hospitalizowanych pacjentów z łagodnym do umiarkowanego nasileniem choroby.
- **Mając na względzie niespójność wyników włączonych do analizy RCTs (łącznie 8 badań), jednoznaczne wnioskowanie o istotnych korzyściach ze stosowania remdesiwiru jest utrudnione. Większość RCTs nie potwierdza korzyści ze stosowania remdesiwiru u hospitalizowanych pacjentów z COVID-19. Na skuteczność RDV wpływa czas rozpoczęcia leczenia. Należy podkreślić, że w większości badań mediana czasu od wystąpienia objawów wynosiła ≥ 7 dni (DisCoVeRy, ACTT-1, NOR-Solidarity, Wang 2020, Spinner 2020, Goldman 2020) lub w publikacjach nie prezentowano powyższych informacji (SOLIDARITY).**

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 przegląd systematyczny baz informacji medycznej – PubMed oraz EMBASE (przeszukanie baz na rzecz wersji 1.2 Przeglądu – 22.09.2021 r.). W celu odnalezienia doniesień jeszcze nieopublikowanych w ww. bazach, przeprowadzono również przegląd bazy publikacji typu *pre-print* – www.medrxiv.org, zawężając wyszukiwanie do okresu 03.11.2020 – 22.09.2021 r. W analizie wykorzystano również zasoby bazy COVID-19 (www.covid19.aotm.gov.pl). W aneksie dokumentu zamieszczono strategię wyszukiwania wykorzystywaną na rzecz przeglądu.

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	<i>wersja 1.0, 1.1</i> <ul style="list-style-type: none">• Badania eksperymentalne z grupą kontrolną lub badania eksperymentalne jednoramienne;• Badania obserwacyjne z grupą kontrolną: prospective lub retrospective (badania retrospective 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. <i>wersja 1.2</i> <ul style="list-style-type: none">• Badania eksperymentalne z grupą kontrolną i randomizacją (RCTs)

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 naukowych²

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 niewielkimi (≤ 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

² 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 ramach przeprowadzonego przeglądu aktualizacyjnego (wersja 1.2) zidentyfikowano 3 badania z randomizacją (RCTs):

- DisCoVeRy (Ader 2021),
- NOR-Solidarity (Barratt-Due 2021),
- Mahajan 2021.

Na rzecz wcześniejszych wersji przeglądu (wersja 1.0 i 1.1) kwalifikowano zarówno badania z randomizacją, badania obserwacyjne, jak również badania wtórne – przeglądy systematyczne. Do analizy włączono:

- 5 RCTs – Wang 2020, Beigel 2020b, Goldman 2020, Spinner 2020, SOLIDARITY (Pan 2020)³;
- 4 badania obserwacyjne – Rivera 2020, Grein 2020, Flisiak 2020, Olender 2020
- 5 przeglądów systematycznych.

Z uwagi na kryteria włączenia do niniejszej wersji Przeglądu (1.2), obejmujące wyłącznie badania z randomizacją, w ramach dokumentu głównego przeprowadzono analizę wyników RCTs, natomiast wyniki pozostałych badań (obserwacyjnych i wtórnych) zamieszczono w Aneksie 2.

3.1. Badanie pierwotne

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

Tabela 4. Zestawienie włączonych 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 ¹ - ANEKS 2	RDV	–	Zgon, poprawa/pogorszenie w zakresie wydolności oddechowej, wypis ze szpitala, ciężkie zdarzenia niepożądane, przerwanie leczenia RDV.	F
Przegląd doniesień – wersja 1.0					
1.	Beigel 2020a ² – <i>preliminary report</i>	RDV	Placebo	Zgon, wyzdrowienie, czas do wyzdrowienia, czas hospitalizacji, wypis ze szpitala, zmiana stanu wg skali, zdarzenia niepożądane	B
2.	Wang 2020 ³	RDV	Placebo	Zgon, poprawa kliniczna, czas do poprawy klinicznej, wypis ze szpitala, zdarzenia niepożądane	C
3.	Goldman 2020 ⁴	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
5.	Rivera 2020 ⁵ - ANEKS 2	RDV	Brak leczenia RDV (kontrola pozytywna*, kontrola negatywna)	Śmiertelność 30-dniowa z dowolnej przyczyny	F
Przegląd doniesień – wersja 1.1					
1.	Beigel 2020b ⁶ – <i>final report</i>	RDV	Placebo	Zgon, wyzdrowienie, czas do wyzdrowienia, czas hospitalizacji, wypis ze szpitala, zmiana stanu wg skali, zdarzenia niepożądane	B
7.	Spinner 2020 ⁷	RDV	SoC	Stan kliniczny wg. skali, poprawa kliniczna, zgon, zdarzenia niepożądane	C

³ W wersji Przeglądu 1.2 uwzględniono opublikowane w recenzowanym czasopiśmie wyniki badania SOLIDARITY (NEJM, 2.12.2020 r.); wcześniej dostępne w formie *pre-print*

Lp.	Badanie	Ramię badane	Ramię kontrolne	Rodzaje analizowanych punktów końcowych	Poziom wiarygodności
4.	SOLIDARITY (Pan 2020) ⁸	RDV	SoC	28-dniowa śmiertelność wewnątrzszpitalna, konieczność rozpoczęcia wentylacji mechanicznej, hospitalizacje	C
6.	Olender 2020 ⁹ - ANEKS 2	RDV	SoC	Poprawa kliniczna, zgon, poprawa o ≥ 2 pkt lub wypis, poprawa o ≥ 1 pkt	E
7.	Flisiak 2020 ¹⁰ - ANEKS 2	RDV	LPV / RTV	Poprawa kliniczna w 7., 14., 21. i 28. dniu hospitalizacji, zgon, brak poprawy klinicznej po 28 dniach hospitalizacji, czas hospitalizacji, konieczność tlenoterapii, czas tlenoterapii, konieczność wentylacji mechanicznej oraz dodatni wynik RT-PCR po 30 dniach od pierwszego wykrycia.	E
Przegląd doniesień – wersja 1.2					
1.	DisCoVeRy (Ader 2021) ¹¹	RDV	SoC	Stan kliniczny wg 7-punktowej skali porządkowej w 15. i 29. dniu, śmiertelność w 28. dniu, czas do poprawy klinicznej (o 2 kategorie wg 7-punktowej skali) LUB wypis ze szpitala, poprawa kliniczna wg skali NEWS-2, poprawa do kategorii ≤ 2 wg NEWS-2 LUB wypis ze szpitala, czas do wypisu ze szpitala, wdrożenie wentylacji mechanicznej LUB ECMO LUB zgon, dni wolne od tlenoterapii, dni wolne od wentylacji, działania niepożądane	C
2.	NOR-Solidarity (Barratt-Due 2021) ¹²	RDV	SoC	Zgon podczas hospitalizacji, zgon ogółem, przyjęcie na OIT w trakcie hospitalizacji, konieczność zastosowania mechanicznej wentylacji podczas hospitalizacji, czas trwania inwazyjnej wentylacji mechanicznej, czas trwania objawów, poziom wiremii, stopień niewydolności oddechowej, bezpieczeństwo	E
3.	Mahajan 2021 ¹³	RDV	SoC	Status kliniczny w 6-punktowej skali porządkowej, mediana czasu trwania wentylacji nieinwazyjnej lub HFNO, bezpieczeństwo	E

HFNO – wysokoprzepływowa tlenoterapia donosowa; RDV – remdesiwir; LPV / RTV – lopinawir / rytonawir; SoC – standardowa opieka

*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 / opieka standardowa

Badanie DisCoVeRy (Ader 2021)

W wieloośrodkowym, adaptacyjnym, niezaślepionym badaniu z randomizacją, fazy 3 oceniano skuteczność i profil bezpieczeństwa terapii remdesiwirem w skojarzeniu z opieką standardową w porównaniu do opieki standardowej. Populację badania stanowili dorośli, hospitalizowani pacjenci (N=832) z umiarkowaną (~60%) lub ciężką (~40%) postacią COVID-19

Ramię remdesiwiru obejmowało 429 badanych, ramię kontrolne – 428 osób. Włączano pacjentów niezależnie od czasu trwania choroby, spełniających co najmniej jeden z warunków:

- obecność szmerów i trzasków (*evidence of rales or crackles on examination*) w badaniu przedmiotowym oraz $SpO_2 \leq 94\%$ przy oddychaniu powietrzem atmosferycznym,
- konieczność suplementacji tlenem, stosowania tlenoterapii o wysokim przepływie, wentylacji nieinwazyjnej lub wentylacji mechanicznej.

Przeprowadzono randomizację ze stratyfikacją ze względu na wyjściową ciężkość choroby. Mediana czasu od wystąpienia objawów do randomizacji w obu ramionach badania wynosiła 9 dni (n=546: objawy >7 dni, n=264 objawy ≤7 dni).

Remdesiwir podawano w postaci infuzji dożylniej w następujących schemacie: w dniu 1. – 200 mg; kolejne 9 dni – 100 mg (łącznie przez 10 dni). Dopuszczalne było przerwanie terapii po 5 dniach, w przypadku wypisu pacjenta ze szpitala. Zgodnie z protokołem badania, w ramach terapii standardowej mogły być stosowane leki inne niż przeciwwirusowe tj. leki immunomodulujące (np. inhibitory IL-6), czy antybiotyki. Ze względu na adaptacyjną formę badania, możliwe były zmiany terapii stosowanych w ramach SoC – od października 2020 r. terapię standardową rozszerzono o antykoagulanty oraz glikokortykosteroidy (sugerowany schemat leczenia: 6 mg/dobę przez 10 dni lub do wypisu ze szpitala; możliwość zwiększenia dawki u pacjentów w stanie krytycznym).

Analiza charakterystyki wyjściowej wskazuje na równomierne rozłożenie pacjentów pomiędzy ramionami badania, zarówno dla czasu od wystąpienia objawów, jak i leczenia zastosowanego w ramach SoC.

Jako pierwszorzędkowy punkt końcowy oceniano stan kliniczny, wg 7-punktowej skali porządkowej (1 – brak hospitalizacji, 7 – zgon) w 15. dniu. Ponadto oceniano: stan kliniczny i zmianę względem stanu wyjściowego w 3., 5., 8., 11. i 29. dniu, czas do poprawy o 2 kategorie (wg 7-punktowej skali) lub wypis ze szpitala, zmianę względem wyjściowej oceny wg skali NEWS-2 w 3., 5., 8., 11. i 29. dniu, czas do poprawy w skali NEWS-2 (uzyskanie kategorii 2) lub wypisu ze szpitala, czas do wdrożenia wentylacji mechanicznej, ECMO lub zgonu, dni wolne od podania tlenu, dni wolne od wentylacji oraz śmiertelność w 28. dniu. Oceniano również profil bezpieczeństwa terapii remdesiwirem. Jako badawczy punkt końcowy oceniano wykrywalność wirusa SARS-CoV-2 w próbce pobranej w nosogardła w 6 punktach czasowych.

Podsumowanie wyników przedstawiono poniżej:

- **pierwszorzędkowy punkt końcowy – stan kliniczny, wg 7-punktowej skali porządkowej** – brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami zarówno w populacji ogólnej jak również w analizowanych podgrupach ze względu na wiek, płeć, czas trwania objawów (≤7 dni; 8-14 dni; >14 dni), stopień zaawansowania choroby;
- **śmiertelność w 28. dniu** – brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami zarówno dla populacji ogólnej jak również w analizowanych podgrupach ze względu na stopień zaawansowania choroby (umiarkowany, ciężki);
- **dni wolne od tlenoterapii** – brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami zarówno w populacji ogólnej jak również w analizowanych podgrupach ze względu na stopień zaawansowania choroby (umiarkowany, ciężki);

- **dni wolne od wentylacji** – brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami zarówno w populacji ogólnej jak również w analizowanych podgrupach ze względu na stopień zaawansowania choroby (umiarkowany, ciężki);
- **czas hospitalizacji** – brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami zarówno w populacji ogólnej jak również w analizowanych podgrupach ze względu na stopień zaawansowania choroby (umiarkowany, ciężki);
- **wdrożenie wentylacji mechanicznej LUB ECMO LUB zgon** (złożony punkt końcowy):
 - populacja ogólna – 18% vs 25%; HR=0,66 (95%CI: 0,47; 0,91); p=0,01 (RR=0,70; 95% CI: 0,52; 0,94; NNT=13) – istotne statystycznie różnice na korzyść remdesiwiru;
 - analiza w podgrupach ze względu na stopień zaawansowania choroby:
 - umiarkowany – brak istotnych statystycznie różnic;
 - ciężki – RR=0,58 (95% CI: 0,39; 0,85); NNT=5 – istotne statystycznie różnice na korzyść remdesiwiru.
- **Obecność wirusa w próbce pobranej z dróg oddechowych** – brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami zarówno w populacji ogólnej jak również w analizowanych podgrupach ze względu na stopień zaawansowania choroby (umiarkowany, ciężki) oraz czas trwania objawów (≤ 7 dni; 8-14 dni; > 14 dni)

Autorzy badania wskazują na brak korzyści ze stosowania terapii remdesiwirem u hospitalizowanych pacjentów, u których objawy trwały > 7 dni i wymagających podania tlenu. **Analiza w podgrupach ze względu na czas trwania objawów nie potwierdziła skuteczności remdesiwiru również w subpopulacji pacjentów, którzy potencjalnie mogli odnieść korzyść z leczenia remdesiwirem** (lek podany w okresie replikacji wirusa, czyli przed upływem 7 dni od wystąpienia objawów).

Analiza częstości występowania zdarzeń niepożądanych 3. lub 4. stopnia oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych wskazuje na zbliżony profil bezpieczeństwa porównywanych terapii.

Analiza wyników badania DisCoVeRy powinna przebiegać z uwzględnieniem jego ograniczeń, które obejmują przede wszystkim:

- brak możliwości analizy skuteczności remdesiwiru podanego ≤ 7 dni od wystąpienia objawów w zakresie redukcji ryzyka zgonu, redukcji ryzyka wdrożenia wentylacji mechanicznej, ECMO lub zgonu (złożony punkt końcowy);
- brak wpływu remdesiwiru na kinetykę wirusa SARS-CoV-2, może wynikać z rzeczywistego braku efektu ale może również wskazywać na zbyt późne podanie leku (mediana 9 dni po wystąpieniu objawów). Skuteczność przeciwwirusowa zależy od wczesnego podania, przed osiągnięciem *the peak viral load*. Należy jednak podkreślić, że wyniki w subpopulacji otrzymującej remdesiwir poniżej 7 dnia ciągle nie potwierdzają skuteczności leczenia;
- braki danych (np. brak dostępnych wyników w zakresie wirerii w jakimkolwiek punkcie czasowym dla 18% pacjentów), które potencjalnie mogły mieć wpływ na uzyskane wyniki,
- brak informacji jaki czas upłynął od randomizacji do podania remdesiwiru;
- brak zaślepienia, zarówno uczestników jak i badacza (subiektywizm w ocenie niektórych punktów końcowych),
- możliwe rozbieżności w zakresie opieki standardowej pomiędzy ośrodkami (m.in. w podejmowaniu decyzji o włączeniu glikokortykosteroidów lub wdrożeniu wentylacji mechanicznej), zmiany w protokole w trakcie trwania badania (np. w zakresie stosowanej opieki standardowej).

Opis metodyki i wyników badania DisCoVeRy zawiera Tabela 9.

Badanie ACTT-1 (Beigel 2020b)

Badanie Beigel 2020b – *Adaptive COVID-19 Treatment Trial* (ACTT-1) – stanowi randomizowaną, podwójnie zaślepioną 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. Okres leczenia remdesiwirem i placebo wynosił 10 dni (RDV: w 1. dniu 200 mg i.v., w 2–10. dniu 100 mg i.v. lub do czasu wypisu ze szpitala lub śmierci). Mediana czasu od wystąpienia objawów do randomizacji wyniosła 9 dni (IQR: 6–12).

Do ramienia badanego włączono 541 pacjentów, do grupy kontrolnej 521 pacjentów, jednak analizę w zakresie bezpieczeństwa leczenia przeprowadzono odpowiednio dla 532 i 516 pacjentów (mITT), ponieważ 14 pacjentów nie rozpoczęło leczenia (nie otrzymało ani jednej dawki leku/placebo). W momencie włączenia do badania nie zebrano danych dotyczących wyniku w skali porządkowej dla 11 pacjentów (1,0%), jednak wszyscy przegrali udział w badaniu przed rozpoczęciem leczenia. Dla trzech pacjentów brakowało również danych dotyczących początku objawów, dla 11 – danych dotyczących chorób współistniejących, a dla trzech były one niekompletne. Do badania zakwalifikowano w większości chorych z ciężkim przebiegiem COVID-19 (ponad 80% pacjentów), definiowanym jako spełnienie ≥ 1 kryterium: $SpO_2 \leq 94\%$ 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) – 13% pacjentów,
- stopień 5 (chory hospitalizowany, wymagający tlenoterapii) – 41% pacjentów,
- stopień 6 (chory hospitalizowany, wymagający wysokoprzepływowej tlenoterapii donosowej lub nieinwazyjnej wentylacji mechanicznej) – 18,2% pacjentów,
- stopień 7 (chory hospitalizowany, wymagający inwazyjnej wentylacji mechanicznej płuc lub ECMO) – 26,8% 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 89,8% vs 90,4% oraz 10,2% vs 9,6%), 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 (24,2% vs 29,6%). W związku z powyższym, w grupie placebo było więcej pacjentów o niekorzystnym rokowaniu, u których prawdopodobieństwo osiągnięcia poprawy klinicznej było niższe (23 chorych więcej w porównaniu do ramienia remdesiwiru).

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.

Opublikowane finalne wyniki badania wskazują na istotną statystycznie przewagę cyklu leczenia remdesiwirem nad placebo w zakresie:

- wyzdrowienia po 28 dniach obserwacji (RR=1,10, 95% CI: 1,01; 1,19);
- czasu do wyzdrowienia po 28 dniach obserwacji – różnica 5 dni (mediana 10 vs 15 dni, RR=1,29, 95% CI: 1,12; 1,49);
- poprawy stanu klinicznego wg 8-stopniowej skali porządkowej po 15 (± 2) dniach obserwacji: OR=1,5 (95% CI 1,2; 1,9),
- zgonu po 15 dniach obserwacji: HR=0,55 (95% CI 0,36; 0,83),
- ciężkiego zdarzenia niepożądanego po 28 dniach obserwacji: RR=0,78 (95% CI 0,64; 0,98);
- ciężkiej niewydolności oddechowej po 28 dniach obserwacji: RR=0,55 (95% CI 0,41; 0,80).

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, Recovery Rate Ratio 1,45, 95% CI: 1,18; 1,79);
- poprawa stanu klinicznego wg 8-stopniowej skali porządkowej po 15 (\pm 2) dniach obserwacji: OR=1,6 (95% CI 1,2; 2,3);
- wykazanie różnic istotnych statystycznie w zakresie ryzyka zgonu w ciągu 15 dni obserwacji (HR=0,28 (95% CI: 0,12; 0,66), NNT=14 (9; 37)) i 29 dni obserwacji (HR=0,30 (95% CI: 0,14; 0,64); NNT=12 (8; 30)).

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-stopniowej skali 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 znamienych 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, gdzie stosowanie remdesiwiru skróciło medianę czasu do wyzdrowienia o 7 dni (11 dni (95% CI: 10; 14) vs 18 dni (95% CI: 15; 20), Recovery Rate Ratio 1,31, 95% CI: 1,12; 1,52).

Analiza częstości występowania zdarzeń niepożądanych wskazuje na akceptowalny profil bezpieczeństwa remdesiwiru. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w obu grupach była zbliżona, natomiast w zakresie ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE) odnotowano redukcję na korzyść ramienia RDV: remdesiwir 131/532 (24,6%), placebo 163/516 (31,6%), RR=0,78 (95% CI: 0,64; 0,98).

Finalne wyniki badania są zgodne z wcześniej opublikowanymi wynikami wstępnymi (ang. *preliminary report*). Potwierdzono przewagę 10-dniowego cyklu leczenia remdesiwirem nad placebo w skróceniu czasu do wyzdrowienia u hospitalizowanych pacjentów z COVID-19 (w populacji ogólnej skrócenie mediany czasu hospitalizacji o 5 dni). Wykazano również istotną statystycznie poprawę stanu klinicznego wg 8-stopniowej skali w ciągu 15 dni w grupie pacjentów leczonych RDV w porównaniu do placebo. Dodatkowe drugorzędowe punkty końcowe potwierdzające te wyniki obejmują skrócenie czasu do poprawy oceny o 1 i 2 stopnie w skali porządkowej, krótszy czas do wypisu lub trwały wynik skali NEWS wynoszący 2 lub mniej oraz skrócenie mediany czasu początkowej hospitalizacji. Autorzy wskazują, że wyniki badania pozwalają wnioskować, iż leczenie remdesiwirem może zapobiec progresji choroby. Leczenie remdesiwirem może nie tylko zmniejszyć obciążenie chorobą, ale może również ograniczyć wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej podczas pandemii, dzięki skróceniu czasu tlenoterapii oraz niezbędnej wentylacji mechanicznej u pacjentów stosujących remdesiwir.

