



Uso de remdesivir como tratamiento en personas con COVID-19

Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia
División de Planificación Sanitaria
Subsecretaría de Salud Pública

Fecha actualización informe: 27/08/2020

Fecha de elaboración informe: 27/07/2020

Informe sujeto a modificación en la medida que aparezca nueva evidencia científica

Resumen Ejecutivo

El presente informe ha sido solicitado por la Jefatura de la División de Planificación Sanitaria en el contexto de pandemia por COVID-19. Su objetivo es informar acerca de la evidencia científica disponible sobre el uso y la efectividad del fármaco remdesivir en el tratamiento de personas con COVID-19.

Fue desarrollado a través de un trabajo colaborativo con la Fundación Epistemonikos y su grupo colaborador COVID-19 L-OVE Working Group, que tuvo a su cargo la búsqueda, selección de los estudios y extracción de datos.

El análisis de los datos, la evaluación de la certeza de la evidencia, mensajes clave y conclusiones fueron realizadas por el equipo metodológico del Depto. de Evaluación de tecnología sanitarias y Salud basada en evidencia.

Se identificaron 3 ensayos clínicos aleatorizados relevantes para responder la pregunta de interés. Los estudios incluidos evaluaron el uso de remdesivir en dosis de 200mg i.v. en el primer día, seguido de 100mg i.v. al día hasta completar 10 días.

En ambos estudios se incluyeron adultos con neumonía por COVID y con requerimientos de oxígeno o soporte ventilatorio. En promedio, el grupo estudiado corresponde a personas con manifestaciones moderadas de la enfermedad y solo una pequeña proporción requirió ventilación mecánica invasiva.

Mensajes Clave

La evidencia disponible hasta ahora, proveniente de 3 ensayos clínicos, sugiere que el uso de remdesivir en personas con COVID-19 con una severidad moderada podría tener un efecto pequeño en reducir la mortalidad y la necesidad de ventilación mecánica. Sin embargo, existe incertidumbre de que este efecto sea real dado que la certeza de la evidencia es baja.

No es posible extrapolar estos resultados a personas con COVID-19 con síntomas graves, dado que estos se presentan habitualmente durante la segunda semana de evolución, momento en que los antivirales pudieran no ser efectivos en cambiar el curso de la enfermedad.

Dada la magnitud del efecto y el alto costo del medicamento, lo más probable es que no se trate de una intervención costo efectiva.

En la actualidad, existen al menos 20 ensayos aleatorizados en curso en el mundo que están evaluando este antiviral y que podrían dar más claridad respecto de la efectividad y seguridad de su uso. En la medida que estos estudios publiquen sus resultados, se realizará una actualización de este informe.

A. Búsqueda de información

Se llevó a cabo una búsqueda amplia en la plataforma L-OVE (Living Overview of Evidence) (Anexo 2). Los métodos detallados de la plataforma L-OVE, incluyendo las estrategias de búsqueda, se pueden acceder aquí: <https://app.iloveevidence.com/covid19/methods>

B. Descripción de los estudios incluidos en este informe

Tabla 1. Características de la evidencia seleccionada

¿Cuál es la evidencia seleccionada?	Se identificaron 3 estudios aleatorizados que compararon remdesivir versus placebo [1-3].
¿Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios?	Se evaluaron pacientes adultos hospitalizados con neumonía por COVID-19, confirmada por PCR. El grupo estudiado corresponde, en promedio, a pacientes con manifestaciones moderadas de la enfermedad (por ejemplo con requerimiento de oxígeno o apoyo ventilatorio no invasivo). Solo una pequeña proporción requirió ventilación mecánica invasiva. El tratamiento con remdesivir se inició, en promedio, entre los 9-11 días de síntomas.
¿Qué tipo de intervenciones incluyó el estudio?	En los 3 estudios, se utilizó una dosis de carga inicial de remdesivir de 200 mg i.v. En 2 de los estudios, esta dosis inicial fue seguida por 100 mg i.v. al día hasta completar 10 días [1,2]. En el tercer estudio, se analizaron dos periodos de tratamiento alternativos: hasta completar 5 o 10 días. Tanto remdesivir como placebo, se utilizaron en adición a otros tratamientos estándar en personas con neumonía por COVID, tales como antibióticos o corticoides.
Fuentes de financiamiento y conflictos de interés	Dos estudios fueron financiados con fondos públicos [1-2] mientras que el tercero fue financiado por el fabricante de la droga [3].

