

VIÑETA DEL ENSAYO CLÍNICO:

Pacientes hospitalizados por Covid-19 con neumonía moderada (infiltrados pulmonares y saturación de oxígeno > 94% al respirar aire ambiente) a los que se trata con Remdesivir 5 días ó 10 días vs el tratamiento estándar local.

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;10.1001/jama.2020.16349. doi:10.1001/jama.2020.16349

Abreviaturas: **DE:** desviación estándar o típica; **EA:** efecto adverso; **Hosp:** hospitalización; **IC:** intervalo de confianza; **IQR:** rango intercuartílico entre los percentiles 25 y 75; **NNT:** número necesario a tratar con la intervención para evitar 1 evento más que si se trata con el control; **OR:** odds ratio, **RAR:** reducción absoluta del riesgo; **RR:** riesgo relativo (obtenido por incidencias acumuladas); **SG:** subgrupo.

NOTA: Todos los intervalos de confianza (IC) que mostramos entre paréntesis están calculados para un nivel de confianza del 95%. Por ejemplo, si expresamos HR 1,32 (1,12-1,55), quiere decir HR 1,32 (IC 95%, 1,12-1,55).

INTRODUCCIÓN: Remdesivir demostró un beneficio clínico en el ensayo controlado con placebo ACTT-1 en pacientes con enfermedad grave por COVID-19, pero se desconoce su efecto en pacientes hospitalizados por Covid-19 con neumonía moderada (definida por: a) la evidencia radiográfica de infiltrados pulmonares; y b) la capacidad de mantener una saturación de oxígeno superior al 94% al respirar aire ambiente).

OBJETIVO: En pacientes hospitalizados por Covid-19 con neumonía moderada, determinar la eficacia de 5 o 10 días de tratamiento con Remdesivir en comparación con tratamiento Estándar local sobre el cambio en el estado clínico (escala de 7 categorías ordinales de gravedad) el día 11 después del inicio del tratamiento.

MÉTODOS: Ensayo clínico controlado abierto para pacientes y médicos que hacen seguimiento, multicéntrico (105 hospitales de USA, Europa y Asia), sin comité de evaluación centralizado de asignación de eventos.

RESULTADOS: Se evaluaron 584 pacientes de 57 años [IQR, 45-66], hospitalizados por Covid-19 moderado, que fueron seguidos durante 11 a 28 días, tras ser asignados aleatoriamente 1:1:1 a Remdesivir 10 días (193), Remdesivir 5 días (191) o al tratamiento Estándar local (200).

Las características sociodemográficas y clínicas en el inicio (baseline) pueden consultarse en el **suplemento 1**, y la graduación GRADE de la validez de las evidencias en el **suplemento 2**.

Los resultados los mostramos en la **Tabla 1: Cambios dentro de la escala entre el inicio y los 11 días**, **Tabla 2: NNT a los 11, 14 y 28 días en la variable "Recuperación"**, y los **Gráficos g-1 y g-2**.

CONCLUSIONES del/la evaluador/a de la Oficina Eval Mtos: En pacientes con mediana de 57 años [IQR, 45-66], hospitalizados por Covid-19 con neumonía moderada, tras un seguimiento de 11 a 28 días:

Recuperación como paso en la escala desde el estado clínico 2-5 en el inicio hasta 6-7 con el tratamiento, o desde el 6 hasta el 7

A los 11 días: 1) Remdesivir 10 días vs Estándar: No se encontraron diferencias estadísticamente significativas; 2) Remdesivir 5 días vs Estándar: Diferencia estadísticamente significativa a favor

de Remdesivir 5 días, **NNT 10 (5 a 112)** y **potencia estadística de contraste 55,4%**, que indica una baja certidumbre de superioridad. Validez Moderada-Baja en ambos casos.

A los 14 días: Sin diferencias entre ambos grupos de Remdesivir vs el Estándar.

A los 28 días: 1) Remdesivir 10 días vs Estándar: **NNT 14 (7 a 115)** y **potencia 61,4%**; 2) Remdesivir 5 días vs Estándar: **NNT 15 (8 a 525)** y **potencia 52,9%**. En ambos casos la potencia de contraste indica una baja certidumbre de superioridad. Validez Moderada-Baja en ambos casos.

Efectos adversos grados ≥ 3 registrados, sin diferencias significativas entre el 12,4%, 10% y 12% respectivamente. Validez Moderada-Baja.