Główne ograniczenia badania obniżające wiarygodność wyników:

- **Modyfikacja protokołu badania w toku trwania próby klinicznej w zakresie definicji pierwszorzędowego punktu końcowego** – pierwotnie, za pierwszorzędowy punkt końcowy przyjęto różnicę w stanie klinicznym w oparciu o 8-stopniową skalę porządkową, wśród pacjentów przyjmujących RDV w porównaniu z PLC w dniu 15; następnie zmieniono go 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;

Modyfikacja kryteriów włączenia do badania – początkowo włączano jedynie osoby z pozytywnym wynikiem RT-PCR wykonanym w ciągu <72h przed randomizacją. Podczas trwania badania rozszerzono kryterium o RT-PCR wykonane w ciągu \geq 72h;

- **Metoda randomizacyjna i charakterystyka wyjściowa pacjentów:**

- stratyfikacja z uwzględnieniem ciężkiego i łagodnego/umiarkowanego stopnia nasilenia choroby, natomiast 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 (24,2% vs 29,6%); analiza w podgrupach nie pozwala na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków w zakresie skuteczności RDV w zależności od stanu pacjenta;
- **W czasie badania dopuszczone było stosowanie terapii wspomagającej (eksperymentalnej lub off-label)** zgodnie z polityką szpitala lub przyjętymi wytycznymi. Jednak, jeśli ośrodek nie posiadał takich protokołów, stosowanie terapii uznawanych za eksperymentalne od 1 do 29 dnia badania było niedozwolone, ale terapia taka mogła być stosowana przed włączeniem do badania. W badaniu nie podano jaki odsetek pacjentów w grupie interwencji otrzymywał tego typu terapie, ani też jaki był ich potencjalny wpływ na wyniki badania.

Opis metodyki i wyników badania ACTT-1 zawiera Tabela 12.

Badanie SOLIDARITY (Pan 2020)

Badanie SOLIDARITY stanowi randomizowaną, otwartą, wieloośrodkową próbę kliniczną zainicjowaną przez Światową Organizację Zdrowia, w ramach której, oprócz skuteczności remdesiwiru, oceniano skuteczność innych technologii – hydroksychlorochiny, interferonu- β -1a oraz lopinawiru/rytonawiru, w porównaniu do opieki standardowej. Do badania włączano hospitalizowanych, dorosłych pacjentów ze zdiagnozowanym COVID-19. Badanie stanowi największą przeprowadzoną dotychczas próbę kliniczną dla remdesiwiru.

Do ramienia otrzymującego remdesiwir, zakwalifikowano 2 743 pacjentów, do ramienia kontrolnego, otrzymującego opiekę standardową – 2 708 pacjentów (analiza ITT). Remdesiwir stosowano według następującego schematu: 200 mg i.v. 1. dnia i 100 mg 2-10 dnia. Jako pierwszorzędowy punkt końcowy oceniano 28-dniową śmiertelność wewnątrzzpitalną. Drugorzędowe punkty końcowe zdefiniowano jako konieczność rozpoczęcia wentylacji mechanicznej oraz czas trwania hospitalizacji.

W badaniu nie wykazano istotnych statystycznie korzyści w ramieniu remdesiwiru względem ramienia kontrolnego w zakresie analizowanych punktów końcowych, tj. 28-dniowej śmiertelności wewnątrzzpitalnej (10,9% vs 11,2%; RR=0,95 (0,81; 1,11)), konieczności rozpoczęcia wentylacji (11,9% vs 11,5%; RR=0,99 (0,98; 1,02) oraz odsetka pacjentów hospitalizowanych w 21. dniu (9% vs 8%). Analiza w podgrupach również nie wykazała istotnych statystycznie różnic.

Interpretacja wyników powinna przebiegać z uwzględnieniem licznych ograniczeń badania:

- analiza śródterminowa,
- przeważający udział ośrodków z Azji, Afryki i Ameryki Południowej (78% – populacja inna niż europejska);
- brak informacji, jakie terapie wchodziły w skład opieki standardowej; należy wziąć pod uwagę znaczne rozbieżności, które mogą występować w opiece standardowej pomiędzy krajami;
- brak analizy wyników leczenia w zależności od czasu pomiędzy początkiem objawów a rozpoczęciem terapii;
- brak zaślepienia;
- brak określenia kryteriów wyłączenia z badania.

Opis metodyki i wyników badania SOLIDARITY zawiera Tabela 16.

Badanie NOR-SOLIDARITY (Barrat-Due 2021)

NOR-Solidarity stanowi wieloośrodkową, niezaślepioną próbę kliniczną z randomizacją, oceniającą skuteczność i bezpieczeństwo remdesiwiru oraz hydroksychlorochiny w porównaniu do opieki

standardowej u dorosłych, hospitalizowanych pacjentów z potwierdzonym zakażeniem SARS-CoV-2. Na potrzeby niniejszego przeglądu analizie poddano jedynie wyniki dla porównania remdesiwiru z placebo.

Do ramienia remdesiwiru włączono 43 pacjentów (42 badanych uwzględniono w analizie), natomiast 58 pacjentów do ramienia placebo (57 badanych uwzględniono w analizie). Remdesiwr podawano w dawce 200 mg/dobę i.v. pierwszego dnia, następnie – 100 mg/dobę przez kolejnych 9 dni. Pierwszorzędowy punkt końcowy badania stanowiła śmiertelność wewnątrzszpitalna ogółem. Ponieważ badanie NOR-SOLIDARITY zostało zaprojektowane jako *add-on* badania SOLIDARITY WHO, część wyników została opublikowana w ramach publikacji Pan 2021.

Analiza wyników wykazała brak istotnych statystycznie różnic w śmiertelności wewnątrzszpitalnej pomiędzy ramionami badania. Podobnie, w przypadku śmiertelności ogółem, nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami, zarówno dla 28., jak i 60. dnia. Nie wykazano również znamiennych różnic w zakresie przyjęcia na OIT, stosowania wentylacji mechanicznej ani w zakresie czasu do wdrożenia inwazyjnej wentylacji mechanicznej. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane była zbliżony w obydwu ramionach badania.

Należy wskazać na liczne ograniczenia badania:

- mała wielkość próby;
- w trakcie trwania badania zmieniono schemat opieki standardowej na skutek publikacji wyników badania RECOVERY oraz aktualizacji wytycznych WHO;
- brak szczegółowych danych dotyczących liczby zdarzeń dla większości punktów końcowych;
- różnice w charakterystykach wyjściowych pacjentów pomiędzy ramionami badania (m.in. w częstości występowania chorób współistniejących);
- mediana czasu hospitalizacji wynosząca 5 do 6 dni – większość pacjentów nie otrzymała pełnego cyklu leczenia remdesiwirem.

Opis metodyki i wyników badania NOR-SOLIDARITY zawiera Tabela 10.

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, hipoksemią⁴. 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 wspomaganiem oddychania w postaci tlenoterapii (odpowiednio 82 i 83% w grupie RDV i placebo). Do kategorii 4 (hospitalizacja z koniecznością dostarczania 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

⁴ 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 ≤ 300 mm Hg.

ryzyka zgonu w ciągu 28 dni (14% vs 13%), czasu do uzyskania poprawy klinicznej⁵ (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 rozpoczęto ≤ 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 Wuhan). Zgodnie z protokołem planowano włączenie do badania 453 chorych (302 do grupy remdesiwiru i 151 do grupy placebo), w celu wykazania znamiennych 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.

Opis metodyki i wyników badania Wang 2020 zawiera Tabela 13.

Badanie Mahajan 2021

Mahajan 2021 stanowi niezaślepioną, randomizowaną próbę kliniczną, w ramach której porównano skuteczność i bezpieczeństwo pięciodniowego cyklu remdesiwiru (N=34) do placebo (N=36). Do badania włączono pacjentów w wieku 18-60 lat z umiarkowanym lub ciężkim przebiegiem COVID-19, niewymagających wentylacji mechanicznej. Wyniki badania wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramionami badania w zakresie stanu klinicznego pacjentów wg 6-punktowej skali porządkowej. Profil bezpieczeństwa porównywanych terapii był zbliżony.

Do ograniczeń badania Mahajan 2021 należą:

- mała wielkość próby;
- badanie jednośrodkowe;

⁵ Poprawa kliniczna (zmniejszenie nasilenia choroby), oceniana w 6-stopniowej skali klinicznej (1 – wypis ze szpitala; 6 – zgon), 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.

- włączenie do badania populacji indyjskiej
- brak szczegółowych informacji odnośnie stosowanej opieki standardowej;
- brak zaślepienia.

Opis metodyki i wyników badania Mahajan 2021 zawiera Tabela 11.

3.1.1.2. Remdesiwir: 5 dni vs 10 dni

Badanie Goldman 2020

Badanie Goldman 2020 to randomizowana, wieloośrodkowa, 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 klinicznej⁶ (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%)⁷, jak również zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia (4% vs 10%).

⁶ Poprawa kliniczna definiowana jako zmiana o minimum 2 pkt w 7-stopniowej skali w 14. dniu obserwacji.

⁷ Najczęściej występującymi SAEs była ostra niewydolność oddechowa (9% vs 5%) oraz niewydolność oddechowa (odpowiednio 5% vs 2%).

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%).

Opis metodyki i wyników badania Goldman 2020 zawiera Tabela 14.

3.1.1.3. Remdesiwir: 5 dni vs 10 dni vs standardowa opieka

Badanie Spinner 2020

Badanie Spinner 2020 stanowi randomizowaną, wieloośrodkową, otwartą próbę kliniczną, porównującą skuteczność dwóch schematów leczenia remdesiwirem – 10 dni vs 5 dni oraz leczenia standardowego. Do badania zrandomizowano 584 pacjentów, z czego 197 – do ramienia 1, w którym RDV stosowano przez 10 dni, 199 pacjentów - do ramienia 2, w którym RDV stosowano przez 5 dni oraz 200 pacjentów do ramienia, w którym stosowano leczenie standardowe.

Jako pierwszorzędowy punkt końcowy oceniano stan kliniczny pacjentów w 11. dniu wg 7-stopniowej skali. Zaobserwowano istotne różnice na korzyść RDV stosowanego przez 5 dni względem leczenia standardowego (OR=1,65, 95%CI:1,09; 2,48). Porównanie RDV stosowanego przez 10 dni względem SoC nie wykazało istotnych statystycznie różnic.

Autorzy badania wskazują, że brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą pacjentów otrzymujących 10-dniową terapię RDV a grupą otrzymującą SoC mógł być związany z medianą czasu leczenia RDV w tej grupie, wynoszącą 6 dni.

Nie zaobserwowano istotnych różnic w odniesieniu do śmiertelności w żadnej z grup leczonych RDV względem opieki standardowej. Uznano, że żaden z odnotowanych zgonów nie był związany z leczeniem RDV.

Wśród najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych raportowano: nudności, hipokaliemię oraz ból głowy. Zdarzenia te występowały częściej u pacjentów otrzymujących remdesiwir w porównaniu do leczenia standardowego.

Ciężkie AE występowały rzadziej w grupach otrzymujących RDV w porównaniu do grupy kontrolnej (po 5% w RDV 5 dni i 10 dni vs 9% w kontroli).

Wśród ograniczeń badania, ze względu na jego wieloośrodkowy charakter (kraje Europy i Azji), należy podkreślić również możliwe różnice w standardach postępowania pomiędzy ośrodkami. Ponadto zwraca się uwagę na brak zaślepienia oraz zmiany w protokole badania (zmiana pierwszorzędowego punktu końcowego).

Opis metodyki i wyników badania Spinner 2020 zawiera Tabela 15.

3.1.2. Podsumowanie wyników badań z randomizacją

W Tabeli 6 przedstawiono opis metodyki RCTs włączonych do przeglądu oraz wyniki dla śmiertelności 28-dniowej. W Tabeli 7 zestawiono wyniki badań z randomizacją w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych. Dodatkowo przeprowadzono porównanie wyników RCTs w zakresie ryzyka zgonu wraz z oceną istotności wyniku oraz poziomu wiarygodności dowodów naukowych.

Tabela 6. Opis metodyki RCTs włączonych do przeglądu oraz wyniki dla śmiertelności 28-dniowej

	DISCOVERY (Ader 2021)	ACTT-1 (Beigel 2020b)	SOLIDARITY (Pan 2020)	NOR-Solidarity (Barrat-Due 2021)	Spinner 2020	Mahajan 2021	Goldman 2020	Wang 2020
N	857	1062	5451	101	584	82	397	237
Kraj-e	48 ośrodków w Europie (Francja, Belgia, Austria, Portugalia, Luxemburg)	USA, Dania, Wielka Brytania, Grecja, Niemcy, Korea, Meksyk, Hiszpania, Japonia, Singapur	405 ośrodków, 30 państw	Norwegia	105 szpitali w USA, Europie i Azji	Indie	55 szpitali (USA, Włochy, Hiszpania, Niemcy, Hong Kong, Singapur, Korea Południowa, Tajwan)	Chiny
Populacja	Hospitalizowani, Moderate: 60% Severe: 40%	Hospitalizowani, Mild-moderate: 15% Severe: 85% (kat. 4 - 13%, 5 - 40%, 6 - 18%, 7 - 25%)	Hospitalizowani, brak tlenu: 24%, Suplementacja tlenem: 67% Wentylacja: 8%	Hospitalizowani	Hospitalizowani; Moderate (kat. 4 – 12%, kat. 5 – 84%)	Hospitalizowani; Moderate / severe (bez wentylacji mechanicznej)	Potwierdzony SARS-CoV-2	Hospitalizowani, severe (kategoria 3 – 82% vs. 83%; Kategoria 4 – 18% vs. 12%)
Kryteria włączenia (kluczowe informacje)	<ul style="list-style-type: none"> • ≥18 lat, • hospitalizowani, • potwierdzony SARS-CoV-2 • Niezależenie od czasu trwania objawów, w przypadku spełniania co najmniej jednego z warunków: <ul style="list-style-type: none"> ✓ zmiany w badaniu przedmiotowym (<i>rales or crackles</i>) i SpO2 ≤94% przy samodzielnym oddychaniu LUB ✓ Konieczność stosowania tlenoterapii, tlenoterapii wysokoprzepływowej, wentylacji nieinwazyjnej lub wentylacji mechanicznej 	<ul style="list-style-type: none"> • ≥18 lat, • COVID-19 potwierdzony w RT-PCR • spełnienie jednego z kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> ✓ nacieki w badaniu obrazowym; ✓ saturacja ≤94% przy oddychaniu powietrzem atmosferycznym 	<ul style="list-style-type: none"> • ≥18 lat, • rozpoznanie COVID-19, hospitalizacja, • brak przewidywanego przeniesienia pacjenta w ciągu 72h, • brak przeciwwskazań do stosowania przypisanej terapii 	<ul style="list-style-type: none"> • ≥18 lat, • hospitalizowani • Potwierdzony SARS-CoV-2 (PCR) 	<ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z potwierdzonym COVID-19 (do 4 dni przed randomizacją), • postać umiarkowana, • wiek ≥18 lat lub ≥12 i <18 lat (przy wadze ≥40 kg), • hospitalizowani, • SpO2 >94% (<i>on room air</i>), • zmiany w płucach widoczne w RTG 	<ul style="list-style-type: none"> • > 40 lat, z umiarkowanym lub ciężkim nasileniem COVID-19 ale nie wymagający wentylacji mech., • hospitalizowani, • wiek 18 - 60 lat, • Potwierdzony SARS-CoV-2 w ciągu 4 dni przed włączeniem 	<ul style="list-style-type: none"> • ≥12 r.ż (zmiana w protokole z 18 r.ż.); • Potwierdzony SARS-CoV-2 (RT-PCR) w ciągu 4 dni przed randomizacją; • potwierdzone w RTG nacieki płucne; • SpO2 ≤94% podczas samodzielnego oddychania lub przy otrzymywaniu dodatkowego tlenu 	<ul style="list-style-type: none"> • kat. 3 - hospitalizacja z koniecznością tlenoterapii; • kat. 4 - hospitalizacja z koniecznością dostarczania znacznej ilości tlenu, bez inwazyjnego mechanicznej wentylacji
Interwencja / Czas leczenia	RDV 10 dni	RDV 10 dni	RDV	RDV 10 dni	RDV 5/10 dni	RDV 5 dni	RDV 5 dni	RDV 10 dni

	DISCOVERY (Ader 2021)	ACTT-1 (Beigel 2020b)	SOLIDARITY (Pan 2020)	NOR-Solidarity (Barrat-Due 2021)	Spinner 2020	Mahajan 2021	Goldman 2020	Wang 2020
Kontrola	SoC	PLC + SoC	SoC	SoC	SoC	SoC	RDV 10 dni	PLC
Mediana czasu od wyst. objawów	9 dni	9 dni	bd	7 dni	zakażenie potwierdzone w ciągu 4 dni przed randomizacją	6 vs 7 dni	zakażenie potwierdzone w ciągu 4 dni przed random.	11 vs. 10 dni
Wyniki: śmiertelność (28/29 dni)	OR=0,93 (0,57; 1,52)	\wedge RR=0,74 (0,54; 1,01)	RR=0,95 (0,81; 1,11)	2,4% vs. 5,3%	\wedge RR=0,50 (0,09; 2,71)	\wedge RR=1,77 (0,45; 6,82)	-	RR=1,09 (0,54; 2,18)
		4: \wedge RR=0,84 (0,18; 4,02)						
	Moderate: \wedge RR=0,99 (0,50; 1,97)	5: \wedge RR=0,31 (0,15; 0,66) NNT=12	Brak podania tlenu: RR=0,90 (0,31; 2,58)					
		6: \wedge RR=0,98 (0,56; 1,71)	Tlenoterapia nisko/wysokoprzepływowa: RR=0,85 (0,66; 1,09)					
			Wentylacja: aRR=1,20 (0,80; 1,80)					
	Severe: \wedge RR=0,90 (0,50; 1,59)	7: \wedge RR=1,14 (0,71; 1,81)						

Tabela 7. Wyniki badań z randomizacją włączonych do przeglądu – wszystkie punkty końcowe

L.p.	Autor badania, rok / akronim	Poziom wiarygodności	Ramię badane N	Ramię kontrolne, N	Zgon	Poprawa kliniczna	Czas do wyzdrowienia** / poprawy klinicznej	Wyzdrowienie	Zmiana stanu klinicznego	Wypis ze szpitala / Długość hospitalizacji***	Przyjęcie na OIT / konieczność wentylacji mechanicznej	AEs	SAEs
RDV vs SoC/PLB													
1.	ACTT-1 (Beigel 2020b)	B	541	522	<p>15. dzień: Populacja ogólna HR=0,55 (0,36; 0,83); NNT=20^</p> <p>29. dzień: Populacja ogólna</p> <p>15. i 29 dzień Stopień 4, 6, 7</p> <p>15. dzień: Stopień 5: HR=0,28 (0,12; 0,66); NNT=14^</p> <p>29 dzień: Stopień 5 HR=0,30 (0,14; 0,64); NNT=12^</p>	<p>Populacja ogólna OR=1,5 (1,2; 1,9)</p> <p>Stopień 5 OR= 1,6 (1,2; 2,3)</p> <p>Stopień 4, 6, 7</p>	<p>Populacja ogólna: RR=1,29 (1,12; 1,49)</p> <p>Stopień 5: RR=1,45 (1,18; 1,79)</p> <p>Stopień 4, 6, 7</p>	<p>Populacja ogólna: RR=1,10 (1,01; 1,19)^</p> <p>Stopień 5: RR=1,16 (1,06; 1,26)^</p> <p>Stopień 4, 6, 7</p>				<p>AEs</p> <p>Niewydolność oddechowa RR=0,55 (0,41; 0,80)^ NNT=15^</p>	<p>RR=0,78 (0,64; 0,98)^</p> <p>NNT=15</p>
2.	Wang 2020	C	158	78									
3.	SOLIDARITY	C	2743	2708							Konieczność wentylacji		
4.	DisCoVeRy (Ader 2021)	C	414	418	<p>Populacja ogólna, subpopulacje: umiarkowana i ciężka</p>	<p>Skala 7-punktowa: Populacja ogólna, subpopulacje: umiarkowana i ciężka, objawy ≤7 dni, 7-14 dni, >14 dni</p> <p>Skala NEWS-2: Populacja ogólna, subpopulacje: umiarkowana i ciężka</p>	<p>Czas do poprawy o 2 kategorie wg 7-pkt skali lub wypis ze szpitala</p>		<p>Dni bez tlenoterapii – Populacja ogólna, subpopulacje: umiarkowana i ciężka</p>	<p>Czas do wypisu (populacja ogólna, subpopulacje: umiarkowana i ciężka)</p>	<p>Wdrożenie MV lub ECMO lub zgon – Populacja ogólna: HR=0,66 (0,47; 0,91) NNT=13^^</p> <p>Stan ciężki: RR=0,58 (0,39; 0,85)^^ NNT=5^^</p> <p>Dni bez wentylacji (populacja ogólna, subpopulacje:</p>		