C. Efectividad, Seguridad del Medicamento y Certeza en la Evidencia.

El efecto relativo fue calculado mediante un meta-análisis de riesgos relativos utilizando el método de Mantel y Haenszel con un modelo de efecto aleatorio. El efecto absoluto fue estimado a partir del riesgo relativo y el riesgo observado en grupos controles de los estudios incluidos. Los cálculos fueron realizados utilizando el *Software Review Manager* de la Colaboración Cochrane (*Version 5.4. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014*)

La certeza de la evidencia fue evaluada siguiendo el método GRADE (4,5) que el Ministerio de Salud de Chile ha adoptado como estándar. Finalmente, los mensajes clave en términos sencillos fueron

elaborados siguiendo un método estandarizado que se basa en el tamaño del efecto y la certeza de la evidencia (6).

Tabla de Evidencia

Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		CON Remdesivir	SIN Remdesivir	Diferencia (IC 95%)		
Mortalidad Seguimiento Hasta 30 días	RR 0.70 (0.46 a 1.05) 3 estudios 1879 personas	7 Por cada 100	10 Por cada 100	3 menos por cada 100 (de 5 menos a 1 más)	⊕⊕○○ Baja a,b	El uso de remdesivir podría reducir la mortalidad, sin embargo existe incertidumbre de que este efecto sea real porque la certeza de la evidencia es baja.
Ventilación invasiva Seguimiento Hasta 30 días	RR 0.69 (0.39 a 1.24) 3 estudios 1879 personas	12 Por cada 100	18 Por cada 100	6 menos por cada 100 (de 11 menos a 4 más)	⊕⊕○○ Baja a,b	El uso de remdesivir podría reducir la necesidad de ventilación mecánica, sin embargo existe incertidumbre de que este efecto sea real porque la certeza de la evidencia es baja.
Efectos adversos^c Seguimiento Hasta 30 días	RR 0.74 (0.62 a 0.90) 3 estudios 1879 personas	20 Por cada 100	27 Por cada 100	7 menos por cada 100 (de 10 a 3 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada b	El uso de remdesivir probablemente no aumenta los efectos adversos

RR: Riesgo relativo.
IC: Intervalo de confianza del 95%

EXPLICACIONES

- Se disminuyó la certeza de la evidencia por imprecisión, dado que los extremos del intervalo de confianza en torno al efecto absoluto probablemente cruzan los umbrales de decisión para considerar la intervención como beneficiosa o dañina.
- Se disminuyó la certeza de la evidencia en un nivel por riesgo de sesgo: en un estudio la secuencia de aleatorización no fue apropiada (sobres sellados) y otro estudio no fue ciego.
- Los principales efectos adversos en el grupo que recibió remdesivir fueron: falla respiratoria y falla cardíaca.

D. Evidencia respecto al uso de recursos

El precio de un vial de 100 mg. de Remdesivir es de \$312.390 pesos chilenos. Dicho precio se estimó a partir de la información del fabricante para compras gubernamentales de Estados Unidos y otros países desarrollados¹.

De acuerdo con la posología descrita en los estudios aleatorizados, el costo del tratamiento con remdesivir es: \$ 3.436.290 pesos chilenos²

E. La evidencia en su contexto

La evidencia disponible hasta ahora, proveniente de 3 ensayos clínicos, sugiere que el uso de remdesivir podría tener un leve impacto en reducir la mortalidad y la necesidad de ventilación mecánica (certeza de la evidencia baja). Sin embargo, estos efectos son pequeños: para evitar una muerte, se deberían tratar a aproximadamente a 34 personas con remdesivir; mientras que para evitar una conexión a ventilación mecánica se deberían tratar a 17 personas. Dado el alto costo de remdesivir, es muy probable que estas diferencias tan pequeñas hagan que el medicamento no sea costo-efectivo.

Es importante considerar además que, para conseguir estos efectos, remdesivir se utilizó de manera precoz: la mitad de los participantes lo recibieron antes de los 10 días de síntomas. En nuestro país, es frecuente que los pacientes empeoren su evolución durante la segunda semana de síntomas y que consulten a los centros hospitalarios con mas de 10 días de evolución, lo que pudiera limitar el efecto de remdesivir.

