

## Remdesivir nella terapia dei pazienti adulti con COVID-19

Prima pubblicazione: 18 settembre 2020

In considerazione della recente autorizzazione del medicinale remdesivir, si ritiene indispensabile fornire ai clinici elementi utili ad orientare la prescrizione e a definire un rapporto fra i benefici e i rischi sul singolo paziente.

<p><b>Inquadramento e Indicazione</b></p> <p>Il remdesivir (Veklury<sup>®</sup>, 100 mg concentrato per soluzione per infusione) è il primo farmaco antivirale ad aver ottenuto l'autorizzazione dall'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) con indicazione specifica per il "trattamento della malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) negli adulti e negli adolescenti (di età pari o superiore a 12 anni e peso pari ad almeno 40 kg) con polmonite che richiede ossigenoterapia supplementare". Veklury è stato autorizzato in Europa con procedura "subordinata a condizioni", ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale. L'EMA esaminerà almeno annualmente i nuovi dati aggiornando, se necessario, il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP).</p>	
<p><b>Come agisce il farmaco?</b></p>	<p><b>Razionale</b></p> <p>Remdesivir è un profarmaco analogo nucleotidico dell'adenosina che viene metabolizzato nelle cellule ospiti per formare il metabolita trifosfato nucleosidico farmacologicamente attivo. Remdesivir trifosfato agisce come un analogo dell'adenosina trifosfato (ATP) e compete con il substrato naturale dell'ATP per l'incorporazione nelle catene di RNA nascente da parte della RNA-polimerasi RNA-dipendente del SARS-CoV-2, causando la terminazione della catena ritardata durante la replicazione dell'RNA virale.</p> <p>Remdesivir ha mostrato un'attività <i>in vitro</i> contro un isolato clinico del SARS-CoV-2 nelle cellule primarie dell'epitelio respiratorio umano.</p>
<p><b>Quali prove di efficacia e sicurezza abbiamo a disposizione?</b></p>	<p><b>Studi clinici</b></p> <p><b>Studi al 16 settembre 2020</b></p> <p>Sono al momento disponibili i dati relativi a 4 studi randomizzati controllati che hanno studiato il remdesivir in differenti contesti:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Wang J et al. 2020 (NCT04257656): Si tratta di uno studio randomizzato controllato in doppio cieco vs placebo che è stato condotto nel periodo compreso tra il 6/02/2020 e il 12/03/2020, presso 10 centri ospedalieri della provincia di Hubei, in Cina. Lo studio ha arruolato soggetti adulti ospedalizzati, con insorgenza di sintomi entro massimo 12 giorni dall'arruolamento, con polmonite confermata radiologicamente e saturazione di O<sub>2</sub> ≤ 94% in aria ambiente o rapporto P/FiO<sub>2</sub> ≤ 300 mmHg. Entrambi i gruppi assumevano terapie associate (interferone alfa 2b nel 18,5%, lopinavir/ritonavir nel 18%, antibiotici nel 79% e corticosteroidi nel 39%). I soggetti arruolati erano randomizzati in rapporto 2:1 ad assumere remdesivir (200 mg ev il primo giorno e 100 mg dal 2° giorno fino a un totale di 10 giorni di trattamento) o placebo. L'endpoint primario dello studio era il tempo al miglioramento clinico al giorno 28, definito come il tempo (in giorni) dalla randomizzazione al momento in cui si registrava una riduzione di due livelli su una scala ordinale di sei punti dello stato clinico (da 1 = dimesso a 6 = morte) o avveniva la dimissione dall'ospedale.</li> </ul>

Lo studio ha arruolato 237 pazienti (158 randomizzati al gruppo remdesivir e 79 al gruppo placebo). L'uso di remdesivir non è stato associato a una differenza nel tempo al miglioramento clinico (RR 1,23 [IC 95% 0,87-1,75]). Nel sottogruppo di pazienti con durata dei sintomi di non oltre 10 giorni, si è registrata, nel braccio in trattamento con remdesivir, una tendenza ad un più rapido miglioramento clinico ai limiti della significatività statistica (RR 1,52 [0,95-2,43]) rispetto ai soggetti che avevano ricevuto placebo. Nessuna differenza significativa è stata riscontrata in termini di mortalità a 28 giorni.