L.p.	Autor badania, rok / akronim	Poziom wiarygodności	Ramię badane N	Ramię kontrolne, N	Zgon	Poprawa kliniczna	Czas do wyzdrowienia** / poprawy klinicznej	Wyzdrowienie	Zmiana stanu klinicznego	Wypis ze szpitala / Długość hospitalizacji***	Przyjęcie na OIT / konieczność wentylacji mechanicznej	AEs	SAEs
											umiarkowana i ciężka		
5.	NOR-Solidarity (Barrat-Due 2021)	E	43	58	Ogółem / wewnątrz-szpitalne				Stopień niewydolności oddechowej		Przyjęcie na OIT / konieczność MV / długość MV		
6.	Mahajan 2021	E	34	36									
RDV (cykl 5-dniowy vs cykl 10-dniowy) vs SoC													
7.	Spinner 2020	C	(5 dni)199	200									
			(10 dni)197						OR=1,65 (95%CI: 1,09; 2,48)				
RDV (cykl 5-dniowy vs cykl 10-dniowy)													
8.	Goldman 2020	C	200	197									RR=0,6 (95%CI: 0,43; 0,83)^^^

aOR – *adjusted odds ratio*; HFNO – tlenoterapia wysokoprzepływowa; LPV/RTV – lopinawir / rytonawir; MV – wentylacja mechaniczna; NIV – wentylacja nieinwazyjna; PLB – placebo; RDV – remdesiwir;; RR*-*rate ratio for recover*

Badanie Beigel 2020b; *Badanie Flisiak 2020, Goldman 2020; ^^Wyniki po stratyfikacji w modelu Coxa; ^^ obliczenia własne Agencji

Analiza skuteczności w zakresie redukcji ryzyka zgonu

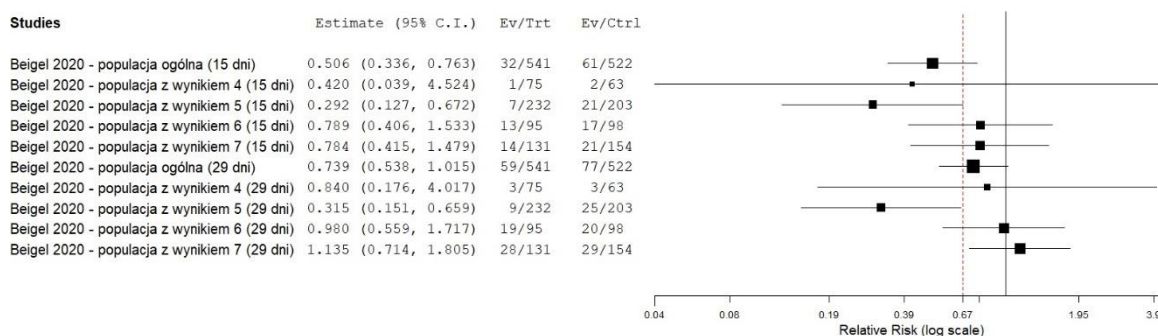
Tabela 8. Podsumowanie danych dla skuteczności remdesiwiru w zakresie redukcji ryzyka zgonu

Badanie			Ramię badane, n/N	Ramię kontrolne, n/N	Wynik, parametr względny (95% CI)	Poziom wiarygodności	
RDV vs. PLC							
ACTT-1 (Beigel 2020b)	Populacja ogólna		15 dni	32/541	61/522	RR=0,55 (0,37; 0,82), NNT=17^ HR=0,55 (0,36; 0,83)	B
	Stopień 4			1/75	2/63	RR=0,42 (0,04; 4,52)^ HR=0,42 (0,04; 4,67)	
	Stopień 5			7/232	21/203	RR=0,29 (0,13; 0,67), NNT=14^ HR=0,28 (0,12; 0,66)	
	Stopień 6			13/95	17/98	RR=0,79 (0,41; 1,53)^ HR=0,82 (0,40; 1,69)	
	Stopień 7			14/131	21/154	RR=0,78 (0,42; 1,48)^ HR=0,76 (0,39; 1,50)	
	Populacja ogólna		29 dni	59/541	77/522	RR=0,74 (0,54; 1,01)^ HR=0,73 (0,52; 1,03)	
	Stopień 4			3/75	3/63	RR=0,84 (0,18; 4,02)^ HR=0,82 (0,17; 4,07)	
	Stopień 5			9/232	25/203	RR=0,31 (0,15; 0,66), NNT=12^ HR=0,30 (0,14; 0,64)	
	Stopień 6			19/95	20/98	RR=0,98 (0,56; 1,71)^ HR=1,02 (0,54; 1,91)	
	Stopień 7			28/131	29/154	RR=1,14 (0,71; 1,81)^ HR=1,13 (0,67; 1,89)	
Wang 2020			22/158	10/78	RR=1,09 (0,54; 2,18)^	C	
SOLIDARITY (Pan 2020)	Ogółem		301/2743	303/2708	RR= 0,98 (0,84; 1,14)^ rate ratio=0,95 (0,8; 1,11)*		
	Wiek	<50 lat	61/961	59/952	RR=1,02 (0,72; 1,45)^ rate ratio=1,08 (0,67; 1,73)		
		50-69 lat	154/1282	161/1287	RR=0,96 (0,78; 1,18)^ rate ratio=0,91 (0,68; 1,21)		
		>70 lat	86/500	83/469	RR=0,97 (0,74; 1,28)^ rate ratio=0,93 (0,63; 1,39)		
	Wentylacja	Wentylowani	98/254	71/233	RR=1,26 (0,98; 1,62)^ rate ratio=1,20 (0,80; 1,80)		
		Niewentylowani	203/2489	232/2475	RR= 0,87 (0,73; 1,04)^ rate ratio=0,86 (0,67; 1,11)		
	Rodzaj wsparcia oddechowego	Brak podawania tlenu	11/661	13/664	RR=0,85 (0,38; 1,88)^ rate ratio=0,90 (0,31; 2,58)		
		Nisko / wysoko-przepływowa tlenoterapia	192/1828	219/1811	RR= 0,87 (0,72; 1,04)^ rate ratio=0,85 (0,66; 1,09)		
Wentylacja		98/254	71/233	RR=1,27 (0,98; 1,62)^ rate ratio=1,20 (0,80; 1,80)			
DisCoVeRy (Ader 2021)	Ogółem		34/414	37/418	RR=0,92 (0,5; 1,45)^	C	
	Stan umiarkowany		15/253	15/251	RR=0,99 (0,50; 1,97)^		
	Stan ciężki		19/161	22/167	RR=0,90 (0,50; 1,59)^		
NOR-Solidarity (Barrat-Due 2021)			2.4%**	5.3%**	-	E	
Mahajan 2021			5/34	3/36	RR=1,77 (0,45; 6,82)^	E	

RDV 5-dniowy vs 10-dniowy cykl				
Goldman 2020	16/200	21/197	RR=0,75 (0,40; 1,40)^	C
RDV (cykl 5-dniowy i 10-dniowy) vs SoC				
Spinner 2020	5 dni	2/199	4/200	RR=0,50 (0,09; 2,71) ^
	10 dni	3/197	4/200	RR=0,76 (0,18; 3,39) ^

^ Obliczenia własne Agencji; * wynik stratyfikowany ze względu na wiek i konieczność wentylacji przy włączeniu do badania; **ze względu na brak liczby zdarzeń w poszczególnych ramionach badania, wyliczenie RR jest niemożliwe
aOR – adjusted odds ratio

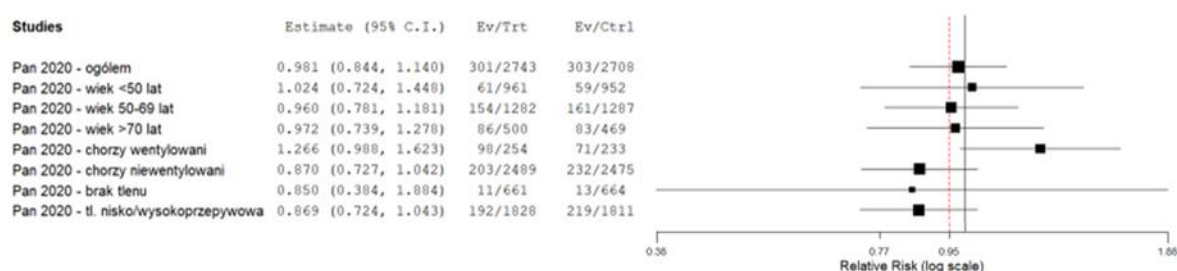
Rysunek 1. Wyniki badania Beigel 2020b dla porównania remdesiwiru względem placebo + SoC zakresie redukcji ryzyka zgonu – ocena w 15 i 29 dniu obserwacji (RR, relative risk)



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 2020b wskazują na brak istotnych statystycznych różnic w zakresie ryzyka zgonu pomiędzy porównywanymi ramionami w populacji ogólnej po 29 dniach obserwacji (HR=0,73, 95%CI: 0,52; 1,03), natomiast istotną różnicę odnotowano po 15 dniach (HR=0,55, 95% CI 0,36; 0,83). W podgrupie pacjentów hospitalizowanych, poddanych tlenoterapii istotna statystycznie redukcja ryzyka zgonu była obserwowana zarówno po 15 (HR=0,28, 95% CI 0,12; 0,66) jak i po 29 (HR=0,30, 95 CI 0,14; 0,64) dniach obserwacji. Z uwagi na przedwczesne zakończenie badania Wang 2020, analiza wyników w zakresie ryzyka zgonu wydaje się nieuprawniona.

Rysunek 2. Wyniki badania SOLIDARITY (Pan 2020) dla porównania remdesiwiru względem SoC w zakresie redukcji ryzyka zgonu (RR, relative risk)



Wyniki badania SOLIDARITY wskazują na brak istotnie statystycznych różnic w zakresie ryzyka zgonu między ramionami pacjentów przyjmujących RDV lub SoC, zarówno w populacji ogólnej (RR=0,98, 95% CI: 0,84; 1,14), jak i subpopulacjach pacjentów stratyfikowanych ze względu na wiek, wentylację w momencie włączenia do badania czy rodzaju wsparcia oddechowego.

4. WNIOSKI

Wnioski płynące z analizy badań zidentyfikowanych (8 RCTs) w ramach przeprowadzonego przeglądu są niejednoznaczne.

Wyniki dużej (>800 pacjentów), wieloośrodkowej próby klinicznej DisCoVeRy (Ader 2021), w której oceniano efektywność kliniczną remdesiwiru w porównaniu do opieki standardowej w populacji hospitalizowanych pacjentów z umiarkowaną (~60%) lub ciężką (~40%) postacią COVID-19 nie potwierdziły korzyści ze stosowania remdesiwiru w zakresie śmiertelności, poprawy stanu klinicznego ani długości hospitalizacji. Analiza w podgrupach ze względu na czas trwania objawów nie potwierdziła wpływu terapii remdesiwirem na poprawę stanu klinicznego również w subpopulacji pacjentów, u których objawy trwały ≤7 dni.

Wyniki badania DisCoVeRy potwierdzają wyniki badania SOLIDARITY (Pan 2020), wskazując na brak skuteczności remdesiwiru w zakresie wpływu na śmiertelność u pacjentów z COVID-19.

Analiza wyników badania SOLIDARITY, stanowiącego największą przeprowadzoną dotychczas próbę kliniczną dla remdesiwiru (n=2 743 pacjentów w ramieniu RDV), wskazuje na brak istotnych różnic w śmiertelności wewnątrzszpitalnej w 28. dniu, hospitalizacjach oraz konieczności wentylacji u pacjentów stosujących remdesiwir w porównaniu do grupy kontrolnej, otrzymującej opiekę standardową. Wyniki badania należy jednak interpretować przy uwzględnieniu licznych ograniczeń, tj.: analiza śródtreściowa, przeważający udział ośrodków z Azji, Afryki i Ameryki Południowej (78% – populacja inna niż europejska), brak informacji, jakie terapie wchodziły w skład opieki standardowej, brak analizy wyników leczenia w zależności od czasu pomiędzy początkiem objawów a rozpoczęciem terapii. Wyniki badania NOR-Solidarity (Barrat-Due 2021), zaprojektowanego jako *add-on* badania SOLIDARITY, nie potwierdziły skuteczności remdesiwiru w zakresie wpływu na śmiertelność w porównaniu do opieki standardowej, w populacji hospitalizowanych pacjentów z COVID-19. Nie wykazano również znamiennych różnic w zakresie przyjęcia na OIT, stosowania wentylacji mechanicznej ani czasu do wdrożenia inwazyjnej wentylacji mechanicznej. Analiza wyników badania powinna przebiegać z uwzględnieniem jego licznych ograniczeń.

Wyniki badania DisCoVeRy są natomiast rozbieżne z wynikami badania ACTT-1 (Beigel 2020b), w którym wykazano przewagę 10-dniowego cyklu leczenia remdesiwirem względem placebo (w każdym z ramion stosowano terapię standardową) w zakresie skrócenia czasu do wyzdrowienia hospitalizowanych dorosłych ze zdiagnozowanym COVID-19 (skrócenie czasu hospitalizacji o 5 dni – mediana 10 vs 15 dni, dla populacji ogólnej), jak również poprawy klinicznej ocenianej w 15. dniu obserwacji. Wyniki dla populacji ogólnej prezentowane w publikacji Beigel 2020b wskazują na istotną statystycznie redukcję ryzyka zgonu po 15 dniach obserwacji oraz większe szanse wyzdrowienia. Najwyższe korzyści kliniczne zaobserwowano w subpopulacji hospitalizowanych pacjentów, wymagających tlenoterapii (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, mediana czasu do wyzdrowienia, stan kliniczny), ale również ryzyka zgonu, gdzie RDV zmniejszył o 72% ryzyko zgonu w ciągu 15 dni obserwacji i o 70% w ciągu 29 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 7 dni (mediana 11 vs 18 dni). **Analogiczna subpopulacja w badaniu DisCoVeRy (chorzy o umiarkowanym nasileniu choroby) nie odniosła korzyści z leczenia w żadnym z analizowanych punktów końcowych.** Należy podkreślić, że w obu badaniach mediana czasu trwania objawów do randomizacji w populacji badanej wynosiła 9 dni.

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.

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. Wyniki randomizowanego, otwartego badania Spinner 2020 (10 dni cykl leczenia vs 5

dniowy) nie wykazały istotnych statystycznie różnic w zakresie redukcji ryzyka zgonu. Pacjenci z grupy otrzymującej 5-dniowy cykl remdesiwiru mieli istotnie statystycznie większe szanse na poprawę stanu klinicznego niż osoby otrzymujące opiekę standardową. Warto podkreślić, że u pacjentów z COVID-19, u których nie stosowano wentylacji mechanicznej lub ECMO, 5-dniowy cykl leczenia remdesiwirem może przynieść podobne korzyści co 10-dniowy cykl leczenia, posiadając przy tym korzystniejszy profil bezpieczeństwa.

Wyniki niewielkiej (łącznie 70 pacjentów) i obarczonej licznymi ograniczeniami próby klinicznej z randomizacją Mahajan 2021, w ramach której oceniano efektywność kliniczną 5-dniowego schematu leczenia remdesiwiru w porównaniu do placebo, nie wykazały wpływu terapii na poprawę stanu klinicznego hospitalizowanych pacjentów z łagodnym do umiarkowanego nasileniem choroby.

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).

Mając na względzie niespójność wyników włączonych do analizy RCTs (łącznie 8 badań), jednoznaczne wnioskowanie o istotnych korzyściach ze stosowania remdesiwiru jest utrudnione. Większość RCTs nie potwierdza korzyści ze stosowania remdesiwiru u hospitalizowanych pacjentów z COVID-19. Na skuteczność RDV wpływa czas rozpoczęcia leczenia. Należy podkreślić, że w większości badań mediana czasu od wystąpienia objawów wynosiła ≥ 7 dni (DisCoVeRy, ACTT-1, NOR-Solidarity, Wang 2020, Spinner 2020, Goldman 2020) lub w publikacjach nie prezentowano powyższych informacji (SOLIDARITY).

ANEKS 1 Badania z randomizacją – ekstrakcja danych

Tabela 9. Opis metodyki i wyników badania DisCoVeRy (Ader 2021)

DisCoVeRy (Ader 2021)					
Remdesivir plus standard of care versus standard of care alone for the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19 (DisCoVeRy): a phase 3, randomised, controlled, open-label trial (The Lancet, 14.09.2021); NCT04315948					
Methodology	Population		Intervention	Control	Limitations
<p>RCT, open-label, adaptive, multicentre, phase 3</p> <p>48 sites in Europe (France, Belgium, Austria, Portugal, Luxembourg)</p> <p>Enrollment: March 22, 2020 to January 21, 2021</p> <p>Randomization stratified on severity of disease and on European region</p>	<p>N=857</p> <p>Hospitalized adults with COVID-19</p> <p><u>Inclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ≥18 years hospitalization laboratory confirmed SARS-CoV-2 illness of any duration if presented at least one of the following: <ul style="list-style-type: none"> evidence of rales or crackles on examination and oxygen saturation (SpO₂) ≤94% on room air or requirement of supplemental oxygen, high-flow oxygen devices, non-invasive ventilation, or mechanical ventilation <p><u>Exclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> liver enzymes (alanine aminotransferase or aspartateaminotransferase) more than 5 x ULN, stage 4 severe chronic kidney disease or requiring dialysis if a transfer within 72 h to another hospital 		<p>Ni=429 (414 included in ITT analysis)</p> <p>Remdesivir</p> <p>200 mg on day 1 followed by a 100 mg, 1-h infusion once-daily for 10 days**</p> <p>+ SoC</p>	<p>Nc=428 (418 included in ITT analysis)</p> <p>SoC</p>	<ul style="list-style-type: none"> Changes in protocol <ul style="list-style-type: none"> corticosteroids and anticoagulants were added to the standard of care on Oct 1, 2020, the criterion of laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection was initially restricted to 72 h before random assignment, but was extended to 9 days before random assignment in protocol version 10.0 on Oct 1, 2020, Masking was thus impossible due to the different modes of administration (intravenous, subcutaneous, or oral), Evaluation of some endpoints includes elements of subjectivity, Differences in clinical practice between study sites (eg. to begin corticosteroids or to begin mechanical ventilation), Missing data (eg. viral loads measured on nasopharyngeal swabs: remdesivir: n=186, control: n=217);, time from symptoms onset to random assignment: remdesivir, n=12, control: n=8)
	Age (years), median		63	64	
	Male, %		70	69	
	Severity of COVID-19 at random assignment, %	Moderate ^{&}	61	60	
		Severe ^{&}	39	40	
	Median days from symptoms onset to random assignment		9 (7–11)	9 (7–12)	
	NEWS-2		9 (6–11)	9 (7–11)	
	7-point ordinal scale, %	3: hospitalised, not requiring supplemental oxygen	2	2	
		4: hospitalised, requiring supplemental oxygen	58	58	
		5: hospitalised, on non-invasive ventilation or high flow oxygen devices	22	22	
		6: hospitalised, on invasive mechanical ventilation or ECMO	18	18	
	Ventilatory support at random assignment, %	Room air	1	1	
		Oxygen support with nasal canula or face mask	60	59	

DisCoVeRy (Ader 2021)							
		High-flow oxygen device	17	18			
		Non-invasive ventilation	4	4			
		Invasive mechanical ventilation	18	17			
		ECMO	0	<1			
	Concomitant treatment, %	Corticosteroids	40	39,6			
		Dexamethasone	32,6	33,6			
		Hydrocortisone	2,9	2,4			
		Methylprednisolone	5,6	5,6			
		Tocilizumab	0,8	1,2			
		Angiotensin-receptor blockers	9	8			
		Antibiotics	41,3	43			
		Azithromycin	1,8	2,7			
		Anticoagulants	52,4	51,2			
Results							
Outcome			Remdesivir + SoC	SoC	Statistical variability of differences		
event		follow-up (days)			relative parameter (95% CI)	absolute parameter (95% CI)	
Mortality, n/N (%)	Total	28	34/414 (8)	37/418 (9)	OR=0,93 (0,57; 1,52)	-	
	Moderate		15/253 (6)	15/251 (6)	^RR=0,99 (0,50; 1,97)	-	
	Severe		19/161 (12)	22/167 (13)	^RR=0,90 (0,50; 1,59)	-	
Clinical status (7-point ordinal scale)	Total	15	-	-	OR=0,98 (0,77; 1,25)	-	
	Moderate				OR=0,85 (0,62; 1,16)	-	
	Severe				OR=1,20 (0,82; 1,77)	-	
	Symptoms ≤7 days				OR=1,14 (0,75; 1,75)	-	
	Symptoms 8-14 days				OR=1,01 (0,73; 1,39)	-	
	Symptoms >14 days				OR=0,44 (0,18; 1,07)	-	
Clinical status (7-point ordinal scale)	Total	29	-	-	OR=1,11 (0,87; 1,42)	-	
Days to improvement of two categories of the 7-point ordinal scale or hospital discharge	Total	29	12 (8 to 24)	11 (7 to 26)	HR=0,92 (0,79; 1,08)	-	
	Moderate		11 (8 to 20)	9 (6 to 15)	nd	-	
	Severe		16 (10 to 29)	17 (10 to 29)	nd	-	
Change from baseline in NEWS-2 to day 3		3	0 (−2 to 1)	0 (−2 to 2)	LSMD=0,09(−0,36; 0,55)	-	
Change from baseline in NEWS-2 to day 8		8	−2 (−4 to 1)	−1 (−4 to 1)	LSMD=−0,12 (−0,71; 0,47)	-	
Days to NEWS-2 ≤2 or hospital discharge	Total	29	11 (7 to 24)	11 (6 to 29)	HR=1,03 (0,88; 1,21)	-	
	Moderate		9 (5 to 14)	8 (5 to 13)	nd	-	
	Severe		20 (12 to 29)	26 (12 to 29)	nd	-	