Tabla 1: Cambios dentro de la escala entre el inicio y los 11 días: Pacientes con mediana de 57 años [IQR, 45-66], hospitalizados por Covid-19 con neumonía moderada.

ECA Spinner et al. Seguimiento 11 días		Tto estándar local (*) + Remdesivir 10 días; n= 193	Tto estándar local (*) + Remdesivir 5 días; n= 191	Tto estándar local; n= 200
		Nº (%)	Nº (%)	Nº (%)
Estado clínico en la escala de 7 puntos, en el inicio y a los 11 días				
7: No hospitalizado	A los 11 días	125 (64,77%)	134 (70,16%)	120 (60%)
	En el inicio	-----	-----	-----
6: Hospitalizado, no requiere oxígeno suplementario ni atención médica	A los 11 días	9 (4,66%)	7 (3,66%)	8 (4%)
	En el inicio	6 (3%)	0 (0%)	2 (1%)
5: Hospitalizado, no requiere oxígeno suplementario pero requiere atención médica continua	A los 11 días	44 (22,8%)	38 (19,9%)	46 (23%)
	En el inicio	163 (84%)	160 (84%)	160 (80%)
4: Hospitalizado, que requiere oxígeno suplementario de bajo flujo	A los 11 días	12 (6,22%)	7 (3,66%)	11 (5,5%)
	En el inicio	23 (12%)	29 (15%)	36 (18%)
3: Hospitalizado, que requiere ventilación no invasiva u oxígeno de alto flujo	A los 11 días	0 (0%)	5 (2,62%)	7 (3,5%)
	En el inicio	1 (1%)	2 (1%)	2 (1%)
2: Hospitalizado, requiriendo ventilación mecánica invasiva u oxigenación por membrana extracorpórea	A los 11 días	1 (0,52%)	0 (0%)	4 (2%)
	En el inicio	-----	-----	-----
1. Muerte	A los 11 días	2 (1,04%)	0 (0%)	4 (2%)
	En el inicio	-----	-----	-----
Diferencia en el estatus clínico respecto al tratamiento estándar		Sin diferencia estadísticamente significativa	Diferencia a favor de Remdesivir 5 días, OR 1,65 (1,09-2,48)	Referencia

(*) Antes de la enmienda del protocolo se permitió tratar a los pacientes de los tres grupos con el tratamiento estándar local. Después de la enmienda se recomendó en lo posible evitar otros tratamientos.

Tabla 2: NNT a los 11, 14 y 28 días en la variable "Recuperación": Pacientes con mediana de 57 años [IQR, 45-66], hospitalizados por Covid-19 con neumonía moderada (definida por: a) la evidencia radiográfica de infiltrados pulmonares; y b) la capacidad de mantener una saturación de oxígeno superior al 94% al respirar aire ambiente).

ECA Spinner et al. Sseguimiento 11 y 28 días, según se especifique en la línea de cada variable	Tto estándar local (*) + Remdesivir 10 días; n= 193	Tto estándar local (*) + Remdesivir 5 días; n= 191	Tto estándar local; n= 200	Medidas del efecto obtenidas por incidencias acumuladas, en 11 a 28 días			
	% Eventos crudos	% Eventos crudos	% Eventos crudos	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Potencia

Recuperación en los siguiente términos: Paso en la escala desde el estado clínico 2-5 en el inicio hasta 6-7 con el tratamiento, o desde el 6 hasta el 7.

A los 11 días	132/193 (68,39%)		128/200 (64%)	1,07 (0,93-1,23)	-4,39% (-13,73% a 4,82%)	-23 (21 a -7)	14,92%
		141/191 (73,82%)	128/200 (64%)	1,15 (1,01-1,32)	-9,82% (-19,01% a -0,89%)	-10 (-112 a -5)	55,39%
A los 14 días	153/193 (79,27%)		145/200 (72,5%)	1,09 (0,98-1,22)	-6,77% (-15,26% a 1,55%)	-15 (64 a -7)	34,76%
		153/191 (80,1%)	145/200 (72,5%)	1,1 (0,99-1,23)	-7,6% (-16,06% a 0,68%)	-13 (148 a -6)	42,29%
A los 28 días	178/193 (92,23%)		170/200 (85%)	1,09 (1,01-1,17)	-7,23% (-13,56% a -0,87%)	-14 (-115 a -7)	61,4%
		175/191 (91,62%)	170/200 (85%)	1,08 (1-1,16)	-6,62% (-13,06% a -0,19%)	-15 (-525 a -8)	52,86%

