

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

Ultima versione: 06/06/2022

(Precedenti versioni: 18/09/2020; 24/11/2020; 12/01/2022)

Si forniscono di seguito elementi utili ad orientare la prescrizione e a definire un rapporto fra i benefici e i rischi del medicinale sul singolo paziente.

<p><i>Per quali pazienti è raccomandabile?</i></p>	<p><b>Soggetti non ospedalizzati per COVID-19</b>  Trattamento della malattia da coronavirus 2019 (COVID-19), negli adulti non ospedalizzati per COVID-19 e non in ossigeno-terapia per COVID-19 con insorgenza di sintomi da non oltre 7 giorni e in presenza di condizioni cliniche predisponenti che rappresentino dei fattori di rischio per lo sviluppo di COVID-19 grave.  Il paziente non deve essere ospedalizzato a causa di COVID-19 e deve presentare almeno uno fra i seguenti fattori di rischio associati all'evoluzione in malattia grave:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patologia oncologica/oncoematologica in fase attiva</li> <li>• Insufficienza renale cronica</li> <li>• Broncopneumopatia cronica ostruttiva e/o altra malattia respiratoria cronica (ad es. soggetti affetti da asma, fibrosi polmonare o che necessitano di ossigenoterapia per ragioni differenti da SARS-CoV-2)</li> <li>• Immunodeficienza primaria o acquisita</li> <li>• Obesità (BMI <math>\geq 30</math>)</li> <li>• Malattia cardio-cerebrovascolare (scompenso cardiaco, malattia coronarica, cardiomiopatia, ipertensione con concomitante danno d'organo, ictus)</li> <li>• Diabete mellito non compensato (HbA1c &gt; 9.0% 75 mmol/mol) o con complicanze croniche</li> <li>• Età &gt; 65 anni</li> <li>• Epatopatia cronica</li> <li>• Emoglobinopatie</li> <li>• Patologie del neurosviluppo e patologie neurodegenerative</li> </ul> <p><b>Soggetti ospedalizzati per COVID-19</b>  Fin dall'inizio AIFA, tramite il registro di monitoraggio, ha concesso <b>la rimborsabilità al remdesivir esclusivamente per i soggetti con polmonite da COVID-19 in ossigenoterapia che non richiedono ossigeno ad alti flussi o ventilazione meccanica o ECMO e con insorgenza dei sintomi da meno di 10 giorni.</b></p> <p>AIFA stabilisce, alla luce delle nuove evidenze disponibili, che l'utilizzo del remdesivir nella popolazione dei soggetti ospedalizzati per COVID-19 ammessa alla rimborsabilità <b>potrà essere considerato esclusivamente in casi selezionati, dopo una accurata valutazione del rapporto benefici/rischi.</b></p> <p>In questo setting i dati attualmente disponibili su remdesivir non sono concordanti pur mostrando un beneficio clinico in termini di mortalità o ricorso alla ventilazione meccanica nella popolazione in ossigenoterapia ma non sottoposta a ventilazione.</p>
--	--