Nella popolazione studiata, rappresentata prevalentemente da soggetti con malattia COVID-19 severa, che in gran parte richiedevano ossigenoterapia al ricovero, remdesivir non ha migliorato gli esiti clinici e non ha ridotto la mortalità in modo statisticamente significativo. Nell'interpretazione dei risultati occorre tuttavia tenere conto del fatto che, a causa dell'andamento epidemiologico della malattia in Cina con la riduzione dei casi a seguito delle politiche di distanziamento sociale, lo studio è stato interrotto precocemente per difficoltà nel reclutamento dei pazienti e il campione è risultato quindi ridotto rispetto alle previsioni iniziali. Lo studio non era quindi dimensionato per la valutazione degli esiti in studio e i risultati ottenuti non consentono di definire il profilo benefico/rischio del medicinale.

*Principali criticità:*

- *lo studio non ha raggiunto il sample size preventivato.*

- *Beigel JH et al. 2020 (ACTT-1 Trial; NCT04280705.):* Si tratta di un grosso trial clinico randomizzato, in doppio-cieco, multinazionale, sponsorizzato dai National Health Institutes negli USA che ha valutato l'efficacia del remdesivir vs placebo (entrambi somministrati per 10 giorni) in una popolazione che comprendeva soggetti ricoverati, in gran parte con necessità di ossigenoterapia. I risultati pubblicati si riferiscono ad una analisi preliminare effettuata quando era stato raggiunto il campione previsto ma non tutti i soggetti arruolati avevano completato il follow-up di 28 giorni. I principali criteri di inclusione erano i seguenti: pazienti adulti ospedalizzati con polmonite dimostrata radiologicamente, oppure con saturazione  $O_2 \leq 94\%$  in aria ambiente o necessità di supplementazione con ossigeno ventilazione meccanica o ECMO (ossigenazione extracorporea). L'esito primario era il tempo alla guarigione (dimissione o ricovero senza necessità di cure aggiuntive), mentre esito secondario era la mortalità a 14 giorni. Lo studio ha arruolato 1063 soggetti, mentre i risultati pubblicati si riferivano in totale a 1059 soggetti (538 nel gruppo remdesivir e 521 nel gruppo placebo). In totale, l'88.7% della popolazione in studio aveva una patologia severa, in particolare il 25.6% era sottoposto a ventilazione meccanica o ECMO, il 18.5% riceveva ventilazione non invasiva o ossigeno ad alto flusso, il 39.6% riceveva ossigeno supplementare, e il rimanente 11.9%, pur ricevendo assistenza ospedaliera, non necessitava di ossigeno; il 52% aveva 2 o più patologie associate, il 29% era affetto da diabete. Il tempo mediano di insorgenza dei sintomi era di 9 giorni. Non è stata descritta la terapia associata. I dati ottenuti hanno evidenziato una superiorità statisticamente significativa del remdesivir rispetto al placebo, nella popolazione generale di pazienti ospedalizzati con COVID-19, con una differenza di 4 giorni nel tempo di recupero nei pazienti del gruppo remdesivir rispetto a quelli nel gruppo placebo (11 vs 15 giorni HR: 1,32, 95% CI 1,12 - 1,55;  $p < 0,001$ ). Nello strato di popolazione con polmonite e necessità di ossigeno supplementare la differenza nel tempo mediano di recupero è stata di 12 giorni nel gruppo remdesivir contro i 18 del gruppo placebo (RR 1,36; 95% CI 1,143-1,623;  $p < 0,001$ ). Nessuna differenza è stata osservata nello strato di popolazione con malattia 'lieve-moderata' (stadio 4; RR 1.38; 0.94-2.03). Non sono inoltre emerse differenze, rispetto al placebo, nei pazienti ospedalizzati in supporto ventilatorio (ventilazione non invasiva e device

