

INFORME v.2

30-abril-2020

Remdesivir como potencial terapia frente al COVID-19

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

IDEAS CLAVE

- Actualmente no existe un tratamiento efectivo bien validado para el COVID-19.
- Remdesivir (RDV) es un fármaco experimental cuyo acceso en España se canaliza fundamentalmente a través de cinco ensayos clínicos activos.
- RDV se ha mostrado activo frente a diversos virus (COVID-19, SARS-CoV y MERS-CoV) en estudios preclínicos. Varios ensayos clínicos aún están en marcha.
- El único ensayo clínico publicado (**Wang et al.**) en pacientes con COVID-19 grave no muestra beneficios con RDV frente a placebo en el tiempo hasta mejora clínica o mortalidad.
- Los estudios sin grupo control presentan importantes limitaciones y carecen de interés clínico cuando se dispone de fuentes de información más robustas.
- En cuanto al estudio adaptativo ACTT, es preciso esperar a la finalización y publicación íntegra de su protocolo y resultados para valorar adecuadamente cualquier potencial hallazgo positivo preliminar.
- El perfil de efectos adversos de RVD aún no se conoce en detalle. Se han descrito casos de diarrea, rash, fracaso renal o hipotensión, entre otros, si bien el evento adverso más característico es la elevación de enzimas hepáticas ALT y AST.
- Se han identificado escasas interacciones clínicamente relevantes con otros fármacos (metamizol, rifampicina). En particular, RDV no altera el intervalo QTc.

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

Este principio activo fue objeto de controversia cuando, en un primer momento, la FDA estadounidense le concedió la calificación de medicamento huérfano empleado para tratar una enfermedad rara. En base a esta designación, la compañía fabricante

tenía derecho a ventajas fiscales y otros derechos. Finalmente la FDA retiró a remdesivir su estatus de medicamento huérfano a instancias del propio fabricante (1).

INTRODUCCIÓN

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

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

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

UNA LECTURA CRÍTICA DE LA EVIDENCIA CLÍNICA

La web de ClinicalTrials.gov (<https://clinicaltrials.gov>) registra 7 ensayos clínicos activos iniciados con RDV con al menos un brazo control. Uno de los **proyectos en marcha** más ambiciosos es el **ensayo SOLIDARITY**, auspiciado por la Organización Mundial de la Salud y en el que participarán centros españoles (6). Una sinopsis del protocolo del estudio se puede consultar en el Registro Español de Ensayos Clínicos (<https://reec.aemps.es>). Comparará 5 posibles estrategias de tratamiento del COVID-19: Lopinavir/ritonavir, remdesivir, Lopinavir/ritonavir + interferón β , cloroquina / hidroxiclороquina y cuidados estándar. La variable principal será la mortalidad por todas las causas, estratificada según la gravedad de la enfermedad en el momento de la aleatorización.

En la actualidad existe un ensayo clínico con resultados disponibles acerca del uso de RDV en pacientes con COVID-19.

Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet. 2020. Doi: 10.1016/S0140-6736(20)31022-9.

Se trata de un estudio aleatorizado 2:1, doble ciego, multicéntrico y controlado con placebo, finalizado prematuramente por dificultades de reclutamiento. Los 237 pacientes incluidos presentaban infección grave por COVID-19, con neumonía confirmada y saturación de oxígeno <95% o PaO₂/FiO₂ ≤300 mmHg (7). Se aleatorizaron a recibir RDV 200 mg el día 1 seguido de 100 mg los días 2-10, durante 10 días, o placebo, permitiéndose en ambos grupos el uso de otros fármacos antivirales, interferón o corticoides. La variable principal fue el tiempo hasta la mejora clínica, realizándose seguimiento durante 28 días. **Los resultados no encontraron diferencias entre RDV y placebo** en la variable principal [Hazard Ratio 1,23 IC95% (0,87-1,75)], ni en las variables secundarias, incluyendo mortalidad. La tasa de efectos adversos fue similar en ambos grupos, si bien la interrupción del tratamiento fue más frecuente en los pacientes con RDV (12%) que en aquellos del grupo placebo (5%).

Estos datos contrastan con el anuncio hecho por Gilead, fabricante de RDV, sobre los resultados de otro estudio en pacientes con COVID-19 grave (8). A falta de su publicación, la declaración de la compañía asegura que los pacientes que recibieron RDV durante 5 días mejoraron su estado clínico en la misma medida que los que recibieron RDV durante 10 días. Sin embargo, dado que **el estudio no contaba con un grupo control**, nada puede concluirse acerca del potencial papel de RDV en esa supuesta mejora.