	<p>Tutti gli studi concordano sulla mancanza di efficacia nei pazienti più gravi (che richiedono l'erogazione di ossigeno attraverso <i>device</i> ad alti flussi, ventilazione meccanica -non invasiva/invasiva- o ECMO).</p> <p>I principali rischi connessi all'utilizzo del farmaco sono rappresentati da una possibile tossicità epatica e renale (quest'ultima è al momento oggetto di approfondimento presso l'EMA).</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>Si ricorda che il farmaco non è autorizzato prima dei 12 anni di età.</p>
<p><b>A quali dosaggi è preferibilmente prescrivibile e in quali forme?</b></p>	<p><b>Dosaggio consigliato</b></p> <p>Il dosaggio raccomandato di remdesivir negli adulti e negli adolescenti (di età compresa tra 12 e meno di 18 anni che pesano 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><b>Durata del trattamento</b></p> <p><b>Soggetti non ospedalizzati per COVID-19</b></p> <p>Il trattamento deve essere iniziato il prima possibile dopo la diagnosi di COVID-19 ed entro 7 giorni dalla comparsa dei sintomi.</p> <p>La durata totale del trattamento deve essere di 3 giorni.</p> <p>I pazienti devono essere monitorati durante il trattamento con remdesivir.</p> <p>La somministrazione del farmaco in ambiente ambulatoriale deve essere monitorata secondo la pratica locale. L'utilizzo deve avvenire in condizioni in cui è possibile trattare le reazioni di ipersensibilità severe, inclusa l'anafilassi.</p> <p><b>Soggetti non ospedalizzati per COVID-19</b></p> <p>La durata totale del trattamento deve essere di almeno 5 giorni e non deve eccedere i 10 giorni.</p> <p>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>Per situazioni particolari si rimanda alla scheda tecnica del medicinale Veklury®.</p>
<p><b>Chi può prescrivere il farmaco in questa fase di emergenza</b></p>	<p>Il medicinale Veklury® è stato reso disponibile dalla Commissione Europea tramite una procedura di Joint Procurement europeo ed è sottoposto a registro di monitoraggio AIFA (<a href="https://www.aifa.gov.it/-/attivazione-registro-veklury-remdesivir-">https://www.aifa.gov.it/-/attivazione-registro-veklury-remdesivir-</a>).</p> <p>Remdesivir è un farmaco ospedaliero prescrivibile dallo specialista infettivologo, pneumologo, o altro clinico operante nei centri indicati 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 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. <u>Non sono disponibili dati relativi alla co-somministrazione con desametasone</u> (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>

### **Inquadramento**

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". A dicembre 2021 l'EMA ha autorizzato un'estensione di indicazione relativa al trattamento della malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) negli "adulti che non richiedono ossigenoterapia supplementare e presentano un aumento del rischio di progressione a COVID-19 severa".

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).

### **Razionale**

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.

Remdesivir ha mostrato un'attività *in vitro* contro un isolato clinico del SARS-CoV-2 nelle cellule primarie dell'epitelio respiratorio umano.

### **Principali evidenze disponibili**

#### Studi clinici randomizzati

Sono al momento disponibili i dati relativi a 4 studi randomizzati controllati che hanno studiato il remdesivir in differenti contesti:

- 29/04/2020 - 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. 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:

- o lo studio non ha raggiunto il sample size preventivato.
- 22/05/2020 - 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<sub>2</sub><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 1.063 soggetti, mentre i risultati pubblicati si riferivano in totale a 1.059 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

- 27/05/2020 - *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  $SaO_2 < 94\%$  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 baseline, 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.

#### Principali criticità

- 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
  - attrition bias relativamente soprattutto al braccio di trattamento attivo a 10 giorni.
- 21/08/2020 - *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, lopinavir 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