ad alti flussi; RR 1.20; 95%CI 0.79-1.81) ed in ventilazione meccanica (ventilazione meccanica invasiva ed ECMO; RR0.95; 95%CI 0.64-1.42). Nella popolazione generale in trattamento con remdesivir è stato osservato un andamento più favorevole in termini di mortalità a 14 rispetto al gruppo placebo senza raggiungere la significatività statistica; HR 0.70; 95%CI 0.47-1.04), ma lo studio non era dimensionato per la valutazione di quest'ultimo esito, anche considerando la sua interruzione precoce.

*Principali criticità*

- *Interruzione precoce*
- *Lo studio non è stato dimensionato per valutare una riduzione della mortalità*
- *Non sono state descritte le terapie associate*

- *Spinner CD et al. 2020 (GS-US-540-5774 Trial; NCT04292730):* Si tratta di uno studio randomizzato, in aperto, vs placebo sponsorizzato dalla ditta Gilead, in cui è stata valutata l'efficacia di remdesivir (somministrato per 5 o 10 giorni) rispetto allo standard-of-care in soggetti con malattia COVID-19 moderata, definita dalla presenza di polmonite interstiziale con SaO<sub>2</sub>>94% in aria ambiente. Lo studio è stato condotto tra il 15 marzo e il 18 aprile 2020 in 105 centri in US, Europa e Asia. Un totale di 596 soggetti sono stati randomizzati in rapporto 1:1:1 a ricevere remdesivir per 10 giorni (n = 197), remdesivir per 5 giorni (n = 199), o *standard-of-care* (n = 200). L'endpoint primario era lo stadio clinico al giorno 11 su una scala ordinale di 7 punti che andava dal decesso (score=1) alla dimissione (score=7). I pazienti assegnati ai 3 gruppi erano bilanciati per dati demografici e per comorbidità. Complessivamente, il 56% dei pazienti presentavano malattie cardiovascolari, il 42% ipertensione, il 40% diabete e il 14% asma. Il tempo mediano di trattamento era pari a 5 giorni per il gruppo randomizzato al braccio remdesivir-5 giorni (con il 76% dei soggetti che terminava il trattamento) e a 6 giorni nel gruppo randomizzato a remdesivir-10 giorni con solo il 38% dei soggetti che completavano il trattamento fino alla 10° giornata. Il tempo mediano di insorgenza dei sintomi era circa 8 giorni. I tre gruppi assumevano terapie associate (idrossiclorochina, lopinavi ritonavir, azitromicina in modo sbilanciato a favore del gruppo *standard of care*, e corticosteroidi in modo bilanciato nel 17%). Al giorno 11, i pazienti in trattamento con remdesivir per 5 giorni avevano una probabilità significativamente più alta di una migliore distribuzione dello stato clinico sulla scala ordinale a 7 punti rispetto a quelli randomizzati per il trattamento con terapia standard (OR 1.65; 95%CI 1.09-2.48; P = 0.02). Invece, tra il gruppo in trattamento con remdesivir per 10 giorni e quello con il trattamento standard, la differenza nella distribuzione dello stato clinico al giorno 11 non era statisticamente significativa (P=0.18). Non si riscontravano differenze significative tra i bracci in trattamento attivo e quelli in terapia standard relativamente agli endpoint esploratori di efficacia, tra cui il tempo al miglioramento clinico, la durata dell'ospedalizzazione e la mortalità.