DisCoVeRy (Ader 2021)						
Days to hospital discharge	Total	29	15 (10 to 29)	13 (8 to 29)	HR=0,94 (0,80; 1,11)	-
	Moderate		11 (8 to 25)	10 (7 to 22)	nd	-
	Severe		24 (13 to 29)	29 (13 to 29)	nd	-
New mechanical ventilation, ECMO, or death, n/N (%) ^^	Total	29	60/339 (18)	87/344 (25)	HR=0,66 (0,47; 0,91) ^RR=0,70 (0,52; 0,94)	^NNT=13
	Moderate		35/253 (14)	40/251 (16)	^RR=0,87 (0,57; 1,32)	-
	Severe		25/86 (29)	47/93 (51)	^RR=0,58 (0,39; 0,85)	^NNT=5
Oxygenation-free days	Total	29	17 (2 to 22)	17 (0 to 23)	LSMD=0,35 (-0,90;1,60)	-
	Moderate		21 (14 to 24)	21 (11 to 25)	nd	-
	Severe		10 (0 to 17)	5 (0 to 18)	nd	-
Ventilator-free days until day 29	Total	29	29 (20 to 29)	29 (16 to 29)	LSMD=1,08 (-0,15; 2,30)	-
	Moderate		29 (29 to 29)	29 (29 to 29)	nd	-
	Severe		21 (6 to 29)	17 (2 to 29)	nd	-
Adverse events	Any	29	There was no significant difference in the occurrence of adverse events between treatment groups			
	Grade 3 and 4					
	Serious					

DisCoVeRy (Ader 2021)				
Subgroup analyses of the primary outcome - clinical status (according to 7-point ordinal scale) in the intention-to-treat population	Subgroups	Number of patients	OR (95%CI)	P-value
	Age			
	< 50	135	1.24 (0.67 to 2.29)	0.50
	[50,70[418	0.94 (0.67 to 1.33)	0.75
	≥ 70	279	0.96 (0.64 to 1.46)	0.85
	Sex			
	Men	579	0.91 (0.68 to 1.22)	0.53
	Women	253	1.26 (0.81 to 1.95)	0.31
	Duration of symptoms prior to randomization			
	≤ 7 days	264	1.14 (0.75 to 1.75)	0.54
	8-14 days	480	1.01 (0.73 to 1.39)	0.97
	>14 days	66	0.44 (0.18 to 1.07)	0.07
	Severity at randomization			
	Moderate	504	0.85 (0.62 to 1.16)	0.31
	Severe	328	1.20 (0.82 to 1.77)	0.35
	Country			
	France	708	1.06 (0.82 to 1.38)	0.66
	Austria	28	1.03 (0.27 to 4.02)	0.96
	Portugal	32	1.04 (0.29 to 3.73)	0.95
	Belgium/Luxembourg	64	0.43 (0.17 to 1.05)	0.07
	All patients	832	0.98 (0.77 to 1.25)	0.85

Authors' conclusions: No clinical benefit was observed from the use of remdesivir in patients who were admitted to hospital for COVID-19, were symptomatic for more than 7 days, and required oxygen support.

ECMO – Extra Corporeal Membrane Oxygenation; ULN – the upper limit of normal; SoC - standard of care; LSMD – least-square mean difference; OR – odds ratio; ITT – intention-to-treat; NNT – number needed to treat; nd – no data; NEWS-2 - National Early Warning Score 2

7-point ordinal scale of the WHO Master Protocol: (1) not hospitalised, no limitation on activities; (2) not hospitalised, limitation on activities; (3) hospitalised, not requiring supplemental oxygen; (4) hospitalised, requiring supplemental oxygen; (5) hospitalised, on non-invasive ventilation or high flow oxygen devices; (6) hospitalised, on invasive mechanical ventilation or ECMO; and (7) dead;

** The treatment could be stopped after 5 days if the participant was discharged.

[&] Disease was defined as moderate in participants not receiving supplemental oxygen or requiring supplemental oxygen through face mask or nasal prongs (ie, ordinal scale value of 3 or 4); it was defined as severe in participants requiring non-invasive ventilation, a high-flow oxygen device, invasive mechanical ventilation, or ECMO (ie, ordinal scale value of 5 or 6).

[^] AOTMiT's own calculation (RR – risk ratio)

^{^^} This outcome was evaluated only in participants not under mechanical ventilation or ECMO at random assignment; among the 147 participants with occurrence of new mechanical ventilation, ECMO, or death within 29 days, 49 died (24 [7%] of 339 in the remdesivir group, 25 [7%] of 344 in the control group), all of whom were mechanically ventilated before death; because incidence of new mechanical ventilation, ECMO, or death was less than 50%, incidences are reported instead of median times.

Tabela 10. Opis metodyki i wyników badania NOR-Solidarity (Barratt-Due 2021)

NOR-Solidarity (Barratt-Due 2021)						
Evaluation of the Effects of Remdesivir and Hydroxychloroquine on Viral Clearance in COVID-19 (Annals of Internal Medicine, 13.07.2021); NCT04321616						
Methodology	Population		Intervention	Control	Limitations	
Add-on, randomized controlled trial to the WHO Solidarity trial 23 hospitals in Norway 28 March – 4 October, 2020 Follow-up: 3 months	N=101* Hospitalized adults with COVID-19 <u>Inclusion criteria:</u> <ul style="list-style-type: none">– ≥18 years– hospitalization– laboratory confirmed SARS-CoV-2 (PCR) <u>Exclusion criteria:</u> <ul style="list-style-type: none">– severe comorbid conditions with life expectancy less than 3months,– level of aspartate aminotransferase or alanine aminotransferase more than 5 x ULN– rate-corrected QT interval greater than 470 ms– acute occurrence of a comorbid condition in a 7-day period– before inclusion, known intolerance to study drugs,– participation in a potentially confounding trial– concomitant medications interfering with the study drugs		Ni=43 (42 included in analysis) Remdesivir 200 mg of intravenous remdesivir on day 1, then 100 mg daily up to 9 days + SoC	Nc=58 (57 included in analysis) SoC	<ul style="list-style-type: none">– During the study, local SoC changed as a result of the RECOVERY trial and updated WHO guidelines recommending systemic steroids for severe and critical COVID-19 (September 2020)– Relatively few patients were included, and CIs were wide enough to include moderate effects– Lack of detailed data (number of events for most outcomes)– Some differences in the presence of comorbid conditions between groups– Median duration of hospitalization was 5 to 6 days, and most of the patients did not receive the full treatment length of the tested medication	
	Age (years), mean		59.7	58.1		
	Female, %		31	24.6		
	Mean symptom duration before admission (SD), d		7.5 (6.1)	7.2 (3.5)		
	Admitted to ICU, %		7.1	1.8		
	Comorbid conditions, %	Chronic cardiac disease	14.6	21.1		
		Chronic pulmonary disease	9.8	5.3		
		Hypertension	36.6	24.6		
		Diabetes	22	15.8		
		Obesity	28.9	18.4		
	Comedication, %	Steroids	2.4	3.6		
		Other immunomodulatory drugs	2.4	1.8		
		ACE inhibitors	4.9	7.1		
		Angiotensin II receptor blockers	26.8	12.5		
	Median C-reactive protein level, mg/L		70	82		
Results						
Outcome			Remdesivir + SoC	SoC	Statistical variability of differences	
event	follow-up (days)	relative parameter (95% CI)			absolute parameter (95% CI)	
Mortality during hospitalization, %	nd	7.1	7.0	RR=1.0 (0.2; 4.6) HR=1.0 (0.4; 2.9)	-	

NOR-Solidarity (Barratt-Due 2021)							
Mortality, %			28	2.4	5.3	nd	-2.9 (-10.3; 4.5)**
			60	7.1	5.3	nd	1.9 (-7.8; 11.6)**
Admission to ICU during hospitalization, %			nd	19	19.3	nd	-0.3 (-15.9; 15.4)**
Mechanical ventilation during hospitalization, %				9.5	7.0	nd	2.5 (-8.6; 13.6)**
Time to receipt of mechanical ventilation			NA	-	-	RR=1.4 (0.4; 5.8) HR=1.3 (0.5; 3.4)	-
Viral load in the oropharynx [log10 copies per 1000 cells]	Difference in daily viral decrease rate	Total	15	-	-	-	0.113 (−0.001; 0.227)
		Symptom duration <7 days		-	-	-	0.19 (0.03; 0.36)
		Symptom duration ≥7 days		-	-	-	0.02 (-0.15; 0.19)
	Difference in viral level		10	-	-	-	0.203 (−0.348; 0.754)
Degree of respiratory failure assessed by P–F ratio [kPa]	Difference in daily increase rate		15	-	-	-	0.96 (0.02; 1.9)
	Difference in P–F ratio		10	-	-	-	0.3 (−9.4; 10.0)
Patients with serious AE, n/N (%)			nd	8/42 (^19)	13/87^ (^15)	^RR=1.28 (0.57; 2.84)	-
Authors' conclusions: Remdesivir has not affected viral clearance in hospitalized patients with COVID-19.							

ULN – the upper limit of normal; SoC – standard of care; nd – no data; RR – relative risk; HR – hazard ratio; ICU – intensive care unit; NA – not available; P-F ratios were calculated on the basis of estimated levels of PO2 and FIO2

* Randomly assigned to either SoC or remdesivir + SoC

** Estimated Marginal Risk Difference (95% CI), percentage points

^ AHTAPol's own calculations (RR – risk ratio)

^^ Safety population in SoC arm included 87 patients (control group for both active treatment groups in the study: remdesivir + SoC, hydroxychloroquine + SoC)

Tabela 11. Opis metodyki i wyników badania Mahajan 2021

Mahajan 2021							
Clinical outcomes of using remdesivir in patients with moderate to severe COVID-19: A prospective randomised study (Indian Journal of Anaesthesia, 3.09.2021)							
Methodology	Population		Intervention	Control	Limitations		
RCT, open label, single-center Duration of the study: June – December 2020	N=82 – enrolled; 70 - analysed Moderate to severe COVID-19 patients <u>Inclusion criteria:</u> <ul style="list-style-type: none">Participants more than 40-years old and with moderate to severe COVID-19 but not on mechanical ventilationhospitalizationage between 18 and 60 yearsSARS-CoV-2 infection confirmed by PCR assay within the last 4 days <u>Exclusion criteria:</u> <ul style="list-style-type: none">Patients receiving mechanical ventilation or patients with multi organ failurePatients with serum alanine aminotransferase (ALT) or aspartate aminotransferase (AST) levels greater than three times the upper limit of the normal rangeCreatinine clearance under 40 ml per minute.		Ni=34 Remdesivir i.v.for 5 days: 200 mg on day 1, followed by 100 mg of remdesivir once daily for the subsequent four days + standard of care	Nc=36 Standard of care	<ul style="list-style-type: none">– Small sample size– Single-center– No detailed information about standard of care– Indian population– No blinding – authors did not give placebo injection in the no-remdesivir group– the mean duration of appearance of symptoms before enrolment in the trial was significantly more in the SoC group		
			Standard of care included ex. corticosteroids and heparin				
	Age, mean ± SD		58.08±12.1	57.41±14.1			
	Female, %		38.3	25.0			
	Diabetes, %		61.8	58.3			
	Hypertension, %		44.1	47.2			
	Coronary artery disease, %		11.8	13.9			
	Hyperlipidaemia, %		11.8	8.3			
	Duration of symptoms before involvement in trial (days) [Mean±SD]		6.26±2.49	7.38±0.99			
	Median duration of non-invasive ventilation or high-flow oxygen at enrolment***		12 days	12 days			
Results							
Outcome			Treatment	Control	Statistical significance of differences		
event		follow-up period			Relative parameter (95%CI) / p value	Absolute parameter	
Clinical status from day 12 to 24 on 6-point ordinal scale, n/N (%)	1 - do not require hospitalisation**		12 days*	2/34 (5.9)	3/36 (3.8)	^RR=0.71 (0.13; 3.97)	-
	2 - hospitalised. but not requiring supplemental oxygen			0/34 (0)	0/36 (0)	-	-
	3 - hospitalised. requiring supplemental oxygen			4/34 (11.8)	6/36 (16.7)	^RR=0.71 (0.22; 2.28)	-
	4 - requiring high-flow oxygen or non-invasive ventilation			19/34 (55.9)	22/36 (61.1)	^RR=0.91 (0.61; 1.35)	-
	5 - requiring or receiving mechanical ventilation			4/34 (11.8)	2/36 (5.6)	^RR=2.11 (0.41; 10.82)	-
	6 – death			5/34 (14.7)	3/36 (8.3)	^RR=1.77 (0.45; 6.82)	-

Mahajan 2021						
Adverse events	Nausea, vomiting, n/N (%)		3/34 (9.9)	2/36 (5.6)	p=0.56	-
	Increase in AST levels		38.06±10.9	39.01±11.2	p=0.77	-
	Increase in ALT levels		39.01±12.3	36.21±13.2	p=0.67	-
	Increase in creatinine levels		1.12±0.15	1.56±0.67	p=0.28	-
Author's conclusion: Remdesivir therapy for five days did not produce improvement in clinical outcomes in moderate to severe COVID-19 cases.						

* or until discharge or death; **If a patient was discharged before or on day 10, it was recorded as not hospitalised; ***For the 17 (24%) patients receiving non-invasive ventilation or high-flow oxygen at enrolment ^Agency's own calculations

AST - aspartate transaminase; ALT - alanine aminotransferase

Tabela 12. Opis metodyki i wyników badania ACTT-1 (Beigel 2020b)

Beigel 2020b (ACTT-1)						
Remdesivir for the Treatment of Covid-19 – Final Report (New England Journal of Medicine, 8.10.2020)						
Metodyka	Populacja		Interwencja	Kontrola	Ograniczenia	
<p>RCT, podwójnie zaślepione, wielośrodkowe, fazy III;</p> <p>W okresie: 21.02.2020-19.04.2020</p> <p>Kraje: Stany Zjednoczone, Dania, Wielka Brytania, Grecja, Niemcy, Korea, Meksyk, Hiszpania, Japonia, Singapur</p> <p>Randomizacja 1:1 Stratyfikacja wg miejsca badania i ciężkości choroby w momencie włączenia</p> <p>Monitorowanie stanu klinicznego 8-stopniową skalą porządkową* oraz NEWS*</p> <p>Protokół zakładał możliwość wcześniejszego leczenia terapiami eksperymentalnymi, jeśli leczenie było zakończone przed włączeniem do badania.</p>	N=1062		Ni=541 (analiza ITT) (532 analiza <i>per protocol</i>)	Nk=522 (analiza ITT) (516 analiza <i>per protocol</i>)	<p>– Zmodyfikowano pierwszorzędowy punkt końcowy w trakcie badania. Pierwotnie przyjęto różnicę w stanie klinicznym w 8-stopniowej skali porządkowej w dniu 15, następnie zmodyfikowano na czas do wyzdrowienia;</p> <p>– Modyfikacja kryteriów włączenia do badania - początkowo włączano jedynie osoby z pozytywnym wynikiem RT-PCR wykonanym w ciągu <72h przed randomizacją. Podczas trwania badania rozszerzono kryterium o RT-PCR wykonane w ciągu ≥72h;</p> <p>– Dopuszczono było stosowanie terapii wspomagającej zgodnie z polityką szpitali lub przyjętymi wytycznymi, natomiast wykluczono stosowanie terapii uznawanych za eksperymentalne w okresie badania. Terapia taka mogła być stosowana przed włączeniem do badania;</p> <p>– Krótki okres obserwacji (28 dni), mógł być niewystarczający dla wyzdrowienia;</p> <p>– Późna publikacja w stosunku do zakończenia badania</p>	
	<p><u>Kryteria włączenia:</u> wiek ≥18 r.ż., COVID-19 potwierdzony w RT-PCR, spełnienie jednego z kryteriów: nacieki w badaniu obrazowym; saturacja ≤94% przy oddychaniu powietrzem atmosferycznym;</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> AIAT i/lub AspAT >5xGGN, upośledzona czynność nerek, konieczność hemodializy lub hemofiltracji, alergia na RVD, ciąża lub karmienie piersią, przewidywane wypisanie ze szpitala lub przeniesienie do innego szpitala w ciągu 72h, jednoczesny udział w innym badaniu klinicznym</p>		Remdesivir (RDV): 1. dzień – 200 mg i.v. 1x1 2.-10. dzień (lub do wypisu ze szpitala bądź śmierci) – 100 mg i.v. 1x1 + terapia wspomagająca	PLC: schemat dawkowania jak w przypadku RDV + terapia wspomagająca		
	Wiek w latach, mediana (±SD)		58,6±14,6	59,2±15,4		
	Mężczyźni, %		65,1	63,7		
	Choroby współistniejące, %	Cukrzyca typu 2.	30,8	30,4		
		Nadciśnienie	50,6	50,9		
		Otyłość	45,6	45,2		
	Czas od wystąpienia objawów do randomizacji (dni), mediana (IQR)		9 (6–12)	9 (7–13)		
	Stan kliniczny w 8-stopniowej skali porządkowej*, %	4	13,9	12,1		
		5	42,9	39,0		
		6	17,6	18,8		
		7	24,2	29,6		

Beigel 2020b (ACTT-1)						
Wyniki						
Punkt końcowy			Interwencja	Kontrola	Statystyczna znamienność różnic	
zdarzenie		okres obserwacji (dni)			parametr względny RR/HR/OR (95% CI)	parametr bezwzględny NNT (95% CI)
Mediana czasu do wyzdrowienia w dniach (95%CI)	Populacja ogólna	nd	10 (9–11)	15 (13–18)	RR=1,29 (1,12; 1,49)	-
	Ciężkość stanu: 4 (baseline)		5 (4–6)	6 (4–7)	RR=1,29 (0,91; 1,83)	-
	Ciężkość stanu: 5 (baseline)		7 (6–8)	9 (7–10)	RR=1,45 (1,18; 1,79)	-
	Ciężkość stanu: 6 (baseline)		15 (10– 27)	20 (14– 26)	RR=1,09 (0,76; 1,57)	-
	Ciężkość stanu: 7 (baseline)		29 (24–NE)	28 (24–NE)	RR=0,98 (0,70; 1,36)	-
	Wyzdrowienie #, n/N		Populacja ogólna	28	399/541 (73,8)	352/521 (67,6)
Ciężkość stanu: 4 (baseline)		73/75 (96,0)	58/63 (92,1)		RR=1,06 (0,97; 1,15) ^	-
Ciężkość stanu: 5 (baseline)		206/232 (88,0)	156/203 (75,7)		RR=1,16 (1,06; 1,26) ^	9 (6; 21) ^
Ciężkość stanu: 6 (baseline)		57/95 (60,0)	61/98 (62,2)		RR=0,96 (0,77; 1,21) ^	-
Ciężkość stanu: 7 (baseline)		63/131 (48,1)	77/154 (50,0)		RR=0,96 (0,76; 1,22) ^	-
Zgon, n/N (%)		Populacja ogólna	15		35/541 (6,5)	61/522 (11,7)
	Ciężkość stanu: 4 (baseline)	1/75 (1,3)		2/63 (3,2)	RR=0,42 (0,04; 4,52) ^ HR=0,42 (0,04; 4,67)	-
	Ciężkość stanu: 5 (baseline)	7/232 (3,1)		21/203 (10,3)	RR=0,29 (0,13; 0,67) ^ HR=0,28 (0,12; 0,66)	14 (9; 37) ^
	Ciężkość stanu: 6 (baseline)	13/95 (13,7)		17/98 (17,4)	RR=0,79 (0,41; 1,53) ^ HR=0,82 (0,40; 1,69)	-
	Ciężkość stanu: 7 (baseline)	14/131 (10,7)		21/154 (13,6)	RR=0,78 (0,42; 1,48) ^ HR=0,76 (0,39; 1,50)	-
	Populacja ogólna	29	59/541 (10,9)	77/522 (14,8)	RR=0,74 (0,54; 1,01) ^ HR=0,73 (0,52; 1,03)	-
	Ciężkość stanu: 4 (baseline)		3/75 (4,0)	3/63 (4,8)	RR=0,84 (0,18; 4,02) ^ HR=0,82 (0,17; 4,07)	-
	Ciężkość stanu: 5 (baseline)		9/232 (3,9)	25/203 (12,3)	RR=0,31 (0,15; 0,66)^ HR=0,30 (0,14; 0,64)	12 (8; 30) ^
	Ciężkość stanu: 6 (baseline)		19/95 (20,0)	20/98 (20,4)	RR=0,98 (0,56; 1,71) ^ HR=1,02 (0,54; 1,91)	-
	Ciężkość stanu: 7 (baseline)		28/131 (21,4)	29/154 (18,8)	RR=1,14 (0,71; 1,81) ^ HR=1,13 (0,67; 1,89)	-
Poprawa stanu klinicznego wg 8-stopniowej skali porządkowej*	Populacja ogólna	15 (±2)	Z uwagi na formę prezentacji wyników w publikacji odstąpiono od ich szczegółowego przedstawienia.		OR=1,5 (1,2; 1,9)	-
	Ciężkość stanu: 4 (baseline)				OR=1,5 (0,8; 2,7)	-
	Ciężkość stanu: 5 (baseline)				OR= 1,6 (1,2; 2,3)	-
	Ciężkość stanu: 6 (baseline)				OR=1,4 (0,9; 2,3)	-
	Ciężkość stanu: 7 (baseline)				OR=1,2 (0,8; 1,9)	-

