



Coronavirus: novità sul remdesivir

Data 30 aprile 2020
Categoria infettivologia

Sono disponibili i risultati di tre studi sul remdesivir, ma vi sono ancora incertezze.

Mai come in queste settimane si susseguono le notizie su nuovi studi riguardanti i farmaci per combattere la COVID-19, in particolare il **remdesivir**.

Il **primostudio** è già stato sommariamente anticipato in una pillola precedente .

Si tratta di uno studio randomizzato e controllato contro placebo in cui sono stati arruolati pazienti ricoverati (età ≥ 18 anni) per COVID-19, con sintomi iniziati da 12 giorni o meno, con saturazione di ossigeno inferiore o uguale a 94% e polmonite.

I partecipanti sono stati trattati con terapia usuale oppure terapia usuale associata a remdesivir ev per 10 giorni (200 mg il primo giorno e poi 100 mg/die).

Tra i farmaci usati nella terapia usuale potevano esserci: lopinavir/ritonavir, steroidi, interferone.

L'endpoint primario era il tempo di miglioramento clinico fino al 28° giorno.

Si è visto che **non vi era differenza** tra i due gruppi per quanto riguarda l'endpoint primario.

Tuttavia nei pazienti trattati entro 10 giorni dall'inizio dei sintomi il miglioramento era più veloce (18 giorni in media versus 23 giorni).

Il trattamento è stato interrotto anticipatamente a causa di eventi avversi nel 18% del gruppo remdesivir e nel 5% del gruppo controllo.

In tutto sono stati reclutati 237 pazienti: 158 trattati con remdesivir e 79 con placebo.

Lo studio era stato **pianificato** per arruolare circa 450 pazienti, ma è stato interrotto anticipatamente per mancanza di soggetti dato che a Wuhan si era riusciti a controllare l'epidemia.

Il **secondostudio** è stato reso noto dai National Institutes of Health (NIH) americani .

Si tratta dello studio denominato ACTT (Adaptive COVID-19 Treatment Trial), sponsorizzato dallo stesso NIH, in cui sono stati arruolati circa 1100 pazienti ricoverati per COVID-19 grave.

L'endpoint primario era il tempo di miglioramento clinico definito in questo modo: ritorno alle normali occupazioni o dimissione dall'ospedale.

In particolare i pazienti trattati miglioravano in media in 11 giorni, rispetto ai 15 giorni del placebo.

Come endpoint secondario è stata valutata anche la mortalità: 8% versus 11,6% ($p = 0,059$).

I risultati del **terzostudio** sono stati resi noti con un comunicato stampa dalla ditta che produce il remdesivir . Da quanto si apprende dal comunicato lo studio ha confrontato una terapia con remdesivir della durata di 10 giorni con una terapia con lo stesso farmaco della durata di 5 giorni. Al 14° giorno non vi era differenza tra i due gruppi per quanto riguarda l'esito primario (tempo di miglioramento clinico).

Al 14° giorno erano stati dimessi 129 pazienti su 200 del gruppo 5 giorni e 106 su 197 del gruppo 10 giorni.

Quali **conclusioni** si possono trarre?

Anzitutto una premessa: gli endpoint hard da valutare **dovrebbero essere** la mortalità e la necessità di ricorso alla terapia intensiva/ventilazione invasiva. Altri endpoint come il tempo di miglioramento clinico e la clearance del virus sono da considerarsi endpoint meno rilevanti.

Purtroppo gli studi qui recensiti **non rispondono** alla domanda se il remdesivir riduce la mortalità e i ricoveri in terapia intensiva dato il tipo di endpoint primario scelto.

Il primo studio è stato interrotto anticipatamente: quindi è sottodimensionato rispetto al disegno originario (come ha fatto notare la ditta produttrice). Qualsiasi risultato va quindi preso con molta prudenza. Anche i migliori risultati rilevati con una analisi per sottogruppi nei pazienti con sintomi iniziali è poco indicativo.

Il secondo studio mostra un trend di riduzione della mortalità a favore del remdesivir, tuttavia si trattava di un endpoint secondario e la riduzione ottenuta non era statisticamente significativa.

Infatti, anche ammesso si trattasse di un outcome primario, un valore di $p = 0,059$ significa che vi è il 5,9% di probabilità che il risultato sia dovuto al caso (per convenzione si accetta per significativo dal punto di vista statistico un valore di p inferiore a 0,05, vale a dire che si ammette per valido statisticamente un risultato quando vi è una probabilità che sia dovuto al caso inferiore al 5%).

Il terzo studio si è limitato a confrontare due regimi diversi in durata del trattamento con remdesivir.

Insomma, per il momento, a nostro avviso, **"the jury is still out"** (come sono soliti dire gli autori anglosassoni).



RenatoRossi

Bibliografia

1. Wang Y et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet. Pubblicato online il 29 aprile 2020.
2. www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=7368
3. NIH Clinical Trial Shows Remdesivir Accelerates Recovery from Advanced COVID-19. Pubblicato online il 29 aprile 2020.
<https://www.niaid.nih.gov/news-events/nih-clinical-trial-shows-remdesivir-accelerates-recovery-advanced-covid-19>
4. Gilead Announces Results From Phase 3 Trial of Investigational Antiviral Remdesivir in Patients With Severe COVID-19. Pubblicato online il 29 aprile 2020.
<https://www.gilead.com/news-and-press/press-room/press-releases/2020/4/gilead-announces-results-from-phase-3-trial-of-investigational-antiviral-remdesivir-inpatients-with-severe-covid-19>