*Principali criticità*

*Lo studio è gravato da numerose criticità metodologiche rappresentate dal disegno in aperto, dall'utilizzo di un endpoint, rappresentato dalla distribuzione su una scala ordinale, difficilmente interpretabile in termini di rilevanza clinica dei risultati (McCreary EK, Angus DC. 2020) e da un importante attrition bias relativamente soprattutto al braccio di trattamento attivo a 10 giorni. Inoltre le due durate di trattamento non sono state formalmente confrontate fra loro.*

- *Goldman JD et al. 2020 (GS-US-540-5773 Trial; NCT04292899):* Si tratta di uno studio randomizzato, in aperto, sponsorizzato dalla ditta Gilead, in cui è stata valutata l'efficacia di remdesivir somministrato per 5 o 10 giorni in soggetti con malattia COVID-19 severa, definita dalla presenza di polmonite interstiziale con

	<p>SaO<sub>2</sub> ≤ 94% in aria ambiente. Lo studio è stato condotto tra il 6 e il 26 marzo in 55 centri in US, Europa e Asia. L'endpoint primario era lo stadio clinico al giorno 14 su una scala ordinale di 7 punti che andava dal decesso (score=1) alla dimissione (score=7). In totale 397 soggetti sono stati randomizzati in rapporto 1:1 a ricevere remdesivir per 5 giorni (n = 200) o remdesivir per 10 giorni (n = 197). Al <i>baseline</i>, i pazienti randomizzati nel gruppo di trattamento a 10 giorni avevano uno stato clinico significativamente peggiore rispetto a quelli randomizzati nel gruppo a 5 giorni (P = 0,02). Il tempo mediano di trattamento era pari a 5 giorni (IQR 5-5) per il gruppo randomizzato al braccio remdesivir (con il 76% dei soggetti che terminava il trattamento) e a 9 giorni (IQR 6-10) nel gruppo randomizzato a remdesivir-10 giorni con solo il 44% dei soggetti che completavano il trattamento per l'intera durata. Il tempo mediano di insorgenza dei sintomi era 8,5 giorni. Non sono state descritte le eventuali terapie associate. Al giorno 14 un miglioramento clinico di 2 o più punti sulla scala ordinale si è verificato nel 64% dei pazienti nel gruppo di trattamento a 5 giorni e nel 54% nel gruppo a 10 giorni. Dopo l'aggiustamento statistico per lo stato clinico di base, i pazienti trattati per 10 giorni avevano una distribuzione nello stato clinico al giorno 14 sovrapponibile a quella del gruppo a 5 giorni (P = 0,14). Analoga assenza di differenza si riscontrava relativamente agli endpoint secondari di efficacia, in particolare nel gruppo a 5 giorni si osservava un tasso di mortalità numericamente più basso rispetto al gruppo a 10 giorni (8% vs 11%), seppur non statisticamente significativo.</p> <p><i>Principali criticità</i></p> <p><i>Le numerose criticità metodologiche dello studio (disegno in aperto, assenza di un braccio di controllo, mancata stratificazione per gravità di patologia al baseline con conseguente importante sbilanciamento della popolazione in studio, utilizzo di un endpoint di incerta rilevanza clinica, un importante attrition bias relativamente soprattutto al braccio di trattamento attivo a 10 giorni) rendono difficilmente interpretabili i risultati dello studio e non forniscono sufficienti evidenze per fornire raccomandazioni in merito ai tempi di trattamento ottimali.</i></p> <p>In conclusione, i dati dei trial dimostrano un beneficio clinico, in termini di tempo al recupero clinico, unicamente nei soggetti in ossigenoterapia supplementare, mentre non è al momento dimostrato un beneficio significativo nei soggetti che necessitano di ossigeno-terapia ad alti flussi, ventilazione meccanica (invasiva e non) o ECMO. Complessivamente le evidenze derivanti dai 4 studi disponibili sono gravate dalle seguenti criticità:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Le popolazioni studiate non sembrano essere sufficientemente definite per considerarle sovrapponibili</li> <li>- Le terapie associate non sono sempre descritte</li> <li>- Le interazioni farmacologiche con eventuali terapie associate non sono note</li> <li>- Gli esiti primari valutati non sono gli stessi e in alcuni casi comprendono endpoint di incerta rilevanza clinica.</li> <li>- Uno studio non ha come controllo lo standard di cura, due studi sono in aperto</li> <li>- I risultati non sono sempre coerenti</li> <li>- In nessuno studio è stata dimostrata una riduzione statisticamente significativa della mortalità.</li> </ul>
<p><b>Per quali pazienti è raccomandabile?</b></p>	<p>Remdesivir è al momento autorizzato in Europa per il trattamento, dai 12 anni in su, dei soggetti COVID con polmonite che richiede ossigenoterapia supplementare.</p> <p>Tale indicazione d'uso tiene conto del fatto che, in base ai dati ad oggi disponibili (seppur con le criticità metodologiche degli studi sopra descritti), il beneficio clinico di remdesivir sembra essere dimostrato nella sola popolazione in ossigenoterapia supplementare. Non sono, invece, emerse differenze, rispetto al placebo, nei pazienti</p>