Beigel 2020b (ACTT-1)					
Ciężkie zdarzenia niepożądane, n/N (%)	28	24,6	31,6	RR=0,78 (0,64; 0,98) ^	15 (9; 65) ^
Ciężka niewydolność oddechowa, n/N (%)		8,8	15,5	RR=0,55 (0,41; 0,80) ^	15 (10; 37) ^
Zdarzenie niepożądane - stopień 3 lub 4, n/N (%)		51,3	57,2	RR=0,89 (0,80; 1,01) ^	-
Autorzy: „Wykazano przewagę 10-dniowego cyklu leczenia remdesiwirem nad placebo w skróceniu czasu do wyzdrowienia u hospitalizowanych pacjentów z COVID-19. Wykazano również istotną poprawę stanu klinicznego wg 8-stopniowej skali w ciągu 15 dni w grupie pacjentów leczonych RDV w porównaniu do placebo.”					
GGN - górna granica normy; ITT – intention-to-treat; NE - niemożliwe do oszacowania; ^Obliczenia własne Agencji (RR – relative risk); RR (z publikacji) – rate ratio; nd – nie dotyczy; SD – odchylenie standardowe; # 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 dostarczania tlenu, 5-hospitalizacja z wentylacją tlenem, 6-hospitalizacja z koniecznością wentylacji nieinwazyjnej lub tlenoterapii wysokoprzepływowej, 7 -hospitalizacja z mechaniczną wentylacją lub ECMO, 8 - zgon); ^Wyniki po stratyfikacji w modelu Coxa; & National Early Warning Score					

Tabela 13. Opis metodyki i wyników badania Wang 2020

Wang 2020					
Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (The Lancet, 29.04.2020)					
Metodyka	Populacja	Interwencja	Kontrola	Ograniczenia	
RCT wieloośrodkowe podwójnie zaślepione; Kraj: Chiny Czas trwania badania: 06.02.2020-12.03.2020	N=237 Wiek: 65 (IQR: 56-71) <u>Kryteria włączenia:</u> hospitalizowani pacjenci w wieku ≥ 18 r.ż.; SARS-CoV-2 potwierdzony wynikiem PCR; zapalenie płuc potwierdzone badaniem obrazowym; saturacja krwi ≤94% przy oddychaniu powietrzem; wskaźnik oksygenacji <300 mmHg; wystąpienie objawów w okresie do 12 dni przed włączeniem do badania. <u>Kryteria wykluczenia:</u> 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	– 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		Interwencja	Kontrola	Statystyczna znamienność różnic	
zdarzenie	okres obserwacji (dni)			parametr względny HR/RR (95% CI)	parametr bezwzględny
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)		
		Podanie >10 dni od wystąpienia objawów		HR=1,07 (0,63; 1,83)	-
23 (#)		24(#)			
Wystąpienie poprawy klinicznej, n/N (%)		103/158 (65)	45/78 (58)	OR ^S =1,37 (0,79; 2,39)	-
Zgon, n/N (%)		Ogółem		RR ^S =1,09 (0,54; 2,18)	-
		22/158 (14%)	10/78 (13%)		
		Podanie ≤10 dni od wystąpienia objawów		RR ^S =0,76 (0,29; 1,95)	-
		8/71 (11)	7/47 (15)		
		Podanie >10 dni od wystąpienia		RR ^S =1,48 (0,45; 4,88)	-
12/84 (14)		3/31 (10)			
Wypis ze szpitala (%)		92/150 (61)	45/77 (58)	OR=1,15 (0,67; 1,96)	-
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane, n/N (%)		102/155 (66)	50/78 (68)	RR ^S =1,03 (0,84; 1,26)	-

Wang 2020					
Ciężkie zdarzenia niepożądane, n/N (%)		28/155 (18)	20/78 (26)	RR ^s =0,71 (0,43; 1,17)	-
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zaprzestania leczenia, n/N (%)		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 14. Opis metodyki i wyników badania Goldman 2020

Goldman 2020						
Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19 (The New Angland Journal of Medicine, 27.05.2020)						
Metodyka	Populacja		Interwencja I	Interwencja II	Ograniczenia	
Wieloośrodkowe badanie RCT bez stratyfikacji, otwarte, III fazy. Randomizacja 1:1 Czas trwania badania 6.03.2020-26.03.2020 Obie grupy podczas leczenia RDV kontynuowały terapię wspomagającą wg uznania badacza przez cały czas trwania badania. 55 szpitali (USA, Włochy, Hiszpania, Niemcy, Hong Kong, Singapur, Korea Południowa, Tajwan)	N= 397 Pacjenci z laboratoryjnie potwierdzonym zakażeniem SARS-CoV-2 <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 <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) Choroby współistniejące (N ₁ /N ₂): cukrzyca – 24%/22%; hiperlipidemia- 20%/25%; nadciśnienie - 50%/50%; astma - 14%/11%.		N ₁ = 200 RDV – 5 dni 1.dzień – 200 mg i.v. 1x1 2-5 dzień – 100 mg i.v.1x1 172 pacjentów ukończyło 5-dniowy cykl leczenia RDV, 16 zostało wypisano ze szpitala.	N ₂ = 197 RDV – 10 dni 1.dzień – 200 mg i.v. 1x1 2-10 dzień – 100 mg i.v. 1x1 86 pacjentów ukończyło 10-dniowy cykl leczenia RDV, 68 osób wypisano wcześniej, 22 nie ukończyło leczenia z powodu AE, 12 pacjentów zmarło.	– 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		5-dni RDV	10-dni RDV	Statystyczna znamienność różnic		
zdarzenie	czas obserwacji (dni)			parametr względny (95% CI)**	parametr bezwzględny / BaD	
Czas do uzyskania poprawy stanu klinicznego o min. 2 pkt w 7-st.skali, dni (IQR)	nd	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)	
	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)	-	

Goldman 2020					
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)	-
Jakiegolwiek 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 remdesiwir 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 15. Opis metodyki i wyników badania Spinner 2020

Spinner 2020					
Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19 (JAMA, 15.09.2020)					
Metodyka	Populacja	Interwencja 1 RDV 10 dni	Interwencja 2 RDV 5 dni	Kontrola	Ograniczenia
RCT, otwarte, wieloośrodkowe (105 szpitali w USA, Europie i Azji), III fazy Okres badania: 15.03-20.05.2020	N=584 <u>Kryteria włączenia:</u> Pacjenci z potwierdzonym COVID-19 (umiarkowana postać) (do 4 dni przed randomizacją), wiek ≥ 18 lat lub ≥ 12 i < 18 lat (przy wadze ≥ 40 kg), hospitalizowani, SpO ₂ $> 94\%$ (on room air), zmiany w płucach widoczne w RTG <u>Kryteria wykluczenia:</u> udział w innym badaniu klinicznym, równoczesne leczenie innymi lekami p/wirusowymi (< 24 h), wentylacja mechaniczna, ALAT lub AspAT 5-krotnie powyżej normy, kreatynina < 50 mL/min, ciąża lub karmienie piersią, nadwrażliwość na RDV lub jego metabolity	Ni1=197 z czego do analizy włączono 193 RDV przez 10 dni RDV: i.v. 1 dzień – 200 mg, 2-10 dzień – 100 mg, czas infuzji 30-60 min.	Ni2=199, z czego do analizy włączono 191 RDV przez 5 dni RDV: i.v. 1 dzień – 200 mg, 2-5 dzień – 100 mg, czas infuzji 30-60 min.	Nk=200 Leczenie standardowe (SoC)	<ul style="list-style-type: none"> Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą pacjentów otrzymujących 10-dniowy kurs RDV a grupą otrzymującą SoC mógł być związany z medianą czasu leczenia RDV, wynoszącą 6 dni; Zmiany w protokole badania dotyczące zdefiniowania pierwszorzędnego punktu końcowego (w oryginalnym protokole badania pierwszorzędnym punktem końcowym był odsetek pacjentów wypisanych ze szpitala do 14 dnia badania); Możliwe różnice w standardach postępowania między ośrodkami; Brak stratyfikacji wg ośrodków badawczych (różne praktyki w zakresie wypisu ze szpitala); Brak zaślepienia, co potencjalnie mogło przekładać się na różnice w zakresie opieki nad pacjentami i raportowania wyników; Znaczny odsetek utraty pacjentów z badania; Brak oceny innych parametrów laboratoryjnych, które mogą stanowić predyktory odpowiedzi na leczenie; Używana skala 7-stopniowa wykazuje pewne ograniczenia w odniesieniu do wykrywania różnic pomiędzy pacjentami, w szczególności w sytuacji, gdy decyzja o wypisie podyktowana jest innymi czynnikami niż poprawa kliniczna
	Wiek, mediana (IQR)	56 (45-66)	58 (48-66)	57 (45-66)	
	Mężczyźni	118 (61)	114 (60)	125 (63)	
	BMI, mediana (ICQ)	28 (25-32)	27 (24-30)	27 (24-31)	
	Stan pacjenta wg 7-stopniowej skali* w 1. dniu, n (%)	3	1 (1)	2 (1)	
		4	23 (12)	29 (15)	
		5	163 (84)	160 (84)	
		6	6 (3)	0	
	Choroby współistniejące, n (%)	Sercowo-naczyniowe	111 (58)	111 (58)	
		Nadciśnienie	85 (44)	82 (43)	
		Cukrzyca	85 (44)	71 (37)	
		Astma	31 (16)	22 (12)	
	Stosowane leczenie, %	GKS	29 (15)	33 (17)	
		HQC / CQ	22 (11)	16 (8)	
		LPV / RTV	11 (6)	10 (5)	
		TOC	1 (1)	1 (1)	
		AZM	41 (21)	35 (18)	
	Czas trwania objawów, mediana	8 dni	8 dni	9 dni	

Wyniki											
Punkt końcowy			Interwencja 1 RDV 10 dni	Interwencja 2 RDV 5 dni	Kontrola	parametr względny RR (95% CI) / p				parametr bez- względny	
Zdarzenie		Okres obserwacji				Interwencja 1 vs kontrola		Interwencja 2 vs kontrola			
Stan kliniczny pacjenta wg 7- stopniowej skali*, n(%)	1	Dzień 11.	2 (1)	0	4 (2)	0,51 (0,09; 2,74)^	p=0,18	0,11 (0,01; 1,06)^	OR= 1,65 (1,09; 2,48)	-	
	2		1 (1)	0	4 (2)	0,11 (0,01; 2,06)^		0,11 (0,01; 1,06)^			
	3		0	5 (3)	7 (4)	0,07 (0,01; 1,18)^		0,72 (0,23; 2,22)^			
	4		12 (6)	7 (4)	11 (6)	1,11 (0,50; 2,45)^		0,64 (0,25; 1,61)^			
	5		44 (23)	38 (20)	46 (23)	0,97 (0,66; 1,40)^		0,83 (0,57; 1,22)^			
	6		9 (5)	7 (4)	8 (4)	1,14 (0,45; 2,9)^		0,88 (0,33; 2,38)^			
	7		125 (65)	134 (70)	120 (60)	1,06 (0,91; 1,24)^		1,12 (0,97; 1,30)^			
Poprawa kliniczna o ≥2 pkt^, n(%)		Dzień 5.	72 (37)	61 (32)	66 (33)	1,11 (0,85; 1,45)^		0,93 (0,70; 1,24)^		-	
		Dzień 7.	92 (48)	106 (56)	94 (47)	0,99 (0,81; 1,23)^		1,13 (0,93; 1,38)^		-	
		Dzień 11.	126 (65)	134 (70)	121 (61)	1,06 (0,91; 1,23)^		1,11 (0,96; 1,29)^		-	
		Dzień 14.	148 (77)	146 (76)	135 (68)	1,06 (0,98; 1,26)^		1,09 (0,96; 1,24)^		-	
		Dzień 28.	174 (90)	171 (90)	166 (83)	1,06 (0,98; 1,15)^		1,04 (0,95; 1,17)^		-	
Poprawa kliniczna^^, n(%)		Dzień 5.	74 (38)	67 (35)	71 (36)	1,06 (0,82; 1,37)^		0,95 (0,72; 1,24)^		-	
		Dzień 7.	94 (49)	114 (60)	101 (51)	0,95 (0,77; 1,15)^		1,13 (0,95; 1,36)^		-	
		Dzień 11.	132 (68)	141 (74)	128 (64)	1,05 (0,91; 1,21)^		1,11 (0,97; 1,27)^		-	
		Dzień 14.	153 (79)	153 (80)	145 (73)	1,07 (0,96; 1,20)^		1,06 (0,95; 1,19)^		-	
		Dzień 28.	178 (92)	175 (92)	170 (85)	1,06 (0,99; 1,15)^		1,04 (0,96; 1,12)^		-	
Zgon, n(%)		28 dni	3 (2)	2 (1)	4 (2)	0,50 (0,09; 2,71)^		0,76 (0,18; 3,39)^		-	
Zdarzenia niepożądane, n (%)	Ogółem	bd	113 (59)	98 (51)	93 (47)	1,23 (1,02; 1,50)^		1,06 (0,86; 1,30)^		NNT =4	
	≥3 stopnia		24 (12)	20 (10)	24 (12)	1,02 (0,60; 1,73)^		0,83 (0,48; 1,47)^		-	
	Ciężkie		10 (5)	9 (5)	18 (9)	0,56 (0,27; 1,19)^		0,50 (0,23; 1,09)^		-	
	Przerwanie leczenia z powodu AE		8 (4)	4 (2)	bd	-		-		-	

Wnioski autorów: Wyniki badania wskazują na przewagę 5-dniowego cyklu leczenia remdesiwirem nad leczeniem standardowym w odniesieniu do stanu klinicznego pacjentów mierzonego w 7-stopniowej skali. Nie wykazano natomiast istotnych różnic pomiędzy 10-dniowym cyklem remdesiwiru a leczeniem standardowym.

GKS – glikokortykosteroidy; *wg 7-stopniowej skali porządkowej: 1 – zgon, 2 - hospitalizacja z inwazyjną wentylacją mechaniczną / ECMO 3 - hospitalizacja z wentylacją nieinwazyjną lub tlenoterapią wysokoprzepływową, 4 - hospitalizacja z suplementacją tlenu (tlenoterapia niskoprzepływową), 5 - Hospitalizacja bez konieczności suplementacji tlenu ale wymagana ciągła opieka medyczna (*ongoing medical care*), 6 - Hospitalizacja bez konieczności suplementacji tlenu oraz ciągłej opieki medycznej (*ongoing medical care*), 7 – brak hospitalizacji; ^ obliczenia własne Agencji; ^^Poprawa o ≥2 pkt w 7-stopniowej skali względem stanu wyjściowego; ^^^Definiowana jako poprawa z 2-5 pkt wyjściowo do 6-7 pkt lub z 6 pkt wyjściowo do 7 pkt; AE (ang. *adverse event*); bd – brak danych; HCQ – hydroksychlorochina; CQ – chlorochina; LPV / RTV – lopinawir / rytonawir; TOC – tocilizumab; AZM – azytromycyna; SoC – leczenie standardowe;

Tabela 16. Opis metodyki i wyników badania SOLIDARITY (Pan 2020)

SOLIDARITY					
Repurposed antiviral drugs for COVID-19 – interim WHO SOLIDARITY trial results (NEJM, 2.12.2020)					
Metodyka	Populacja		Interwencja	Kontrola	Ograniczenia
RCT, otwarte, wieloośrodkowe (405 ośrodków, 30 państw) prowadzone przez WHO Czas trwania badania - 22.03-11.10.2020r. Ramiona badania: HCQ, RDV, IFN-β1a, LPV/RTV, opieka standardowa.	N=11 266 pacjentów (łącznie), N=5 451 (dla domeny remdesiwir)		N=2 743 (analiza ITT*)	N=2 708 (analiza ITT)	<ul style="list-style-type: none"> – Wyniki analizy śródterminowej; – Brak informacji, jakie terapie wchodziły w skład opieki standardowej; – W trakcie trwania badania część pacjentów otrzymywała inne leki oprócz badanych; – Brak analizy wyników w zależności od stanu klinicznego pacjentów; – Przeważający udział ośrodków z Azji, Afryki i Ameryki Południowej (78% - populacja inna niż europejska); – Brak zaślepienia; – Nie sprecyzowano kryteriów wykluczenia z badania.
	Kryteria włączenia: wiek ≥18 r.ż., rozpoznanie COVID-19, hospitalizacja, brak przewidywanego przeniesienia pacjenta w ciągu 72h, brak przeciwwskazań do stosowania przypisanej terapii		RDV przez 10 dni (lub do wypisu ze szpitala / zgonu): Dzień 0: 200 mg; dzień 1-9: 100 mg	Opieka standardowa	
	Mężczyźni, n		1706	1725	
	Wiek (lata), n	<50	961	952	
		50-69	1282	1287	
		70+	500	469	
	Wsparcie oddechowe, n	Brak tlenoterapii przy przyjęciu	661	664	
		Tlenoterapia przy przyjęciu	1828	1811	
		Pacjent wentylowany	264	233	
	Obustronne zmiany w płucach, n	Tak	287	259	
		Nie	2175	2153	
		Brak badań obrazowych przy przyjęciu	281	296	
	Hospitalizacja przed podaniem leku, n	0 dni	724	712	
		1 dzień	917	938	
		≥2 dni	1102	1058	
	Lokalizacja geograficzna, n	Europa lub Kanada	715	698	
		Ameryka Łacińska	470	514	
		Azja i Afryka	1558	1496	
	Choroby współistniejące, n	Cukrzyca	707	666	
		Choroby serca	571	567	
		Przewlekłe choroby płuc	151	145	
		Astma	139	139	
		Przewlekłe choroby wątroby	36	41	
	Inne stosowane terapie, %	Glikokortykosteroidy	47,8	47,6	
		Osocze ozdrowieńców	1,9	2,1	
		Inhibitory IL-6	4,9	5,3	
		Interferon (nieobjęty badaniem)	0,1	0,9	
		Leki przeciwwirusowe (nieobjęte badaniem)	2,4	5,6	

SOLIDARITY							
Wyniki							
Punkt końcowy			Interwencja	Kontrola	Statystyczna znamienność różnic		
zdarzenie		okres obserwacji (dni)			parametr względny RR (<i>rate ratio/ risk ratio</i>) (95% CI)	parametr bez-względny (95% CI)	
Śmiertelność wewnątrzszpitalna (analiza ITT), n/N (%)	Ogółem		28	301/2743 (10,9)	303/2708 (11,2)	0,95 (0,81; 1,11)**	-
	Wiek	<50 lat		61/961 (6,9)	59/952 (6,8)	1,08 (0,67; 1,73)	-
		50-69 lat		154/1282 (13,8)	161/1287 (14,2)	0,91 (0,68; 1,21)	-
		>70 lat		86/500 (20,5)	83/469 (21,6)	0,93 (0,63; 1,39)	-
		Wentylacja w momencie włączenia		Wentylowani	98/254 (43,0)	71/233 (37,8)	1,20 (0,80; 1,80)
	Niewentylowani			203/2489 (9,4)	232/2475 (10,6)	0,86 (0,67; 1,11)	-
	Rodzaj wsparcia oddechowego			Brak podawania tlenu	11/661 (2,0)	13/664 (2,1)	0,90 (0,31; 2,58)
		Nisko / wysoko-przepływowa tlenoterapia		192/1828 (12,2)	219/1811 (13,8)	0,85 (0,66; 1,09)	-
		Wentylacja		98/254 (43,0)	71/233 (37,8)	1,20 (0,80; 1,80)	-
	Konieczność rozpoczęcia wentylacji, n/N (%)^			bd	295/2489 (11,9)	284/2475 (11,5)	1,03 (0,89; 1,20)^^^
Konieczność hospitalizacji (%)		7	69	59	-	-	
		14	22	19	-	-	
		21	9	8	-	-	
Wnioski Autorów: Leczenie remdesiwirem wydaje się mieć niewielki wpływ na ogólną śmiertelność wewnątrzszpitalną, konieczność rozpoczęcia wentylacji mechanicznej i długość hospitalizacji.							