- disegno in aperto
  - 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)
  - attrition bias relativamente soprattutto al braccio di trattamento attivo a 10 giorni
  - mancanza di un confronto formale tra le due durate di trattamento.
- 08/10/2020 *Beigel JH et al. 2020 (ACTT-1 Trial; NCT04280705)*: Sono pubblicati i dati dell'analisi finale dello studio ACTT-1 riferita a un totale di 1062 soggetti randomizzati (541 assegnati a remdesivir e 521 al gruppo placebo). In totale, il 90.1% della popolazione in studio aveva una patologia severa, in particolare il 26.8% era sottoposto a ventilazione meccanica o ECMO, il 18.2% riceveva ventilazione non invasiva o ossigeno ad alto flusso, il 41.0% riceveva ossigeno supplementare, e il rimanente 13%, pur ricevendo assistenza ospedaliera, non necessitava di ossigeno. Per quanto riguarda le comorbidità, il 50.7% era iperteso, il 45.4% era obeso e il 30.6% era affetto da diabete. Durante studio, 373 pazienti (35,6%) hanno ricevuto idrossiclorochina e 241 (23,0%) hanno ricevuto un glucocorticoide. Il tempo al recupero clinico (esito primario) era di 10 giorni (valore mediano, 95% CI 9-11), rispetto a 15 giorni (95% CI 13-8) tra coloro che hanno ricevuto placebo (RR 1,29; IC 95% 1,12-1,49; P <0,001). Le stime di mortalità nei soggetti trattati con remdesivir rispetto al placebo erano rispettivamente pari a 6,7% vs 11,9% a 15 giorni e a 11,4% vs 15,2% a 29 giorni (HR 0,73; IC 95% 0,52-1,03). Stratificando la popolazione per gravità di malattia al baseline il beneficio clinico, sia in termini di tempo al recupero che di mortalità si registrava solo per i soggetti in ossigenoterapia standard, mentre nessun beneficio clinico era osservato nei soggetti in ossigenoterapia ad alti flussi o in ventilazione meccanica o in ECMO.
- 15/10/2020 *SOLIDARITY Trial – Interim analysis (Pan H et al. 2020)*: vengono resi noti i risultati relativi all'analisi *ad interim* dello studio SOLIDARITY, studio adattativo, multicentrico, coordinato dal WHO, volto a testare l'efficacia e la sicurezza di differenti strategie anti-COVID (tra cui, originariamente, HCQ, remdesivir, lopinavir/ritonavir e interferone). I soggetti eleggibili erano maggiorenni, ospedalizzati con diagnosi di COVID-19, naïve per i farmaci in studio. Nel periodo tra marzo e aprile sono stati

randomizzati oltre 11.330 da parte di 405 ospedali in 30 differenti paesi nei 6 continenti. L'analisi principale è stata effettuata su 11.266 partecipanti, di cui 2.750 assegnati al braccio con remdesivir (per una durata di 10 giorni di trattamento). Nell'analisi primaria relativa alla mortalità l'utilizzo di remdesivir non si è dimostrato associato ad alcun beneficio [RR=0.95; 95%CI 0.81-1.11, P=0.50; 301/2743 vs 303/2708]. I soggetti sottoposti a ventilazione meccanica (sia non invasiva che invasiva) avevano una tendenza, seppur non statisticamente significativa, ad un peggior outcome clinico (RR= 1.26; 95%CI 0.65-2.46). Per stimare l'effetto del farmaco sulla mortalità, gli autori hanno inoltre condotto una meta-analisi di 4 studi nei quali è stato utilizzato il remdesivir [SOLIDARITY (604 decessi su circa 5000 randomizzati), ACTT-1 (136 decessi su circa 1000) e due studi più piccoli (41 decessi)]. L'analisi dei dati ha confermato l'assenza di benefici clinici del remdesivir in termini di riduzione della mortalità (RR=0,91; 95%CI 0,79-1,05) nella popolazione generale. Analizzando i dati nella popolazione a basso rischio (in assenza da ventilazione) si osservava una tendenza ai limiti della significatività statistica (RR=0.80; 95%CI 0.60-1.01), mentre si confermava una tendenza ad un esito peggiore nei soggetti ad altro rischio (RR= 1.16; 95%CI 0.85-1.60).

Principali criticità:

- Disegno open-label
- Assenza di una valutazione degli esiti post-dimissione ospedaliera.