Efectos adversos

EA grado ≥ 3 (***)	24/193 (12,44%)		24/200 (12%)	1,04 (0,61-1,76)	-0,44% (-6,98% a 6,17%)	-230 (16 a -14)	3,38%
		20/191 (10,47%)	24/200 (12%)	0,87 (0,5-1,53)	1,53% (-4,82% a 7,93%)	65 (13 a -21)	6,92%
Muerte (a los 28 días)	3/193 (1,55%)		4/200 (2%)	0,78 (0,18-3,43)	0,45% (-2,75% a 3,61%)	224 (28 a -36)	5,20%
		2/191 (1,05%)	4/200 (2%)	0,52 (0,1-2,83)	0,95% (-2,17% a 3,91%)	105 (26 a -46)	11,63%

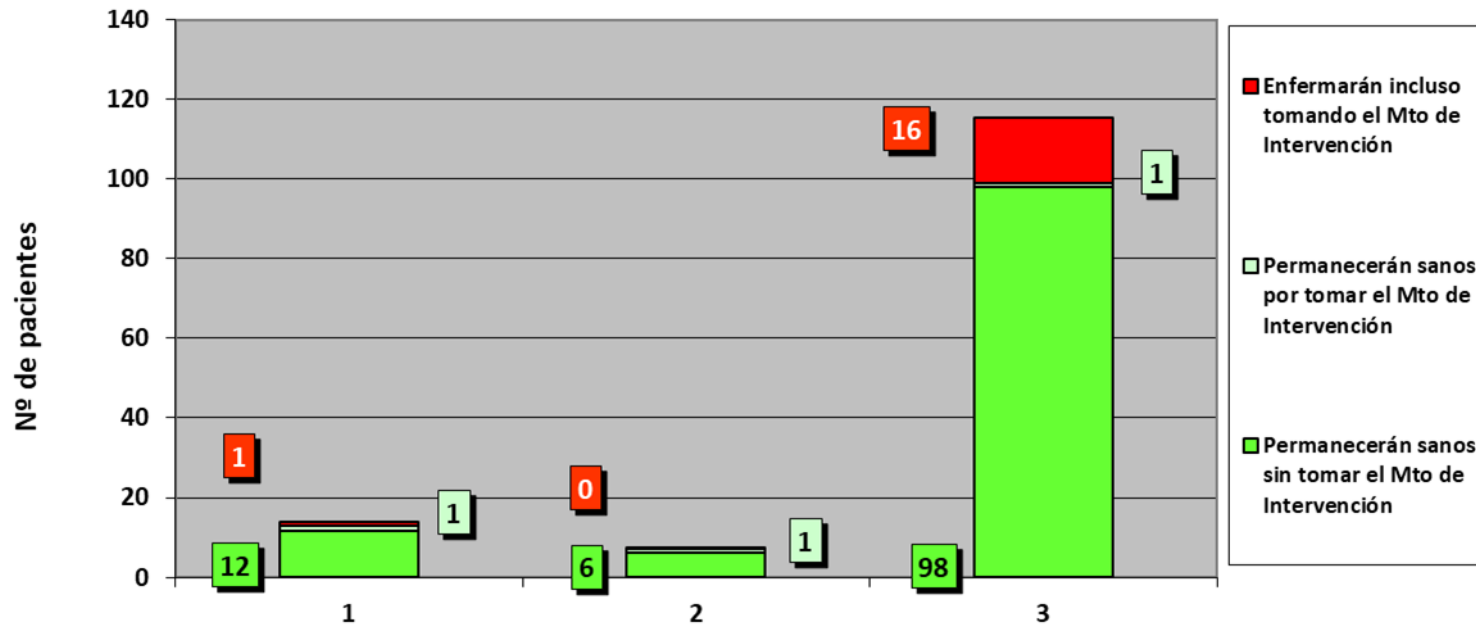
Abreviaturas: IC 95%: intervalo de confianza del 95%; NNT: número necesario a tratar para proteger a 1 paciente más que sin tratar; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo.

(*) Antes de la enmienda del protocolo se permitió tratar a los pacientes de los tres grupos con el tratamiento estándar local. Después de la enmienda se recomendó en lo posible evitar otros tratamientos.