* 98,5% pacjentów przyjęło min. 1 dawkę RDV; ** wynik stratyfikowany ze względu na wiek i konieczność wentylacji przy włączeniu do badania; ^ wśród pacjentów niewentylowanych w momencie włączenia do badania; ^^ Obliczenia własne Agencji (RR – *risk ratio*); bd – brak danych

ANEKS 2

Badania obserwacyjne

Tabela 17. Opis metodyki i wyników badania Grein 2020

Grein 2020					
Compassionate Use of Remdesiwr for Patients with Severe Covid-19 (The New England Journal of Medicine, 11.06.2020)					
Metodyka	Populacja	Interwencja	Kontrola	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 ≤94% przy oddychaniu powietrzem lub tlenem; klirens kreatyniny <30 ml/min; ALT i AST- poniżej 5x górnej granicy normy; zgoda na nieprzyjmowanie 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	-	<ul style="list-style-type: none">– Retrospektywna analiza wyników pacjentów leczonych w różnych ośrodkach,– Możliwe błędy w raportowaniu indywidualnych wyników;– Zróznicowana 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		Interwencja	Kontrola	Statystyczna znamienność różnic	
zdarzenie	czas obserwacji (dni)			parametr względny	parametr bezwzględny
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 remdesiwr 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 remdesiwr powoduje więcej szkód niż przynosi korzyści. Wynik badania niekonkludowny.					

*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 18. Opis metodyki i wyników badania Rivera 2020

Rivera 2020						
Utilization of COVID-19 treatments and clinical outcomes among patients with cancer: A COVID-19 and Cancer Consortium (CCC19) cohort study (Cancer Discovery, 22.07.2020)						
Metodyka	Populacja		Interwencja	Kontrola	Ograniczenia	
Badanie obserwacyjne, analiza danych z rejestru Czas trwania badania: 17.03-26.06.2020 Przeprowadzono regresję logistyczną z wieloma zmiennymi (np. choroby współistniejące, stan raka, wyjściowe nasilenie COVID-19)	N=2 186 Dorośli pacjenci z potwierdzonym zakażeniem SARS-CoV-2 oraz inwazyjnym nowotworem 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.		N=124 Remdesiwir 57 pacjentów przyjmowało RDV w monoterapii	Brak leczenia remdesiwirem A: pozytywna kontrola* – 741 B: negatywna kontrola** - 1321	– 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			Interwencja	Kontrola	Statystyczna znamienność różnic	
zdarzenie	okres obserwacji (dni)	parametr względny - adjusted OR (95% CI)			parametr bezwzględny (95% CI)	
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 jakiejkolwiek 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 19. Opis metodyki i wyników badania Olender 2020

Olender 2020					
Remdesivir for Severe COVID-19 versus a Cohort Receiving Standard of Care (Clinical Infectious Diseases, 24.07.2020)					
Metodyka	Populacja		Interwencja	Kontrola	Ograniczenia
<p>Badanie, w którym grupa badana i porównawcza pochodziły z 2 innych badań: grupa badana – z GS-US-540-5773, Goldman 2020 (randomizowane, otwarte badanie III fazy), grupa kontrolna – z badania GS-US-540-5807 (kohortowe, retrospektywne; real-world evidence)</p> <p>Okres badania GS-US-540-5773: 9.03-10.04.2020 (<i>cut-off</i>)</p> <p>GS-US-540-5807: 6.02-10.04.2020 (<i>cut-off</i>)</p>	<p>Pacjenci z potwierdzonym laboratoryjnie COVID-19, hospitalizowani, ciężka postać choroby, wiek ≥ 18 lat, $SpO_2 \leq 94\%$ (<i>on room air</i>) lub wymagający suplementacji tlenu, nacieki płucne potwierdzone w RTG</p>		<p>Ni= 312, z czego do analizy włączono 298</p> <p>RDV i.v. + SoC</p> <p>RDV: 1.dzień – 200 mg, 2.–5. lub 2.–10. dzień – 100 mg</p>	<p>Nk=818, z czego do analizy włączono 816</p> <p>SoC</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Charakter porównania RDV i SoC - analiza danych pacjentów z dwóch badań; – Brak randomizacji związany jest z ryzykiem pominięcia czynników zakłócających, które mogły nie zostać zidentyfikowane; – Pomimo zastosowania metody IPTW oraz regresji wieloczynnikowej wiarygodność badania jest niższa niż badania z randomizacją; – Wszelkie ograniczenia badań 5773 (Goldman 2020) i 5807 zwiększają niepewność analizy, – Możliwe różnice w standardach postępowania między ośrodkami; – Różnice w protokole badań 5773 i 5807 przekładające się m.in. na potencjalną dostępność do innych terapii, w tym eksperymentalnych; część pacjentów stosujących RDV otrzymywało również inne leczenie, mogące pozytywnie wpływać na uzyskiwany efekt terapeutyczny w leczeniu COVID-19; – Możliwość występowania niezidentyfikowanych czynników zakłócających (tj. np. wpływ innych terapii, status socjoekonomiczny);
	Wiek, %	<40 lat	10	11	
		40-64 lat	50	50	
		≥ 65 lat	40	39	
	Mężczyźni, %		59	59	
	Choroby współistniejące (>5%), %	nadciśnienie	47	49	
		nowotwór	12	12	
		cukrzyca	30	26	
		choroba sercowo-naczyniowa	23	22	
		astma	10	13	
		choroby immunologiczne	9	5	
		POChP	12	6	
		niewydolność nerek	9	5	
	Stan pacjenta wg 7-stopniowej skali, %	2	8	6	
		3	11	14	
		4	63	61	
		5	17	19	
		6	0	0	
	Stosowane leczenie, %	azytromycyna	24	24	
		grupa HCQ [#]	15	72	
		inhibitory proteazy HIV	5	5	
		leki biologiczne	8	6	
		rybawiryna	2	2	
	Czas trwania objawów przed włączeniem do badania, mediana w dniach (IQR)		8 (5-10)	7 (4-8)	

Wyniki					
Punkt końcowy		Interwencja	Kontrola	Statystyczna zmienność różnic	
zdarzenie	okres obserwacji (dni)			parametr względny OR (95% CI)	parametr bezwzględny
Poprawa kliniczna (<i>recovery</i>)*, n/N (%)	14	232/298 (74,4)	483/816 (59)	2,03 (95%CI: 1,34; 3,08), p<0,001	-
Zgon, n/N (%)	14	24/298 (7,6)	102/816 (12,5)	0,38 (95%CI: 0,22; 0,68), p=0,001	-
Poprawa o ≥2 pkt lub wypis, %	14	71,9%	58,8%	1,64 (95%CI: 1,10; 2,43), p=0,01	-
Poprawa o ≥1 pkt, %	14	76,2%	60,2%	2,04 (95%CI: 1,37; 3,05), p<0,001	-
Wnioski autorów badania: Leczenie remdesiwirem w porównaniu do terapii standardowej było związane ze zmniejszoną 14-dniową śmiertelnością oraz istotną poprawą kliniczną w 14 dniu u pacjentów z ciężką postacią COVID-19.					

*według 7-stopniowej skali porządkowej; # Grupa HCQ obejmująca aminochinoliny/chlorochinę/ hydroksychlorochinę / siarczan hydroksychlorochiny; SoC – terapia standardowa

Tabela 20. Opis metodyki i wyników badania Flisiak 2020

Flisiak 2020				
Remdesivir-based therapy improved recovery of patients with COVID-19 in the SARSTer multicentre, real-world study (medRxiv, 2.11.2020)				
Metodyka	Populacja	Interwencja	Kontrola	Ograniczenia
<p>Wieloośrodkowy, retrospektywny, nieinterwencyjny program badawczy</p> <p>Kraj: Polska</p> <p>Do badania włączano pacjentów z bazy SARSTer, badającej skuteczność i bezpieczeństwo opcji terapeutycznych stosowanych u pacjentów z COVID-19</p>	<p>N=333</p> <p>Hospitalizowani pacjenci z potwierdzonym COVID-19</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> wiek ≥ 18 r.ż., hospitalizacja w okresie 1.03.2020 - 31.08.2020 r</p> <p>W momencie rozpoczęcia hospitalizacji, u 31% pacjentów w grupie interwencji oraz 39% w grupie kontrolnej zdiagnozowano stan objawowy stabilny z SpO_2 bez tlenu $>95\%$ ($p=0,16$), u odpowiednio 43% i 33% objawowy niestabilny stan z SpO_2 bez tlenu $\leq 95\%$ ($p=0,10$), natomiast u 25% oraz 23% zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS) ($p=0,79$).</p>	<p>N=122</p> <p>Remdesiwir: 1 dzień - 200 mg dawki nasycającej i.v, następnie 100 mg przez 5-10 dni</p>	<p>N=211</p> <p>Lopinawir / rytonawir – 400/100 mg p.o. co 12h do 28h</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Oprócz remdesiwiru u pacjentów stosowano inne terapie eksperymentalne; – Różnice w charakterystyce populacji wyjściowej w zakresie występowania choroby niedokrwiennej serca oraz równoczesnego przyjmowania innych terapii, w tym chlorochiny, osocza ozdrowieńców, heparyn drobnocząsteczkowych w dawkach profilaktycznych, deksametazonu oraz azytromycyny; – Decyzja o schemacie leczenia była podejmowana przez lekarza prowadzącego; – Status publikacji – <i>pre-print</i>
	Wiek, średnia (SD)	58.7 \pm 14.5	56.1 \pm 15.4	
	Mężczyźni (%)	65	60	
	Body mass index, średnia (SD)	29.3 \pm 4.5	28.2 \pm 5.1	
	Choroby współistniejące (%)	Nadciśnienie	53	48
		Choroba niedokrwienne serca	14	6
		Inne choroby serca	11	7
		Cukrzyca	24	18
		Astma	3	3
		POCHP	3	2
		Nowotwory	5	5
	Inne terapie (%)	Chlorochina	5,7	73
		Hydroksychlorochina	1,6	6,6
		Tocilizumab	22	16
		Osocze ozdrowieńców	14	6,2
		LMWH – dawki profilaktyczne	89	65
		LMWH – dawki terapeutyczne	7,4	6,2
		Deksametazon	25	8,5
		Azytromycyna	8	18

Flisiak 2020								
Wyniki								
Punkt końcowy			Interwencja	Kontrola	Statystyczna znamienność różnic			
Zdarzenie		Okres obserwacji			Parametr względny OR (95% CI)	Parametr bez -względny		
Poprawa kliniczna o ≥2 punkty w 8-stopniowej skali porządkowej*, n/N (%)	Ogółem	7	2/122 (1,6)	11/211 (5,2)	OR=0,30 (0,07; 1,39)	-		
		14	56/122 (46)	87/211 (41)	OR= 1,21 (0,77; 1,90)	-		
		21	105/122 (86)	149/211 (71)	OR=2,57 (1,42; 4,65)	-		
		28	113/122 (93)	175/211 (81)	OR=2,58 (1,20; 5,5)	-		
	W zależności od SpO ₂	>95%	7	1/38 (2,6)	7/83 (8,4)	OR=0,29 (0,04; 2,47)	-	
			14	17/38 (45)	37/83 (45)	OR=1,01 (0,47; 2,18)	-	
			21	34/38 (89)	68/83 (82)	OR=1,88 (0,58; 6,09)	-	
			28	37/38 (97)	79/83 (95)	OR=1,87 (0,20; 17,35)	-	
		91-95%	7	0/52 (0)	2/70 (2,9)	OR=0,26 (0,01; 5,55)	-	
			14	28/52 (54)	34/70 (49)	OR=1,23 (0,60; 2,53)	-	
			21	47/52 (90)	54/70 (77)	OR=5,17 (1,10; 24,22)	-	
			28	50/52 (96)	58/70 (83)	OR=5,17 (1,10; 24,22)	-	
		≤90%	7	1/30 (3,3)	2/49 (4,1)	OR=0,81 (0,07; 9,34)	-	
			14	10/30 (33)	12/49 (24)	OR=1,54 (0,57; 4,19)	-	
			21	22/30 (73)	23/49 (47)	OR=3,11 (1,16; 8,32)	-	
			28	24/30 (80)	33/49 (67)	OR=1,94 (0,66; 5,69)	-	
		W zależności od wyniku wyjściowego w 8-punktowej skali	3 – 4	7	1/48 (2,1)	6/96 (6,3)	OR=0,32 (0,04; 2,73)	-
				14	22/48 (46)	39/96 (41)	OR=1,23 (0,62; 2,49)	-
				21	43/48 (90)	70/96 (73)	OR=3,19 (1,14; 8,95)	-
				28	46/48 (96)	84/96 (88)	OR=3,28 (0,71; 15,32)	-
	5		7	1/64 (1,6)	4/106 (3,8)	OR=0,41 (0,04; 3,70)	-	
			14	28/64 (44)	46/106 (43)	OR=1,01 (0,54; 1,90)	-	
			21	54/64 (84)	74/106 (70)	OR=2,33 (1,06; 5,16)	-	
			28	58/64 (91)	85/106 (80)	OR=2,39 (0,91; 6,28)	-	
	6 – 7		7	0/10 (0)	1/9 (11)	OR=0,27 (0,01; 7,51)	-	
			14	6/10 (60)	2/9 (22)	OR=5,25 (0,70; 39,48)	-	
			21	8/10 (80)	5/9 (56)	OR=3,2 (0,42; 24,4)	-	
			28	9/10 (90)	6/9 (67)	OR=4,5 (0,37; 54,16)	-	
Zgon, n/N (%)	Ogółem	bd	5/122 (4,1)	17/211 (8,1)	OR= 0,49 (0,18;)	-		
	Przy SpO ₂ ≤95%	bd	4/82 (4,9)	14/119 (11,7)	OR=0,39 (0,12; 1,21)	-		
Brak poprawy (spadek o 2 pkt), n/N (%)	Ogółem	28	9/122 (7,4)	36/211 (17)	OR=0,39 (0,18; 0,84)	-		
	W zależności od SpO ₂		>95%	1/38 (2,6)	4/83 (4,8)	OR=0,53 (0,05; 4,94)	-	
			91-95%	2/52 (3,8)	12/20 (17)	OR=0,03 (0,005; 0,14)	-	

Flisiak 2020							
		≤90%		6/30 (20)	16/49 (33)	OR=0,52 (0,18; 1,51)	-
	W zależności od wyniku wyjściowego w 7-punktowej skali	3 - 4		2/48 (4,2)	12/96 (13)	OR=0,30 (0,07; 1,42)	-
		5		6/64 (9,4)	21/106 (20)	OR=0,42 (0,16; 1,10)	-
		6 - 7		1/10 (10)	3/9 (33)	OR=0,22 (0,02; 2,67)	-
Konieczność stałej tlenoterapii, n/N (%)			bd	54/122 (44)	107/211 (51)	OR=0,77 (0,49; 1,21) / p=0,31	-
Długość trwania tlenoterapii, średnia (SD)			bd	10,2 ±6,6	12,1 ±11,2	p=0,72	-
Konieczność wentylacji mechanicznej, n/N (%)			bd	7/122 (5,7)	18/211 (8,5)	OR=0,65 (0,27; 1,61)	-
Całkowity czas hospitalizacji, średnia (SD)	Ogółem		bd	15,6 ±6,6	18,1 ±10,4	p=0,07	-
	W zależności od SpO ₂	>95%		14,6 ±4,7	15,7 ±6,2	p=0,61	-
		91-95%		15,2 ±6,7	16,6 ±9,0	p=0,30	-
		≤90%		17,5 ±8,2	25,0 ±14,7	p=0,03	-
	W zależności od wyniku wyjściowego w 8-punktowej skali	3 - 4		14,3 ±5,2	17,0 ±9,2	p=0,12	-
		5		16,2 ±7,3	18,8 ±11,4	p=0,26	-
		6 - 7		17,9 ±6,7	21,7 ±8,7	p=0,52	-
	Pozytywny wynik RT-PCR 30 dni po hospitalizacji, n/N (%)			30	5/122 (4,1)	19/211 (9)	OR=0,43 (0,16; 1,19) / p=0,12
Zdarzenia niepożądane, n/N (%)	Ogółem		bd	24/122 (20)	83/211 (39)	OR=0,38 (0,22; 0,64)	-
	Biegunka			0	53/211 (25)	OR=0,01 (0,001; 0,20)	-
	Wzrost poziomu aminotransferaz			12/122 (9,8)	6/211 (2,8)	OR=3,73 (1,36; 10,20)	-
	Nudności			2/122 (1,6)	18/211 (8,5)	OR=0,57 (0,11; 2,87)	-
	Wymioty			1/122 (0,8)	13/211 (6,2)	OR=0,13 (0,02; 0,97)	-
	Wydłużenie odcinka QT			0	11/211 (5,2)	OR=0,07 (0,004; 1,22)	-
Wnioski Autorów: Remdesiwir wykazuje skuteczność w leczeniu pacjentów z COVID-19, w szczególności u pacjentów z saturacją ≤95%.							

* 1 – brak hospitalizacji; 2 – brak hospitalizacji, bez ograniczeń aktywności pacjenta i/lub konieczności tlenoterapii; 3 - hospitalizacja, bez konieczności tlenoterapii i stałej opieki medycznej; 4 - hospitalizacja ze stałą opieką medyczną, bez konieczności tlenoterapii; 5 – hospitalizacja z niskoprzepływową tlenoterapią; 6 – hospitalizacja z tlenoterapią wysokoprzepływową lub wentylacją nieinwazyjną; 7 – hospitalizacja z wentylacją mechaniczną lub ECMO; 8 – zgon; LMWH – heparyny drobnocząsteczkowe

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:

- 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 łe). 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 ($aOR=0,41$, 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).

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).

Badanie Olender 2020

Badanie Olender 2020 stanowi porównanie ramion pochodzących z dwóch różnych analiz: 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.

Efektywność kliniczną remdesiwiru w połączeniu z leczeniem standardowym porównywano względem leczenia standardowego.

Porównywane grupy pacjentów były leczone w zbliżonym okresie.

Po korekcie z zastosowaniem metody *inverse probability of treatment weighting* (IPTW) wszystkie zmienne kliniczne w porównywanych grupach, za wyjątkiem częstości występowania POChP, miały równomierny rozkład.

Jako pierwszorzędowy punkt końcowy oceniano poprawę kliniczną (ang. *recovery*), mierzoną w 7-stopniowej skali. Definicję poprawy klinicznej, rozumianą jako zwiększenie liczby punktów, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 21. Definicja poprawy klinicznej (ang. *recovery*) mierzonej 7-stopniową skalą

Skala	Opis stanu klinicznego	Ocena punktowa wyjściowo	Ocena punktowa w 14. dniu
1	Zgon	nd	nd
2	Hospitalizacja z inwazyjną wentylacją mechaniczną/ECMO	2	5–7
3	Hospitalizacja z wentylacją nieinwazyjną/tlenoterapia wysokoprzepływowa	3	5–7

⁸ 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.

Skala	Opis stanu klinicznego	Ocena punktowa wyjściowo	Ocena punktowa w 14. dniu
4	Hospitalizacja z suplementacją tlenu (tlenoterapia niskoprzepływowa)	4	5–7
5	Hospitalizacja bez konieczności dostarczania tlenu (ang. <i>breathing room air</i>)	5	6–7
6	Hospitalizacja bez konieczności dostarczania tlenu (ang. <i>breathing room air</i>) lub ciągłej opieki medycznej (ang. <i>ongoing medical care</i>)	6	7
7	Brak hospitalizacji	nd	nd

Zaobserwowano istotną różnicę w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego (poprawa kliniczna według 7-stopniowej skali porządkowej) w 14. dniu na korzyść grupy otrzymującej remdesiwir (OR=2,03, 95%CI: 1,34; 3,08). Odnotowano również istotne zmniejszenie ryzyka zgonu (o 62%) w grupie pacjentów leczonych remdesiwirem (OR=0,38, 95%CI: 0,22; 0,68) w porównaniu do leczenia standardowego.

Do ograniczeń badania Olender 2020 należy charakter porównania RDV i SoC (analiza danych z 2 badań), brak randomizacji zwiększający ryzyko nieuwzględnienia czynników zakłócających, możliwe różnice w standardach postępowania między ośrodkami. Dodatkowo, autorzy badania wskazują, że niższa śmiertelność była związana m.in. z niższym wiekiem, wyższą wyjściową liczbą punktów (wg 7-stopniowej skali), brakiem chorób sercowo-naczyniowych oraz POChP.

Badanie Flisiak 2020

SARSTer stanowi retrospektywny, nieinterwencyjny program badawczy, którego celem jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa opcji terapeutycznych stosowanych u pacjentów z COVID-19 w Polsce w zależności od parametrów wyjściowych oraz z uwzględnieniem różnych punktów końcowych oceniających skuteczność terapii. [14] Projekt obejmuje 30 polskich ośrodków, w tym 10 ośrodków pediatrycznych. Głównym kryterium włączenia do projektu jest rozpoznanie COVID-19 bez względu na wdrożone postępowanie terapeutyczne.

Do analizy skuteczności i profilu bezpieczeństwa remdesiwiru względem lopinawiru/rytonawiru (technologia lekowa uznana za nieprzynoszącą korzyści klinicznych w analizowanym wskazaniu) włączono 333 pacjentów powyżej 18 r.ż., hospitalizowanych w okresie 1.03.2020 - 31.08.2020 r. Do ramienia pacjentów przyjmujących remdesiwir włączono 122 chorych, natomiast do ramienia kontrolnego, przyjmującego lopinawir / rytonawir, 211 pacjentów. Remdesiwir podawany był dożylnie, pierwszego dnia w dawce nasycającej równej 200 mg, a następnie w dawce podtrzymującej 100 mg przez 5–10 dni. LPV/RTV podawane były doustnie w dawce 400/100 mg co 12 godzin do 28 dni.