- **14/09/2021 DisCoVeRy Trial (Ader F et al. 2021):** DisCoVeRy è un platform trial di fase 3, in aperto, adattivo, multicentrico, randomizzato e controllato condotto in 48 centri in Europa (Francia, Belgio, Austria, Portogallo, Lussemburgo). Erano arruolabili soggetti adulti ospedalizzati, con infezione da SARS-CoV-2 confermata in laboratorio e malattia di qualsiasi durata, con evidenza clinica di polmonite ipossiêmica o che necessitasse di integrazione di ossigeno. I partecipanti erano randomizzati (1:1:1:1:1) a ricevere lo standard di cura (SOC) o remdesivir, lopinavir-ritonavir, lopinavir-ritonavir e interferone beta-1a o idrossiclorochina. Remdesivir è stato somministrato come infusione endovenosa di 200 mg il giorno 1, seguita da infusioni di 1 h una volta al giorno da 100 mg fino a 9 giorni, per una durata complessiva di 10 giorni. L'endpoint primario era lo stato clinico al giorno 15 misurato dalla scala ordinale a sette punti dell'OMS. Tra il 22 marzo 2020 e 21 gennaio 2021, 857 partecipanti sono stati arruolati e randomizzati a remdesivir più standard di cura (n=429) o solo standard di cura (n=428). L'età mediana all'arruolamento era di 64 anni e il 7% dei partecipanti aveva almeno una co-morbilità. Il 40% dei soggetti aveva un COVID-19 grave, il 18% dei soggetti era sottoposto a supplementazione di ossigeno con *device* ad alto flusso e il 17% era in ventilazione meccanica invasiva. Il 40% dei soggetti assumeva contemporaneamente corticosteroidi e il 52% assumeva anticoagulanti. Al giorno 15, la distribuzione della scala ordinale dell'OMS non era statisticamente differente nel gruppo in trattamento con remdesivir rispetto al gruppo SOC (OR 0,98; 95%CI 0,77-1,25; p=0,85). Sono stati inoltre analizzati 2852 tamponi nasofaringei da 677 partecipanti: la riduzione media delle cariche virali tra il basale e il giorno 3 era simili nel gruppo trattato con remdesivir e il gruppo di controllo.

Principali criticità:

- disegno open-label
- dati di cinetica virale disponibili solo in sottogruppo di soggetti.

- **22/12/2021 PINETREE Trial (Gottlieb RL et al. 2021):** Si tratta di studio randomizzato, in doppio cieco, controllato vs placebo che ha arruolato soggetti non ospedalizzati con diagnosi confermata di COVID-19 con insorgenza di sintomi entro i precedenti 7 giorni e che presentavano almeno un fattore di rischio per la progressione a COVID-19 grave (età ≥60 anni, obesità o condizioni mediche coesistenti). I pazienti sono stati randomizzati a ricevere remdesivir per via endovenosa (200 mg il giorno 1 e 100 mg il giorno 2 e 3) o placebo. L'endpoint primario di efficacia era un endpoint composito di ospedalizzazione per COVID-19 o decesso per qualsiasi causa entro il 28° giorno. Lo studio è stato interrotto precocemente per motivi esterni alla conduzione dello studio legati fondamentalmente alla diminuzione dell'incidenza delle

infezioni da SARS-CoV-2, alle preoccupazioni etiche relative all'assegnazione dei pazienti a placebo nel contesto di un maggiore accesso a trattamenti autorizzati per uso di emergenza come gli anticorpi monoclonali e un aumento dei tassi di vaccinazione tra le persone ad alto rischio. Dei 1264 pazienti che avrebbero dovuto arruolarsi, in totale 562 pazienti sono stati randomizzati e inclusi nelle analisi: 279 pazienti nel gruppo remdesivir e 283 nel gruppo placebo. L'età media era di 50 anni, 47,9% dei pazienti erano donne. Il 30,2% dei pazienti aveva un'età >60 anni e le condizioni coesistenti più comuni erano diabete mellito (61,6%), obesità (55,2%) e ipertensione (47,7%). La durata media dei sintomi prima dell'inizio del trattamento era di 5 giorni (IQR, 3-6), e la mediana del tempo dalla conferma di SARS-CoV-2 al momento dello screening è stato di 2 giorni (IQR, 1-4). L'endpoint primario si è verificato in 2 soggetti (0,7%) nel gruppo remdesivir e in 15 (5,3%) nel gruppo placebo (RR 0,13; 95%CI 0,03-0,59; P=0,008). Un totale di 4 su 246 pazienti (1,6%) nel gruppo remdesivir e 21 su 252 (8,3%) nel gruppo placebo avevano avuto una visita medica correlata al COVID-19 al giorno 28 (RR 0,19; IC 95% 0,07-0,56). Non si era verificato nessun decesso entro il 28° giorno.