También llama la atención la inusual nota de prensa publicada por el **National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)**, institución que patrocina un estudio con RDV (Estudio ACTT) y del cual comenta los resultados de un **análisis interino** (9). El ensayo clínico presenta un diseño adaptativo, en el cual se permite la evaluación de varios tratamientos al mismo tiempo y, mediante análisis intermedios, se produce el descarte o introducción de nuevos fármacos. Los resultados preliminares indicarían un menor tiempo de recuperación en los pacientes asignados al grupo RDV (11 días) que en aquellos del grupo placebo (15 días). No obstante, es imprescindible esperar a la finalización y publicación del estudio completo para confirmar estos potenciales hallazgos. Por otro lado, el único acceso al protocolo se encuentra en ClinicalTrials.gov (NCT04280705), el cual muestra que la variable principal se ha modificado en al menos dos ocasiones hasta llegar a la definición actual fechada el 16 de abril. Esta estrategia exploratoria puede aportar valor para un primer cribado de sustancias pero al mismo tiempo tiene dificultad para garantizar el mismo nivel de evidencia que un ensayo clínico con diseño cerrado.

Finalmente, cabe mencionarse la serie de casos descrita en el estudio de **Grein et al.** (10). Este estudio no controlado aporta información de 53 pacientes analizados con confirmación de COVID-19 y que tuvieron necesidad de aporte suplementario de oxígeno o al menos una saturación de O₂ menor del 95%. Todos recibieron RDV a través del circuito de uso compasivo durante un máximo de 10 días, con dosis de 200 mg el primer día y 100 mg los siguientes 9 días, realizándose un seguimiento de 28 días desde el inicio del tratamiento (o hasta el alta hospitalaria o fallecimiento si se

producían antes). El 68% de los pacientes mejoraron en la necesidad de aporte de oxígeno y un 15% empeoraron, siendo la mejora más frecuente en aquellos pacientes con menor gravedad. El 13% de los participantes falleció después de completar el tratamiento con RDV, teniendo mayor riesgo los mayores de 70 años, aquellos con mayor creatinina sérica y los que requerían ventilación invasiva. Los efectos adversos más frecuentes de RDV fueron la **elevación de enzimas hepáticas, diarrea, rash, fracaso renal e hipotensión**. El 8% interrumpió prematuramente el tratamiento con RDV. Las **limitaciones del estudio** son importantes, comenzando por la pobre calidad metodológica de una cohorte sin grupo control. También son destacables el pequeño tamaño de muestra, la breve duración del seguimiento, la ausencia de información sobre carga viral o el desconocimiento acerca de 8 pacientes inicialmente tratados pero sin información adicional.

RIESGO DE EVENTOS ADVERSOS CON REMDESIVIR

Al tratarse de un fármaco experimental el perfil de efectos adversos de RVD aún no se conoce en detalle. Se puede afirmar que el **evento adverso** más característico de RDV es la **elevación de enzimas hepáticas ALT y AST**. Es recomendable estimar sus niveles antes de iniciar el tratamiento, así como el estado de la función renal, suspendiendo o no iniciando la administración de RDV si se observa un nivel de AST más de 5 veces el límite superior normal o una tasa de filtrado glomerular <30 mL/min (3).

En lo que respecta a posibles **interacciones con otros fármacos**, hasta el momento no se han identificado importantes contraindicaciones a excepción de la precaución de su uso junto a **otros fármacos con hepatotoxicidad demostrada**, como rifampicina (5). En base a su farmacocinética de rápida distribución, metabolismo y excreción, la probabilidad de interacciones clínicamente relevantes parece baja (se recomienda monitorización con el uso de metamizol). RDV no provoca alteraciones en el intervalo QTc (11).

CONFLICTO DE INTERESES

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Mahase E. Covid-19: what treatments are being investigated? BMJ 2020;368:m1252 doi: 10.1136/bmj.m1252
2. Tratamientos disponibles para el manejo de la infección respiratoria por SARS-CoV-2. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. 16/04/2020. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid%e2%80%91119/tratamientos-disponibles-para-el-manejo-de-la-infeccion-respiratoria-por-sars-cov-2/>
3. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Intensive Care Med (2020). <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06022-5>.
4. Mulangu S, Dodd LE, Davey RT, Jr., Tshiani Mbaya O, Proschan M, Mukadi D, et al. A Randomized, Controlled Trial of Ebola Virus Disease Therapeutics. NEJM 2019;381(24):2293-303. doi: 10.1056/NEJMoa1910993.
5. EMA – Human Medicines Division. Summary on compassionate use. 03/04/2020. EMA/178637/2020 Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/summary-compassionate-use-remdesivir-gilead_en.pdf
6. World Health Organization. “Solidarity” clinical trial for COVID-19 treatments. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments>
7. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet. 2020. Doi: 10.1016/S0140-6736(20)31022-9.
8. Gilead announces results from Phase 3 trial of investigational antiviral remdesivir in patients with severe COVID-19. Disponible en: <https://www.gilead.com/news-and-press/press-room/press-releases/2020/4/gilead-announces-results-from-phase-3-trial-of-investigational-antiviral-remdesivir-in-patients-with-severe-covid-19>
9. NIH clinical trial shows remdesivir accelerates recovery from advanced COVID-19. Disponible en: <https://www.niaid.nih.gov/news-events/nih-clinical-trial-shows-remdesivir-accelerates-recovery-advanced-covid-19>
10. Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. NEJM 2020; DOI: 10.1056/NEJMoa2007016
11. Liverpool Drug Interactions Group. Interactions with experimental COVID-19 therapies. 09/04/2020. Disponible en: <http://www.covid19-druginteractions.org/>