Za pierwszorzędowy punkt końcowy przyjęto poprawę kliniczną (definiowaną jako obniżenie wyniku o ≥ 2 punkty w skali porządkowej, gdzie 1 - pacjent niehospitalizowany, bez ograniczeń w aktywności, 8 – zgon) w 7., 14., 21. i 28. dniu hospitalizacji. Dodatkowe punkty końcowe obejmowały zgon, brak poprawy klinicznej po 28 dniach hospitalizacji, czas hospitalizacji, konieczność tlenoterapii, czas tlenoterapii, konieczność wentylacji mechanicznej oraz dodatni wynik RT-PCR po 30 dniach od pierwszego wykrycia.

Poprawa stanu klinicznego, oceniana w znormalizowanej skali porządkowej (*ordinal scale*) w 21. dniu hospitalizacji osiągnęła wartość 86% w ramieniu remdesiwiru oraz 71% w ramieniu kontrolnym (OR=2,57 (95% CI: 1,42; 4,65); $p=0,001$). W dniu 28. poprawa stanu klinicznego w obydwu grupach wynosiła odpowiednio 93% oraz 81% (OR=2,58 (95% CI: 1,20; 5,57); $p=0,01$). Stratyfikacja wyników dla pierwszorzędowego punktu końcowego ze względu na wyjściowy poziom saturacji wykazała, że przy $SpO_2 \leq 90\%$, w 21. dniu hospitalizacji istotnie więcej pacjentów w ramieniu remdesiwiru wykazywało poprawę kliniczną w stosunku do ramienia kontrolnego (73% vs. 47%; OR=3,11 (95% CI: 1,16; 8,32); $p<0,05$). W przypadku SpO_2 na poziomie 90-95%, w 28. dniu hospitalizacji istotnie wyższy odsetek pacjentów z ramienia interwencji wykazywał poprawę kliniczną (96% vs. 83%; OR=5,17 (95% CI: 1,10; 24,22), $p<0,05$). W przypadku saturacji $>95\%$, wyniki w porównywanych grupach były zbliżone, jednak obserwowany jest trend w zakresie poprawy klinicznej na korzyść remdesiwiru.

W przypadku stratyfikacji pacjentów względem wyniku wyjściowego w skali porządkowej, przy wyjściowym wyniku na poziomie 3-4, poprawę kliniczną zaobserwowano u 90% osób w ramieniu remdesiwiru oraz 73% w ramieniu lopinawiru/rytonawiru (OR=3,19 (95% CI: 1,14; 8,95); $p<0,05$), natomiast w przypadku poziomu 5 odpowiednio u 84% i 70% (OR=2,33 (95% CI: 1,06; 5,16); $p<0,05$).

W grupie pacjentów leczonych remdesiwirem śmiertelność wyniosła 4,1% (5/122), natomiast w grupie przyjmującej lopinawir/rytonawir 8,1% (17/211). W przypadku pacjentów z $SpO_2 \leq 95\%$ odsetki te wyniosły odpowiednio 4,9% (4/82) w ramieniu remdesiwiru i 11,8% (14/119) w ramieniu lopinawiru/rytonawiru.

Brak poprawy klinicznej w ciągu 28 dni zaobserwowano u 7,4% pacjentów w ramieniu remdesiwiru i 17% pacjentów w grupie kontrolnej (OR=0,39 (95% CI: 0,18; 0,84); $p<0,01$). Chorzy leczeni remdesiwirem rzadziej wymagali tlenoterapii (44% vs. 51%; OR=0,77 (95% CI: 0,49; 1,21); $p=0,31$), jej czas był także krótszy w porównaniu do ramienia kontrolnego (10,2 dni $\pm 6,6$ vs. 12,1 dni $\pm 11,2$; $p=0,75$). Wentylacja mechaniczna była konieczna w przypadku 5,7% chorych w grupie remdesiwiru oraz 8,5% w grupie kontrolnej (OR=0,65 (95% CI: 0,27; 1,61); $p=0,39$) całkowita długość hospitalizacji wyniosła 15,6 $\pm 6,6$ dni w grupie badanej oraz 18,1 $\pm 10,4$ dni w grupie kontrolnej ($p=0,07$), z kolei pozytywny wynik RT-PCR po 30 dniach hospitalizacji uzyskało odpowiednio 4,1% oraz 9% pacjentów (OR=0,43 (95% CI: 0,16; 1,18); $p=0,12$).

Zdarzenia niepożądane raportowano istotnie częściej u pacjentów przyjmujących lopinawir/rytonawir w porównaniu do pacjentów otrzymujących remdesiwir (20% vs. 39%; OR=0,38 (95% CI: 0,22; 0,64); $p<0,001$). Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: biegunka (0 vs. 25%), wzrost poziomu aminotransferaz (9,8% vs. 2,8%), nudności (1,6% vs. 8,5%), wymioty (0,8% vs. 6,2%) oraz wydłużenie odcinka QT (0 vs. 5,2%).

Analizując wyniki badania Flisiak 2020, należy uwzględnić ograniczenia badania - status publikacji (pre-print), stosowanie innych terapii eksperymentalnych oprócz remdesiwiru, a także różnice w charakterystyce populacji wyjściowej w zakresie występowania choroby niedokrwiennej serca oraz równoczesnego przyjmowania innych terapii, w tym chlorochiny, osocza ozdrowieńców, heparyn drobnocząsteczkowych w dawkach profilaktycznych, deksametazonu oraz azytromycyny.

Badania wtórne

W ramach przeglądu odnaleziono 5 badań wtórnych, stanowiących przeglądy systematyczne z metaanalizą (Alexander 2020, Zhu 2020, Piscoya 2020, Wilt 2020, Elsayah 2020). Kryteria włączenia do ww. przeglądów spełniły badania RCT (Wang 2020, Beigel 2020a, Spinner 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 22). Dodatkowo, wszystkie z powyższych badań wtórnych uwzględniały wstępne wyniki badania ACTT-1 (Beigel 2020a).

Pomimo istotnej heterogeniczności badań Beigel 2020a 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 klinicznej⁹), 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 Piscoya 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 2020a, 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 2020a i 28 dni – Wang 2020. Należy również podkreślić istotne rozbieżności w definicji punktów końcowych dotyczących czasu do poprawy klinicznej – w badaniu Beigel 2020a analizowano dane dla czasu do wyzdrowienia.

Metaanaliza Zhu 2020, podobnie jak Alexander 2020, biorąca pod uwagę wyniki badań Wang 2020 oraz Beigel 2020a, 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 remdesiwir 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 2020a oraz danymi pochodzącymi z metaanalizy Piscoya 2020. Jako liczbę zgonów podano 33 w ramieniu przyjmującym remdesiwir (w publikacji Piscoya – 32) oraz 55 w ramieniu kontrolnym (w publikacji Piscoya – 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).

Z kolei przegląd systematyczny Wilt 2020, obejmujący badania: Beigel 2020a, Goldman 2020, Spinner 2020 i Wang 2020, wykazał, że w porównaniu z placebo, remdesiwir powoduje:

⁹ Beigel 2020b – 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.

- niewielkie zmniejszenie śmiertelności (ARD, -4% do 1%) (niska wiarygodność);
- znaczną poprawę stanu klinicznego (ARD, 7% do 10%) (umiarkowana wiarygodność),
- skrócenie czasu do poprawy klinicznej (mała wiarygodność),
- niewielkie zmniejszenie potrzeby wentylacji mechanicznej lub ECMO (mała wiarygodność),
- niewielkie skrócenie długości pobytu w szpitalu lub jego brak (mała wiarygodność).

Zdaniem autorów PS Wilt 2020, porównując 10- i 5-dniowy schemat podawania remdesiwiru, 5 dni terapii może zmniejszyć śmiertelność, zwiększyć powrót do zdrowia lub poprawę kliniczną, zmniejszając przy tym częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych u hospitalizowanych pacjentów niewymagających mechanicznej wentylacji.

Wskazane przez autorów PS Wilt 2020 główne ograniczenia przeglądu to uwzględnienie w analizach wstępnie opublikowanych wyników oraz fakt, iż połowa włączonych badań to badania otwarte.

Wyniki przeglądu systematycznego z metaanalizą Elsawah 2020, uwzględniającego badania Beigel 2020, Spinner 2020, Wang 2020, Goldman 2020 oraz Grein 2020, wykazały, że leczenie 10-dniowym cyklem remdesiwiru zwiększa odsetek wyzdrowień w dniu 14. o 50% wśród pacjentów z ciężkim COVID-19 (RR=1,5; 95% CI: 1,33; 1,7), natomiast w dniu 28. o 14% wśród pacjentów z umiarkowanym i ciężkim COVID-19 (RR=1,14, 95% CI: 1,06; 1,22). Ponadto remdesiwir zmniejszył śmiertelność w dniu 14. o 36% wśród pacjentów w stanie ciężkim i umiarkowanym (RR=0,64, 95% CI: 0,45; 0,92), natomiast w 28. dniu nie zaobserwowano różnic w śmiertelności (RR=1,05, 95% CI: 0,56; 1,97). Pacjenci z COVID-19, niepoddawani wentylacji mechanicznej wykazywali lepszą odpowiedź na remdesiwir w zakresie wyzdrowienia (RR=0,3, 95% CI: 0,13; 0,7) i śmiertelności (RR=2,33, 95% CI: 1,24; 4,4) w dniu 14. Remdesiwir zmniejszył odsetek poważnych działań niepożądanych 6%, nie zgłoszono żadnych istotnych zdarzeń niepożądanych w stopniu 3 lub 4. Autorzy metaanalizy konkludują, że remdesiwir poprawia szybkość powrotu do zdrowia zarówno u pacjentów z umiarkowanym, jak i ciężkim COVID-19, ale najlepszą skuteczność uzyskuje się u w stanie ciężkim, ale bez wentylacji mechanicznej

Zestawienie badań pierwotnych włączonych do przeglądu AOTMiT oraz zidentyfikowanych badań wtórnych przedstawia Tabela 22.

Tabela 22. Zestawienie badań włączonych do przeglądu AOTMiT oraz badań wtórnych włączonych do analizy

Badanie	AOTMiT	Piscoya 2020 ¹⁵	Alexander 2020 ¹⁶	Zhu 2020 ¹⁷	Wilt 2020 ¹⁸	Elsawah 2020 ¹⁹
Wang 2020	+	+	+	+	+	+
Beigel 2020a (ACTT-1) ²⁰ – preliminary report	– §	+	+	+	+	–
Beigel 2020b (ACTT-1) – final report	+	–	–	–	–	+
Goldman 2020	+	–	–	–	+	+
Grein 2020	+ *	+	–	–	–	+
SOLIDARITY (Pan 2020)	+	–	–	–	–	–
Flisiak 2020	+	–	–	–	–	–
Antinori 2020	– ^	+	–	–	–	–
Spinner 2020	+	–	–	–	+	+

„+” badanie włączone do przeglądu; „–” badanie niewłączone do przeglądu; § częściowe wyniki badania, dla którego włączono wyniki końcowe; ^ 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)

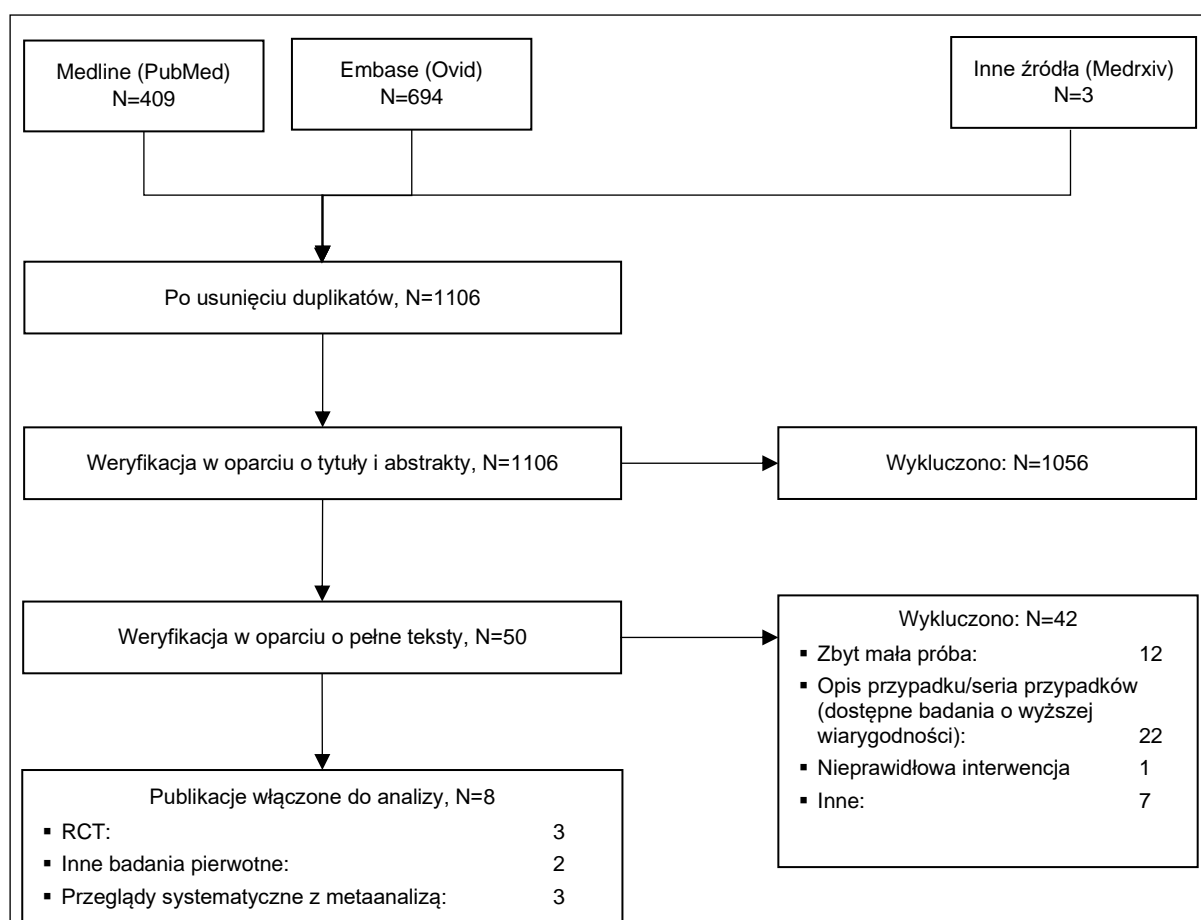
Pozostałe odnalezione przeglądy systematyczne bez metaanaliz zweryfikowano w zakresie rodzaju włączonych badań pierwotnych. Badania pierwotne spełniające kryteria włączenia do niniejszego przeglądu poddano szczegółowej ekstrakcji danych.

ANEKS 3

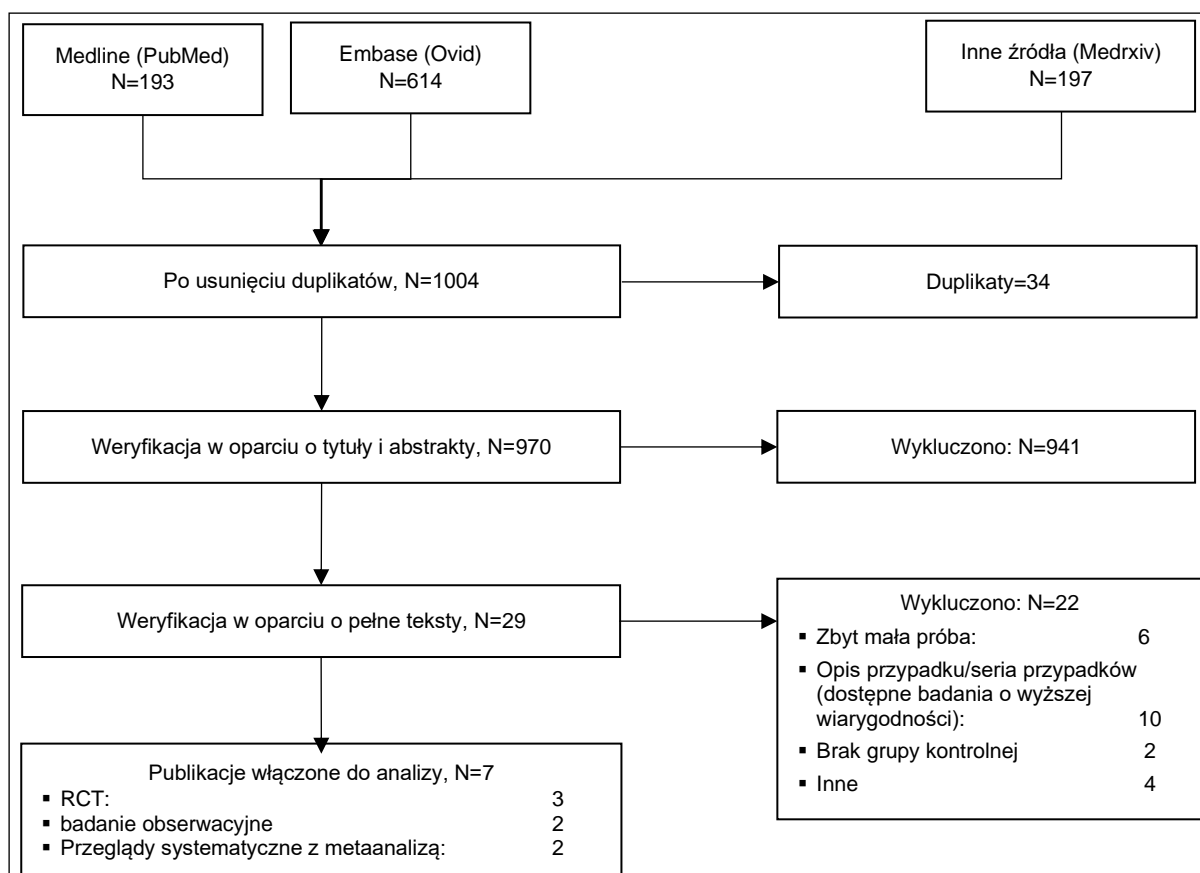
Tabela 23. Strategie wyszukiwania w PubMed i Embase

Filtry: publikacje w języku polskim i angielskim

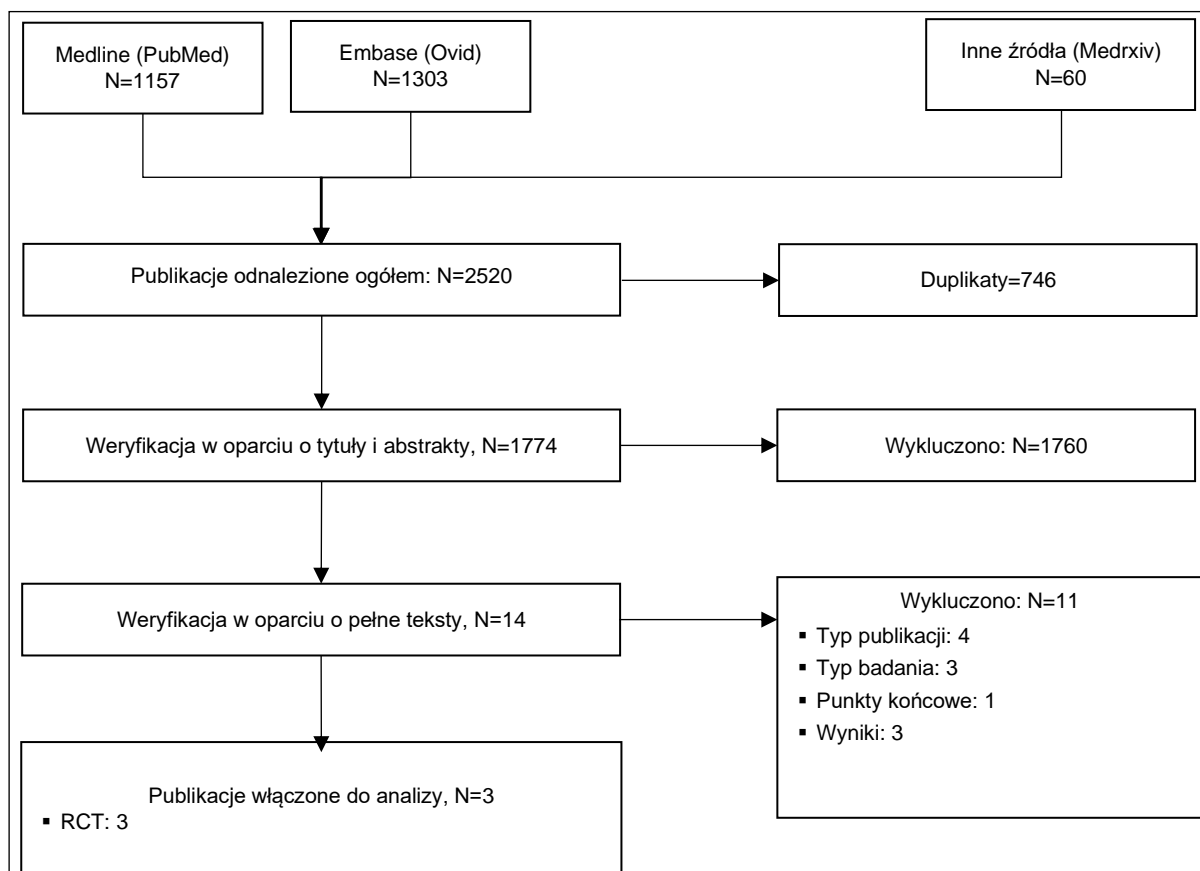
Pubmed (daty wyszukiwania: 27.07.2020, 3.11.2020, 22.09.2021)
<p>(((((remdesivir OR GS-5734) OR GS5734) OR GS 5734)) OR "Remdesivir" [Supplementary Concept])) AND ("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept] OR "COVID-19"[Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory 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)</p>
Embase (daty wyszukiwania: 28.07.2020, 3.11.2020, 22.09.2021)
<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>



Rysunek 3. Proces selekcji doniesień, zgodnie z zaleceniami PRISMA (daty wyszukiwania: 27–28.07.2020 r.)