	<p>ospedalizzati che richiedono l'erogazione di ossigeno attraverso <i>device</i> ad alti flussi, ventilazione non invasiva, ventilazione meccanica invasiva o ossigenazione extracorporea a membrana (ECMO).</p> <p>Inoltre gli studi finora condotti non hanno evidenziato una differenza in termini di efficacia tra il trattamento a 5 giorni ed il trattamento a 10, sia nei pazienti con malattia moderata sia nella coorte di malattia severa.</p> <p>Infine, in ottemperanza a quanto riportato in scheda tecnica, il farmaco non è raccomandato in pazienti con funzionalità renale fortemente compromessa (eGFR&lt;30mL/min) e non deve essere usato in pazienti che presentano livelli di ALT <math>\geq</math> 5 volte il limite superiore della norma al basale (paragrafo 4.4 RCP).</p> <p>Ai fini di ottimizzare la prescrizione del farmaco (anche in considerazione della sua disponibilità attualmente limitata), non si ritiene giustificato un suo utilizzo <i>off label</i> al di fuori delle indicazioni autorizzate da EMA.</p>
<p><b>Quali sono le raccomandazioni delle linee-guida internazionali?</b></p>	<p><b>Infectious Diseases Society of America Guideline (IDSA):</b> <i>Nei soggetti ospedalizzati con COVID severo il panel raccomanda il trattamento con remdesivir. In contesti di emergenza o di crisi (ad esempio, per la fornitura limitata di remdesivir) il Panel sottolinea che remdesivir sembra dimostrare il massimo beneficio in soggetti con COVID-19 grave con ossigeno supplementare rispetto ai pazienti in ventilazione meccanica o ossigenazione meccanica extracorporea (ECMO).</i></p> <p><b>NIH/CDC:</b> <i>Raccomandazione per prioritizzare le forniture limitate di Remdesivir: Poiché le forniture di remdesivir sono limitate, il panel raccomanda di dare la priorità a remdesivir per l'uso in pazienti ospedalizzati con COVID-19 che richiedono ossigeno supplementare ma che non richiedono l'erogazione di ossigeno attraverso un dispositivo ad alto flusso, ventilazione non invasiva, ventilazione meccanica invasiva o ossigenazione extracorporea a membrana (ECMO) (BI).</i></p>
<p><b>A quali dosaggi e in quali forme prescriverla e per quanto tempo?</b></p>	<p><b>Dosaggio consigliato</b></p> <p>Il dosaggio raccomandato di remdesivir nei pazienti di età pari o superiore a 12 anni e peso pari ad almeno 40 kg è:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• giorno 1: singola dose di carico di remdesivir 200 mg somministrata tramite infusione endovenosa</li> <li>• dal giorno 2 in poi: 100 mg somministrati una volta al giorno tramite infusione endovenosa.</li> </ul> <p>La durata totale del trattamento deve essere di almeno 5 giorni e non deve eccedere i 10 giorni.</p> <p>Per situazioni particolari si rimanda alla scheda tecnica del medicinale Veklury®.</p>
<p><b>Chi può prescrivere il farmaco in emergenza COVID-19?</b></p>	<p><b>Modalità di prescrizione</b></p> <p>Il medicinale Veklury® può essere fornito al momento esclusivamente nell'ambito dell'Emergency Support Instrument (ESI). Con tale strumento, la Commissione Europea ha messo a disposizione degli Stati Membri e del Regno Unito il quantitativo contingentato di confezioni di Veklury® disponibile, al fine di coprire il fabbisogno clinico in attesa della disponibilità commerciale del farmaco. Le modalità per richiedere il farmaco sono disponibili sul sito dell'AIFA (<a href="https://www.aifa.gov.it/-/procedura-di-richiesta-per-il-farmaco-veklury-remdesivir-">https://www.aifa.gov.it/-/procedura-di-richiesta-per-il-farmaco-veklury-remdesivir-</a>) e le richieste devono essere inviate al seguente indirizzo: covid.esi@aifa.gov.it.</p> <p>Remdesivir è un farmaco ospedaliero prescrivibile dallo specialista infettivologo, pneumologo, o altro specialista indicato dalla Regione per la gestione del COVID-19.</p>