¹ <https://www.gilead.com/news-and-press/press-room/press-releases/2020/6/an-open-letter-from-daniel-oday-chairman--ceo-gilead-sciences>

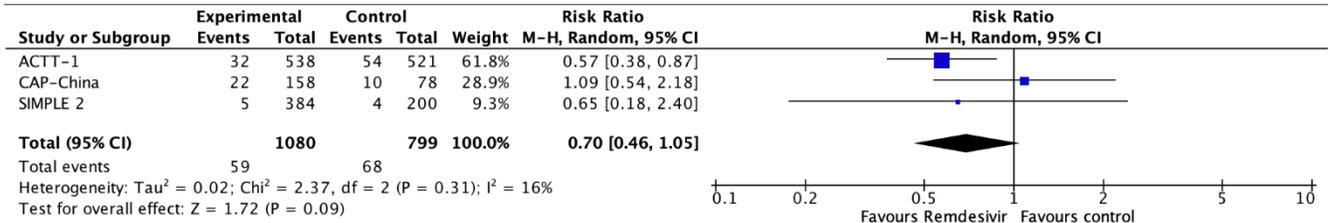
² Utilizando tipo de cambio del 06-07-2020, informado por Banco Central de Chile.

F. Referencias

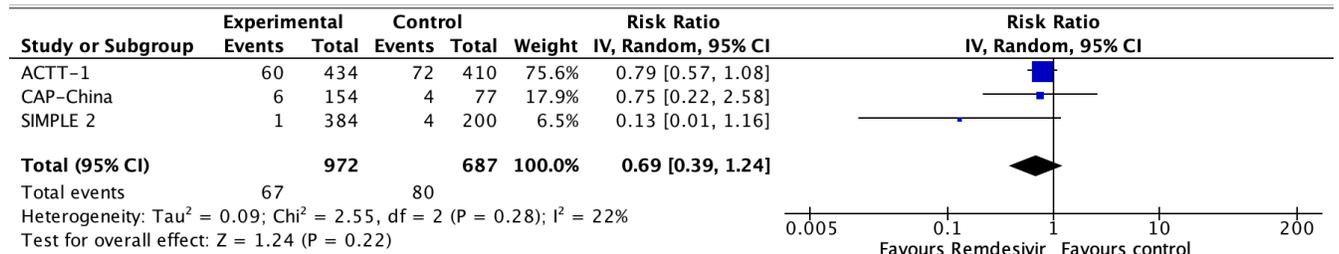
1. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, Hohmann E, Chu HY, Luetkemeyer A, Kline S, Lopez de Castilla D, Finberg RW, Dierberg K, Tapson V, Hsieh L, Patterson TF, Paredes R, Sweeney DA, Short WR, Touloumi G, Lye DC, Ohmagari N, Oh MD, Ruiz-Palacios GM, Benfield T, Fätkenheuer G, Kortepeter MG, Atmar RL, Creech CB, Lundgren J, Babiker AG, Pett S, Neaton JD, Burgess TH, Bonnett T, Green M, Makowski M, Osinusi A, Nayak S, Lane HC, ACTT-1 Study Group Members. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Preliminary Report. *The New England journal of medicine*. 2020.
2. Wang, Yeming, Zhang, Dingyu, Du, Guanhua, Du, Ronghui, Zhao, Jianping, Jin, Yang, Fu, Shouzhi, Gao, Ling, Cheng, Zhenshun, Lu, Qiaofa, Hu, Yi, Luo, Guangwei, Wang, Ke, Lu, Yang, Li, Huadong, Wang, Shuzhen, Ruan, Shunan, Yang, Chengqing, Mei, Chunlin, Wang, Yi, Ding, Dan, Wu, Feng, Tang, Xin, Ye, Xianzhi, Ye, Yingchun, Liu, Bing, Yang, Jie, Yin, Wen, Wang, Aili, Fan, Guohui, Zhou, Fei, Liu, Zhibo, Gu, Xiaoying, Xu, Jiuyang, Shang, Lianhan, Zhang, Yi, Cao, Lianjun, Guo, Tingting, Wan, Yan, Qin, Hong, Jiang, Yushen, Jaki, Thomas, Hayden, Frederick G, Horby, Peter W, Cao, Bin, Wang, Chen. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *The Lancet*. 2020;395(10236):1569-1578.
3. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, et al. Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. Published online August 21, 2020.
4. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):383-394.
5. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *Bmj*. 2008;336(7650):924-926.
6. Santesso N, Rader T, Nilsen ES, et al. A summary to communicate evidence from systematic reviews to the public improved understanding and accessibility of information: a randomized controlled trial. *J Clin Epidemiol*. 2015;68(2):182-190.