(**) En el diseño se predefinió como Efecto Clínicamente Relevante un OR de 1,8 o mayor. Este margen no se alcanzó en esta variable que hemos calculado en RR y en OR.

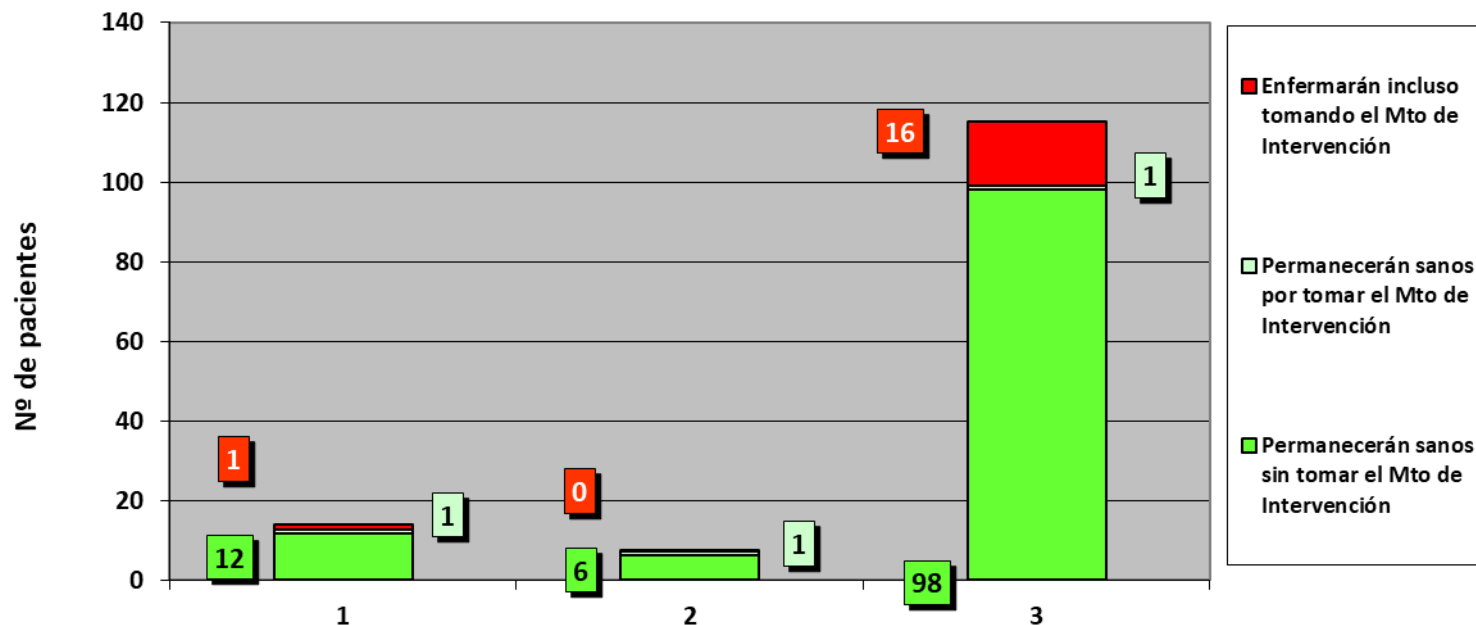
(***) Grado 3: Grave o médicamente significativo, pero no inmediatamente amenazante de la vida; hospitalización o prolongación de la hospitalización indicada; limitación o incapacidad para las actividades de la vida diaria de autocuidado (bañarse, vestirse y desvestirse, alimentarse, usar el baño, tomar medicamentos y no postrarse en cama).

Gráfico g-1: El NNT 14 (IC 95%, 7 a 115) es el nº de personas que hay que tratar con un curso de Remdesivir de 10 días para beneficiar a "1" persona más (en la "recuperación") a los 28 días, que si se trata con Placebo.



NNT: el 1 es la estimación puntual, el 2 y el 3 son los extremos del IC 95%.

Gráfico g-2: El NNT 15 (IC 95%, 8 a 525) es el nº de personas que hay que tratar con un curso de Remdesivir de 5 días para beneficiar a "1" persona más (en la "recuperación") a los 28 días, que si se trata con Placebo.



NNT: el 1 es la estimación puntual, el 2 y el 3 son los extremos del IC 95%.