Rysunek 4. Proces selekcji doniesień, zgodnie z zaleceniami PRISMA (data wyszukiwania: 3.11.2020 r.)



Rysunek 5. Proces selekcji doniesień, zgodnie z zaleceniami PRISMA (data wyszukiwania: 22.09.2021r.)

Tabela 24. Badania pierwotne i wtórne włączone do przeglądu Agencji

L.p.	Badanie	Tytuł
Włączone badania pierwotne		
1.	DiSCoVeRy (Ader 2021)	Remdesivir plus standard of care versus standard of care alone for the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19 (DiSCoVeRy): a phase 3, randomised, controlled, open-label trial.
2.	NOR-Solidarity (Barrat-Due 2021)	Evaluation of the Effects of Remdesivir and Hydroxychloroquine on Viral Clearance in COVID-19. A Randomized Trial.
3.	Beigel 2020a	Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Preliminary Report
4.	ACTT-1 (Beigel 2020b)	Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report
5.	Goldman 2020	Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19
6.	Grein 2020	Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19
7.	Manajan 2021	Clinical outcomes of using remdesivir in patients with moderate to severe COVID-19
8.	Olender 2020	Remdesivir for Severe COVID-19 versus a Cohort Receiving Standard of Care. Clinical Infectious Diseases
9.	Pan 2020	Repurposed antiviral drugs for COVID-19 –interim WHO SOLIDARITY trial results
10.	Rivera 2020	Utilization of COVID-19 treatments and clinical outcomes among patients with cancer: A COVID-19 and Cancer Consortium (CCC19) cohort study
11.	Spinner 2020	Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients with Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial.
12.	Wang 2020	Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial
13.	Flisiak 2020	Remdesivir-based therapy improved recovery of patients with COVID-19 in the SARSTer multicentre, real-world study
Włączone badania wtórne		
1.	Alexander 2020	Remdesivir use in patients with coronavirus COVID-19 disease: a systematic review and meta-analysis of the Chinese Lancet trial with the NIH trial
2.	Elsawah 2020	Efficacy and safety of remdesivir in hospitalized Covid-19 patients: Systematic review and meta-analysis including network meta-analysis
3.	Piscoya 2020	Efficacy and harms of Remdesivir for the treatment of COVID-19: a systematic review and meta-analysis
4.	Wilt 2020	A Living Systematic Review for an American College of Physicians Practice Points
5.	Zhu 2020	Efficacy and Safety of Remdesivir for COVID-19 Treatment: An Analysis of Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Trials

Tabela 25. Badania pierwotne i wtórne wykluczone na etapie analizy pełnych tekstów

L.p.	Badanie	Tytuł	Przyczyna wykluczenia
Wykluczone badania pierwotne			
1.	Ahluwalia 2020	A Proposed Strategy for Management of Immunosuppression in Heart Transplant Patients with COVID-19	Zbyt mała wielkość próby w ramieniu interwencji (<50 osób)
2.	Anderson 2020	The use of convalescent plasma therapy and Remdesivir in the successful management of a critically ill obstetric patient with novel coronavirus2019 infection: A case report	Opis przypadku; oprócz remdesiwiru stosowano także osocze ozdrowieńców
3.	Antinori 2020	Compassionate Remdesivir treatment of severe Covid-19 pneumonia in intensive care unit (ICU) and Non-ICU patients: Clinical outcome and differences in post treatment hospitalisation status	Zbyt mała wielkość próby w ramieniu interwencji (< 50 osób), badanie jednoramienne
4.	Akinosoglou 2020	Remdesivir and Tocilizumab: Mix or Match	Opis przypadku, remdesiwir w skojarzeniu z tocilizumabem
5.	Baang 2020	Prolonged SARS-CoV-2 replication in an immunocompromised patient	Opis przypadku, dostępne badania wyższej jakości
6.	Bamford 2020	Infant With SARS-CoV-2 Infection Causing Severe Lung Disease Treated With Remdesivir	Opis przypadku, dostępne badania wyższej jakości

L.p.	Badanie	Tytuł	Przyczyna wykluczenia
7.	Burwick 2020	Compassionate Use of Remdesivir in Pregnant Women With Severe Coronavirus Disease 2019	Badanie retrospektywne bez grupy kontrolnej, dostępne dowody wyższej jakości
8.	Bhumbra 2020	Clinical Features of Critical Coronavirus Disease 2019 in Children	Zbyt mała wielkość próby w ramieniu interwencji (< 50 osób)
9.	Bhatraju 2020	Covid-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region - Case Series	Opis serii przypadków, dostępne badanie wyższej wiarygodności
10.	Byrd 2020	SARS-CoV-2 and HIV coinfection: clinical experience from Rhode Island, United States	Zbyt mała wielkość próby w ramieniu interwencji (< 50 osób)
11.	Chao 2020	Clinical Characteristics and Outcomes of Hospitalized and Critically Ill Children and Adolescents with Coronavirus Disease 2019 at a Tertiary Care Medical Center in New York City	Opis serii przypadków, dostępne badanie wyższej wiarygodności
12.	COVID-19 Investigation Team 2020	Clinical and virologic characteristics of the first 12 patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the United States	Opis serii przypadków, dostępne badanie wyższej wiarygodności
13.	Douedi 2020	Novel coronavirus 2019 (COVID-19): A case report and review of treatments	Opis przypadku, dostępne badanie wyższej wiarygodności
14.	Duarte-Salles 2020	Baseline characteristics, management, and outcomes of 55,270 children and adolescents diagnosed with COVID-19 and 1,952,693 with influenza in France, Germany, Spain, South Korea and the United States: an international network cohort study	Zbyt mała wielkość próby w ramieniu interwencji (< 50 osób)
15.	Durante-Mangoni 2020	Early experience with remdesivir in SARS-CoV-2 pneumonia	Opis serii przypadków, dostępne badanie wyższej wiarygodności
16.	Dubert 2020	Case report study of the first five COVID-19 patients treated with Remdesivir in France	Opis serii przypadków, dostępne badanie wyższej wiarygodności
17.	Durante-Mangoni 2020	Early experience with Remdesivir in SARS-CoV-2 pneumonia	Opis serii przypadków, dostępne badanie wyższej wiarygodności
18.	Dzhafer 2020	Compassionate Drug Use - Time Arising for a New Law in Bulgaria in the Era of COVID-19	Nieprawidłowa interwencja
19.	Easterlin 2020	Extremely Preterm Infant Born to a Mother With Severe COVID-19 Pneumonia	Opis przypadku, dostępne badanie wyższej wiarygodności
20.	Elkattawy 2020	Unfortunate Outcomes in Patients With SARSCoV-2 Superimposed on Pneumococcal Pneumonia	Opis przypadku, dostępne badanie wyższej wiarygodności
21.	Frauenfelder 2020	Infant With SARS-CoV-2 Infection Causing Severe Lung Disease Treated With Remdesivir	Opis przypadku, dostępne badanie wyższej wiarygodności
22.	Franzetti 2020	Interleukin-1 receptor antagonist anakinra in association with Remdesivir in severe Coronavirus disease 2019: A case report	Opis przypadku, dostępne badanie wyższej wiarygodności
23.	Gonzalez-Dambrauskas 2020	Pediatric Critical Care and COVID-19	Zbyt mała wielkość próby w ramieniu interwencji (< 50 osób)
24.	Gotzinger 2020	COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study	Zbyt mała wielkość próby w ramieniu interwencji (< 50 osób)
25.	Grimaldi 2020	Characteristics and outcomes of acute respiratory distress syndrome related to COVID-19 in Belgian and French intensive care units according to antiviral strategies: the COVADIS multicentre observational study.	Zbyt mała wielkość próby w ramieniu interwencji (< 50 osób)
26.	Gubitosa 2020	Marked Sinus Bradycardia Associated With Remdesivir in COVID-19: A Case and Literature Review	Opis przypadku, dostępne badanie wyższej wiarygodności
27.	Helleberg 2020	Persistent COVID-19 in an Immunocompromised Patient Temporarily Responsive to Two Courses of Remdesivir Therapy	Opis przypadku, dostępne badanie wyższej wiarygodności
28.	Hillaker 2020	Delayed Initiation of Remdesivir in a COVID-19 Positive Patient	Opis przypadku, dostępne badanie wyższej wiarygodności
29.	Holshue 2020	First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States	Opis przypadku, dostępne badanie wyższej wiarygodności
30.	Hundt 2020	Abnormal Liver Tests in COVID-19: A Retrospective Observational Cohort Study of 1827 Patients in a Major U.S. Hospital Network	Zbyt mała wielkość próby w ramieniu interwencji (< 50 osób)

L.p.	Badanie	Tytuł	Przyczyna wykluczenia
31.	Igbinosa 2020	Use of remdesivir for pregnant patients with severe novel coronavirus disease 2019	Opis serii przypadków, dostępne badanie wyższej wiarygodności
32.	Kaushik 2020	Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection: A Multi-institutional Study from New York City.	Zbyt mała wielkość próby w ramieniu interwencji (< 50 osób)
33.	Kujawski 2020	First 12 patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the United States	Opis serii przypadków, dostępne badanie wyższej wiarygodności
34.	Lee 2020	Clinical Experience with Use of Remdesivir in the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2: a Case Series	Opis serii przypadków, dostępne badanie wyższej wiarygodności
35.	Lee 2020	Remdesivir for the Treatment of Severe COVID-19: A Community Hospital's Experience	Badanie retrospektywne bez grupy kontrolnej, dostępne dowody wyższej jakości
36.	Lescure 2020	Clinical and virological data of the first cases of COVID-19 in Europe: a case series	Opis serii przypadków, dostępne badanie wyższej wiarygodności
37.	Malsy 2020	Sustained response after remdesivir and convalescent plasma therapy in a B-cell depleted patient with protracted COVID-19	Opis przypadku, dostępne badanie wyższej wiarygodności
38.	Mancilla-Galindo 2020	Use of antivirals and antibiotics for COVID-19 in Mexico City: A Real-World Multicenter Cohort Study	Zbyt mała wielkość próby w ramieniu interwencji (< 50 osób)
39.	Massimo 2020	Pharmacokinetics of Remdesivir and GS-441524 in two critically ill patients who recovered from COVID-19	Badanie dotyczy farmakokinetyki, opis serii przypadków, dostępne badanie wyższej wiarygodności
40.	Meyer 2020	Lack of Antiviral Activity of Darunavir against SARS-CoV-2	Badanie dotyczy farmakokinetyki
41.	McCoy 2020	Compassionate use of Remdesivir for treatment of severe coronavirus disease 2019 in pregnant women at a United States academic center	Zbyt mała wielkość próby w ramieniu interwencji (< 50 osób)
42.	Montastruc 2020	Hepatic disorders with the use of Remdesivir for coronavirus 2019 (COVID-19)	Rejestr <1000 pacjentów
43.	Naqvi 2020	Tocilizumab and Remdesivir in a Pregnant Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)	Opis przypadku, dostępne badanie wyższej wiarygodności
44.	Orf 2020	Remdesivir during induction chemotherapy for newly diagnosed paediatric acute lymphoblastic leukaemia with concomitant SARS-CoV-2 infection	Opis przypadku, dostępne badanie wyższej wiarygodności
45.	Pasquini 2020	Effectiveness of remdesivir in patients with COVID-19 under mechanical ventilation in an Italian ICU	Zbyt mała wielkość próby w ramieniu interwencji (<50 osób)
46.	Pereira 2020	COVID-19 in solid organ transplant recipients: Initial report from the US epicenter	Zbyt mała wielkość próby w ramieniu interwencji (<50 osób)
47.	Pierce – Williams 2020	Clinical course of severe and critical COVID-19 in hospitalized pregnancies: a US cohort study.	Zbyt mała wielkość próby w ramieniu interwencji (<50 osób)
48.	Placik 2020	Bronchopleural fistula development in the setting of novel therapies for acute respiratory distress syndrome in SARS-CoV-2 pneumonia	Opis przypadku, dostępne badanie wyższej wiarygodności
49.	Rajagopal 2020	Extracorporeal Membrane Oxygenation in the Treatment of Severe Pulmonary and Cardiac Compromise in Coronavirus Disease 2019: Experience with 32 Patients.	Zbyt mała wielkość próby w ramieniu interwencji (<50 osób)
50.	Sabers 2020	Use of remdesivir in the presence of elevated LFTs for the treatment of severe COVID-19 infection	Opis przypadku, dostępne badanie wyższej wiarygodności
51.	Sanville 2020	A Community Transmitted Case of Severe Acute Respiratory Distress Syndrome due to SARS CoV2 in the United States.	Opis przypadku, dostępne badanie wyższej wiarygodności
52.	Segar 2020	Flight of the COVID-19 patient: Experience with a Wuhan evacuee: A case report.	Opis przypadku, dostępne badanie wyższej wiarygodności
53.	Sodani 2020	Successful recovery from COVID-19 pneumonia after receiving baricitinib, tocilizumab, and Remdesivir. A case report: Review of treatments and clinical role of computed tomography analysis	Opis przypadku, dostępne badanie wyższej wiarygodności
54.	Tempestilli 2020	Pharmacokinetics of Remdesivir and GS-441524 in two critically ill patients who recovered from COVID-19	Badanie dotyczy farmakokinetyki
55.	Yi 2020	Early Experience With COVID-19 and Solid Organ Transplantation at a US High-volume Transplant Center	Zbyt mała wielkość próby w ramieniu interwencji (<50 osób)

L.p.	Badanie	Tytuł	Przyczyna wykluczenia
56.	Zampino 2020	Liver injury in Remdesivir-treated COVID-19 patients	Zbyt mała wielkość próby w ramieniu interwencji (<50 osób)
Wykluczone badania wtórne			
57.	Roshanshad 2020	Remdesivir Efficacy in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review	Dostępny bardziej aktualny przegląd
58.	Zhu 2020	Efficacy and Safety of Remdesivir for COVID-19 Treatment: An Analysis of Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trials	Dostępny bardziej aktualny przegląd
59.	Kow 2020	Effect of remdesivir on mortality in patients with COVID-19: A metaanalysis of randomized control trials	Dostępny bardziej aktualny przegląd
60.	Musa 2020	Remdesivir for the Treatment of COVID-19: A Systematic Review of the Literature	Dostępny bardziej aktualny przegląd
61.	Shih 2020	Remdesivir for coronavirus 2019 (COVID-19): More promising but still unproven.	Nieprawidłowa metodologia
62.	Shrestha 2020	Remdesivir: A potential game-changer or just a myth? A systematic review and meta-analysis	Dostępny bardziej aktualny przegląd
63.	Verdugo-Paiva 2020	Remdesivir for the treatment of COVID-19: A living systematic review	Dostępny bardziej aktualny przegląd
64.	Yokoyama 2020	Effect of remdesivir on patients with COVID-19: A network meta-analysis of randomized control trials	Dostępny bardziej aktualny przegląd

Tabela 26. Badania pierwotne wykluczone na etapie analizy pełnych tekstów (wersja 1.2, 5.10.2021)

L.p.	Badanie	Tytuł	Przyczyna wykluczenia
Wykluczone badania pierwotne			
1.	Alegre-Del Rey 2021	Remdesivir and mortality reduction in COVID-19 patients: a systematized subgroup analysis of clinical trials.	Analiza post-hoc dostępnych wcześniej wyników
2.	Anderson 2021	Hospital Length of Stay for Patients with Severe COVID-19: Implications for Remdesivir's Value.	Punkt końcowy – badanie obejmuje wyniki dotyczące kosztów stosowania RDV
3.	Bonazzetti 2021	Remdesivir in moderate to severe COVID-19: A matter of time?	Typ badania - badanie retrospektywne – dostępne dowody wyższej jakości
4.	Castagna 2021	Baseline characteristics associated with clinical improvement and mortality in hospitalized patients with moderate COVID-19.	Typ publikacji – abstrakt konferencyjny, brak dostępnej publikacji pełnotekstowej
5.	Charan 2021	Rapid review of suspected adverse drug events due to remdesivir in the WHO database; findings and implications.	Typ badania - rejestr obejmujący <1000 pacjentów
6.	Ippolito 2021	Length of remdesivir treatment in patients with severe COVID-19.	Typ publikacji – komentarz
7.	Lee 2021	Remdesivir and systemic corticosteroids for the treatment of COVID-19: A Bayesian re-analysis.	Analiza post-hoc dostępnych wcześniej wyników
8.	Ogbuagu 2021	Acute kidney injury in patients with moderate COVID-19 treated with RDV versus SOC.	Typ publikacji – abstrakt konferencyjny, brak dostępnej publikacji pełnotekstowej
9.	Pallotto 2021	Potential remdesivir-related transient bradycardia in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19).	Badanie retrospektywne – dostępne dowody wyższej jakości
10.	Paules 2021	Remdesivir for the prevention of invasive mechanical ventilation or death in COVID-19 - A post-hoc analysis of the Adaptive COVID-19 Treatment Trial-1 Cohort Data.	Analiza post-hoc dostępnych wcześniej wyników
11.	Tsang 2020	Impact of baseline alanine aminotransferase levels on the safety and efficacy of remdesivir in moderate COVID-19 patients.	Typ publikacji – abstrakt konferencyjny, brak dostępnej publikacji pełnotekstowej

- ¹ 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>
- ² Beigel H, Tomashek K, Dodd I. et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report, <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2007764>
- ³ 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)
- ⁴ 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>
- ⁵ Rivera DR, Peters S, Panagiotou OA, et al. Utilization of COVID-19 treatments and clinical outcomes among 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
- ⁶ Beigel H, Tomashek K, Dodd I. et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report, <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2007764>
- ⁷ Spinner, C. D., Gottlieb, R. L., Criner, G. J., López, J. R. A., Cattelan, A. M., Viladomiu, A. S. & Chai, L. Y. A. (2020). Effect of Remdesivir vs standard care on clinical status at 11 days in patients with moderate COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA*, 324(11), 1048-1057.
- ⁸ Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, et al; WHO Solidarity Trial Consortium. Repurposed antiviral drugs for Covid-19 — interim WHO Solidarity trial results. *N Engl J Med.* 2021;384:497-511. [PMID: 33264556] doi:10.1056/NEJMoa2023184
- ⁹ 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
- ¹⁰ Flisiak R. et al. Remdesivir-based therapy improved recovery of patients with COVID-19 in the SARSTer multicentre, real-world study. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.10.30.20215301>; November 3, 2020.
- ¹¹ Ader F., Bouscambert-Duchamp M., Hites M. et al. Remdesivir plus standard of care versus standard of care alone for the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19 (DisCoVeRy): a phase 3, randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis* 2021 Published Online September 14, 2021 [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00485-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00485-0)
- ¹² Barratt-Due A., Olsen I.Ch., Nezvalova-Henriksen K. et al. Evaluation of the Effects of Remdesivir and Hydroxychloroquine on Viral Clearance in COVID-19. A Randomized Trial. *Annals of Internal Medicine*, 13 July 2021. doi:10.7326/M21-0653
- ¹³ Mahajan L. Singh AP, Gifty. Clinical outcomes of using remdesivir in patients with moderate to severe COVID-19: A prospective randomised study. *Indian J Anaesth* 2021;65:41-6
- ¹⁴ <http://www.pteilchz.org.pl/informacje/sarster/>
- ¹⁵ 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
- ¹⁶ 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>
- ¹⁷ 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>
- ¹⁸ Wilt TJ, Kaka AS, MacDonald R, Greer N, Obley A, Duan-Porter W. Remdesivir for Adults With COVID-19 : A Living Systematic Review for an American College of Physicians Practice Points. *Ann Intern Med.* 2020 Oct 5. doi: 10.7326/M20-5752. Epub ahead of print. PMID: 33017170.
- ¹⁹ Elsayah HK, Elsayah MA, Abdallah MS, ElShafie AH. Efficacy and safety of remdesivir in hospitalized Covid-19 patients: Systematic review and meta-analysis including network meta-analysis. *Rev Med Virol.* 2020 Oct 31:e2187. doi: 10.1002/rmv.2187. Epub ahead of print. PMID: 33128490.
- ²⁰ Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 —Preliminary Report. *N Engl J Med.* 2