Principali criticità:

- *bias* di imprecisione per interruzione precoce dello studio (è stata arruolata meno della metà dei pazienti rispetto alla dimensione del campione pianificata).
- **02/05/2022 SOLIDARITY Trial – Final analysis (WHO Solidarity Trial Consortium et al. 2022):** sono stati resi disponibili i dati relativi alla *final analysis* dello studio SOLIDARITY. Tra il 22 marzo 2020 e il 29 gennaio 2021, lo studio ha arruolato (da 454 ospedali in 35 paesi) 14.221 pazienti: 8.275 randomizzati (1:1) a remdesivir (per 10 giorni) o al gruppo di controllo. Complessivamente, 602 (14,5%) dei 4146 pazienti assegnati a remdesivir sono deceduti rispetto a 643 (15,6%) dei 4129 assegnati al controllo (rate ratio [RR] 0,91 [IC 95% 0,82–1,02], p=0,12). Nell'ambito dei soggetti già sottoposti a ventilazione, 151 (42,1%) su 359 nel braccio remdesivir sono deceduti rispetto a 134 (38,6%) dei 347 assegnati al controllo (RR 1,13 [0,89–1,42], p=0,32). Nell'ambito invece dei soggetti in ossigenoterapia supplementare ma non ventilati, il 14,6% assegnato a remdesivir è deceduto rispetto al 16,3% assegnato al controllo (RR 0,87 [0,76–0,99], p=0,03). Nell'ambito dei 1.730 soggetti non in ossigenoterapia supplementare, il decesso si è registrato nel 2,9% dei soggetti assegnati a remdesivir e nel 3,8% dei soggetti nel braccio di controllo (RR 0,76 [0,46–1,28], p=0,30). Cumulando i dati dei soggetti non sottoposti a ventilazione, l'11,9% assegnato a remdesivir è deceduto contro il 13,5% assegnato al gruppo di controllo (RR 0,86 [0,76–0,98], p=0,02) e il 14,1% rispetto al 15,7% è passato alla ventilazione (RR 0,88 [0,77–1,00], p=0,04). L'esito composito non predefinito di morte o progressione alla ventilazione si è verificato nel 19,6% dei soggetti assegnati a remdesivir rispetto al 22,5% assegnato al controllo (RR 0,84 [0,75–0,93], p=0,001). Gli autori hanno aggiornato anche la meta-analisi considerando l'endpoint di mortalità in tutti gli studi randomizzati di remdesivir rispetto al non uso di remdesivir. I risultati della meta-analisi hanno confermato che il beneficio in termini di mortalità è maggiormente evidente nella sottopopolazione di soggetti in ossigenoterapia, ma non soggetti a ventilazione (RR 0,85; 95%CI 0,75-0,96).

### Revisioni scientifiche e meta-analisi - Soggetti ospedalizzati per COVID-19

Si sono rese disponibili revisioni scientifiche e meta-analisi aggiornate in tempo reale ("*living systematic review and network meta-analysis*") condotte da organizzazioni internazionali o importanti gruppi ricerca in cui sono sintetizzati i risultati degli studi clinici di volta in volta disponibili. Relativamente all'utilizzo di remdesivir nei soggetti ospedalizzati si segnalano:

- Nella meta-analisi WHO relativa ai pazienti non-ospedalizzati per COVID-19, che si accompagna alla *living guideline* sul remdesivir (aggiornata al 22/04/2022), sono stati inclusi 5 studi clinici randomizzati per un totale di 2.731 soggetti con COVID-19 non grave non ospedalizzati. I risultati hanno mostrato una riduzione significativa del ricovero in ospedale [(OR 0,25 (95%CI 0,06-0,88); differenza assoluta 73 ingressi in meno ogni 1000 pazienti (IC 95% da 93 a 11 in meno)] (*qualità delle evidenze moderata*). I

risultati in termini di impatto del trattamento sulla ventilazione meccanica [OR 0,42 (da 0,08 a 1,96); differenza assoluta 5 in meno ogni 1000 pazienti (da 7 in meno a 8 in più)] e di tempo alla risoluzione dei sintomi [differenza media (MD) 1,8 giorni in meno (da 5,7 giorni in meno a 3,5 in più)] è incerto (entrambi con *qualità delle evidenze molto bassa*). Parimenti, l'effetto in termini di mortalità è stato minimo e non significativo [OR 0,68 (da 0,39 a 1,21); differenza assoluta 2 decessi in meno ogni 1000 pazienti (da 4 in meno a 1 in più)] (*qualità delle evidenze bassa*).

- In una delle *living systematic review* disponibili, curata dal gruppo Cochrane in collaborazione con numerose istituzioni universitarie e di ricerca (<https://covid-nma.com/metacovid/>), l'analisi dei dati disponibili, aggiornata al 24/05/2022, conferma la sostanziale assenza di beneficio clinico del remdesivir in termini di mortalità a 28 giorni nei soggetti ospedalizzati (RR 0.912; 95%CI 0.748-1.1107).

In conclusione i principali studi randomizzati che hanno valutato l'efficacia clinica del remdesivir nel trattamento dei soggetti ospedalizzati, seppur in aperto e con endpoint primari differenti, mostrano risultati coerenti tra loro nell'escludere un beneficio clinico del remdesivir in termini di mortalità. In un unico studio si conferma un effetto positivo in termini di tempo al recupero, soprattutto nella popolazione più a basso rischio (soggetti in ossigenoterapia a bassi flussi e con inizio del trattamento entro 10 giorni dalla comparsa dei sintomi).

### **Raccomandazioni di organismi internazionali**

#### **Soggetti non ospedalizzati per COVID-19**

- **Infectious Diseases Society of America (IDSA)** (last updated February 7, 2022):
  - Nei pazienti (ambulatoriali o ricoverati in ospedale) con COVID-19 da lieve a moderato ad alto rischio di progressione verso una malattia grave, il panel delle linee guida IDSA suggerisce che remdesivir venga iniziato entro sette giorni dall'esordio dei sintomi piuttosto che nessun utilizzo di remdesivir. (*Conditional recommendation, low certainty of evidence*)Osservazioni:
  - Il dosaggio di remdesivir è di 200 mg il primo giorno, seguito da 100 mg il secondo e il terzo giorno. Il dosaggio pediatrico è di 5 mg/kg il giorno 1 e di 2,5 mg/kg nei giorni successivi.
  - Le opzioni per il trattamento e la gestione dei pazienti ambulatoriali includono nirmatrelvir/ritonavir, tre giorni di trattamento con remdesivir, molnupiravir e anticorpi monoclonali neutralizzanti. Fattori specifici del paziente (ad es. età del paziente, durata dei sintomi, funzione renale, interazioni farmacologiche), disponibilità del prodotto e capacità e infrastruttura istituzionale dovrebbero guidare il processo decisionale sulla scelta del farmaco. I dati per il trattamento combinato non esistono in questo setting.
- **National Institutes of Health (NIH)** (last updated April 8, 2022): Nel trattamento dei soggetti non ospedalizzati remdesivir è considerato una preferred therapy (BIIa) insieme a nirmatrelvir/ritonavir (AIIa) che rimane comunque la prima scelta.
- **World Health Organization (WHO)** (last updated 22/04/2022): Le linee-guida WHO raccomandano l'utilizzo di remdesivir per il trattamento di soggetti con COVID non-severo a rischio di progressione (*conditional recommendation for*).