<p><b>Quali sono i maggiori rischi in termini di reazioni avverse?</b></p>	<p><b>Avvertenze</b> (da scheda tecnica):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumento delle transaminasi</li> <li>• Compromissione renale</li> </ul> <p>Per altre informazioni sulla sicurezza si vedano la scheda tecnica e gli studi recentemente pubblicati. <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/veklury-epar-product-information_it.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/veklury-epar-product-information_it.pdf</a>.</p>
<p><b>Può essere prescritto o meno insieme ad altri farmaci?</b></p>	<p><b>Principali Interazioni</b> (da scheda tecnica):</p> <p>Non sono stati effettuati studi d'interazione con remdesivir. Attualmente non si conosce il potenziale d'interazione complessivo; pertanto, i pazienti devono rimanere sotto stretta osservazione nei giorni in cui viene loro somministrato remdesivir. A causa dell'antagonismo osservato <i>in vitro</i>, <u>l'utilizzo concomitante di remdesivir e cloroquina fosfato o idrossicloroquina solfato non è raccomandato</u>. Si ricorda, in ogni caso, che l'uso di questi ultimi farmaci al di fuori di trial clinici non è autorizzato.</p> <p>Non è raccomandato l'utilizzo di forti induttori enzimatici del CYP450 (ad esempio la rifampicina) in quanto possono ridurre le concentrazioni plasmatiche di remdesivir.</p> <p>Non sono disponibili dati relativi alla co-somministrazione con desametasone (substrato del CYP3A4).</p> <p>Per altre informazioni sulle interazioni farmacologiche si veda la scheda tecnica e si consulti il sito: <a href="https://www.covid19-druginteractions.org/">https://www.covid19-druginteractions.org/</a>.</p>
<p><b>Studi in corso in Italia</b></p>	<p>Si veda apposita sezione nel sito di AIFA <a href="https://www.aifa.gov.it/sperimentazioni-cliniche-covid-19">https://www.aifa.gov.it/sperimentazioni-cliniche-covid-19</a></p>
<p><b>Bibliografia</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Wang Y, Zhang D, Du G, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. <i>Lancet</i> 2020;395:1569-1578.</li> <li>– Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Preliminary Report [published online ahead of print, 2020 May 22]. <i>N Engl J Med</i>. 2020;NEJMoa2007764. doi:10.1056/NEJMoa2007764</li> <li>– 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 [published online ahead of print, 2020 Aug 21]. <i>JAMA</i>. 2020;e2016349. doi:10.1001/jama.2020.16349.</li> <li>– McCreary EK, Angus DC. Efficacy of Remdesivir in COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Aug 21]. <i>JAMA</i>. 2020;10.1001/jama.2020.16337. doi:10.1001/jama.2020.16337</li> <li>– Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19 [published online ahead of print, 2020 May 27]. <i>N Engl J Med</i>. 2020;NEJMoa2015301. doi:10.1056/NEJMoa2015301.</li> <li>– Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. Published by IDSA on 4/11/2020. Last updated, 9/4/2020. <a href="https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/">https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/</a></li> <li>– NIH Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. Last Updated: September 01, 2020. <a href="https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov">https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov</a> .</li> </ul>