ANEXO 1: META-ANÁLISIS

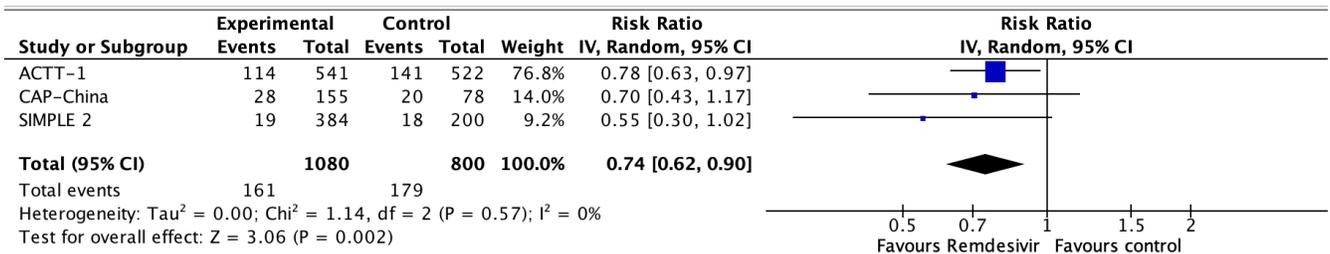
1. Mortalidad por todas las causas



2. Necesidad de Ventilación Mecánica



3. Efectos adversos serios



ANEXO 2: ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

La plataforma COVID-19-LOVE es un sistema que mapea las preguntas PICO a un repositorio desarrollado y mantenido por la fundación Epistemonikos, mediante el cribado de diferentes fuentes relevantes a COVID-19. Al momento de elaborar esta síntesis de evidencia, el repositorio incluía más de 10.000 artículos relevantes para enfermedades por Coronavirus, provenientes de las siguientes bases de datos, registros de ensayos clínicos, servidores de preprints y sitios web relevantes para COVID-19: Epistemonikos database, Pubmed, EMBASE, ICTRP Search Portal, Clinicaltrials.gov, ISRCTN registry, Chinese Clinical Trial Registry, IRCT - Iranian Registry of Clinical Trials, EU Clinical Trials Register: Clinical trials for covid-19, NIPH Clinical Trials Search (Japan) - Japan Primary Registries Network (JPRN) (JapicCTI, JMACCT CTR, JRCT, UMIN CTR), UMIN-CTR - UMIN Clinical Trials Registry, JRCT - Japan Registry of Clinical Trials, JAPIC Clinical Trials Information, Clinical Research Information Service (CRiS), Republic of Korea, ANZCTR - Australian New Zealand Clinical Trials Registry, ReBec - Brazilian Clinical Trials Registry, CTRI - Clinical Trials Registry - India, DRKS - German Clinical Trials Register, LBCTR - Lebanese Clinical Trials Registry, TCTR - Thai Clinical Trials Registry, NTR - The Netherlands National Trial Register, PACTR - Pan African Clinical Trial Registry, REPEC - Peruvian Clinical Trial Registry, SLCTR - Sri Lanka Clinical Trials Registry, medRxiv Preprints, bioRxiv Preprints, SSRN Preprints, WHO COVID-19 database.

Todas las búsquedas cubrieron el periodo hasta el 25 de agosto de 2020.
No se aplicó restricción por fecha o idioma.

La siguiente estrategia se utilizó para recuperar la evidencia pertinente a esta pregunta desde el repositorio descrito más arriba:

<pre>(coronavir* OR coronavirus* OR betacoronavir* OR "beta-coronavirus" OR "beta-coronaviruses" OR "corona virus" OR "virus corona" OR "corono virus" OR "virus corono" OR hcov* OR "covid-19" OR covid19* OR "covid 19" OR "2019-ncov" OR cv19* OR "cv-19" OR "cv 19" OR "n-cov" OR ncov* OR (wuhan* and (virus OR viruses OR viral)) OR sars* OR sari OR (covid* and (virus OR viruses OR viral)) OR "severe acute respiratory syndrome" OR mers* OR "middle east respiratory syndrome" OR "middle-east respiratory syndrome" OR "covid-19-related" OR "2019-ncov-related" OR "cv-19-related" OR "n-cov-related") AND (remdesivir* OR "GS-5734" OR "GS 5734" OR GS5734*)</pre>	HITS: 426
---	-----------