#### **Soggetti ospedalizzati per COVID-19**

- **Infectious Diseases Society of America (IDSA)** (last updated February 7, 2022):

- Nei pazienti in terapia con ossigeno supplementare ma non in ventilazione meccanica o ECMO, il panel IDSA suggerisce un trattamento con cinque giorni di remdesivir anziché 10 giorni di remdesivir. (*Conditional recommendation, low certainty of evidence*)
  - Nei pazienti ospedalizzati con COVID-19 grave (i pazienti con SpO<sub>2</sub> ≤94% nell'aria ambiente), il panel IDSA suggerisce l'utilizzo di remdesivir rispetto a nessun trattamento antivirale. (*Conditional recommendation, moderate certainty of evidence*)
  - Nei pazienti con COVID-19 in ventilazione invasiva e/o ECMO, il panel IDSA fornisce una raccomandazione contraria all'utilizzo routinario di remdesivir (*Conditional recommendation, Very low certainty of evidence*).
- **National Institutes of Health (NIH)** (*last updated April 8, 2022*): L'utilizzo di remdesivir viene raccomandato nei soggetti ospedalizzati che richiedono supplementazione di ossigeno, in monoterapia, quando la supplementazione di O<sub>2</sub> è minima (BIIa), e in combinazione con corticosteroidi quando è richiesto un incremento di ossigenazione (BIIb). Negli ultimi aggiornamenti l'utilizzo di remdesivir non è più indicato nella gestione dei soggetti con patologia grave che richiedono ossigenoterapia ad alti flussi o ventilazione meccanica o ECMO.

### **Riferimenti bibliografici**

- 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; [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00485-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00485-0).
- 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]. *N Engl J Med*. 2020;NEJMoa2007764. doi:10.1056/NEJMoa2007764.
- Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al.; ACTT-1 Study Group Members. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med*. 2020 Oct 8;NEJMoa2007764. doi: 10.1056/NEJMoa2007764. Epub ahead of print. PMID: 32445440; PMCID: PMC7262788.
- 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]. *N Engl J Med*. 2020;NEJMoa2015301. doi:10.1056/NEJMoa2015301.
- Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, et al. Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. *N Engl J Med* 2021: Available at: <https://doi.org/10.1056/nejmoa2116846> [Epub ahead of print 22 December 2021].
- 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. <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>.
- McCreary EK, Angus DC. Efficacy of Remdesivir in COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Aug 21]. *JAMA*. 2020;10.1001/jama.2020.16337. doi:10.1001/jama.2020.16337.
- NIH Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. Last Updated: September 01, 2020. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov> .
- 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]. *JAMA*. 2020;e2016349. doi:10.1001/jama.2020.16349.

- Wang Y, Zhang D, Du G, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2020;395:1569-1578.
- WHO SOLIDARITY Trial Consortium, Pan H, Peto E, Abdool Karim Q, et al. Repurposed antiviral drugs for COVID-19 –interim WHO SOLIDARITY trial results. *medRxiv* 2020.10.15.20209817; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.10.15.20209817>.
- WHO Solidarity Trial Consortium. Remdesivir and three other drugs for hospitalised patients with COVID-19: final results of the WHO Solidarity randomised trial and updated meta-analyses. *Lancet*. 2022 May 21;399(10339):1941-1953. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00519-0. Epub 2022 May 2. PMID: 35512728; PMCID: PMC9060606.
- World Health Organization. Update to living WHO guideline on drugs for covid-19. *BMJ*. 2022 Apr 21;377:o1005. doi: 10.1136/bmj.o1005. PMID: 35450867. <https://www.bmj.com/content/377/bmj.o1005.long>