

VIÑETA DEL ENSAYO CLÍNICO:

ACTT-1: Pacientes hospitalizados por Covid-19, con tratamiento estándar al que se añade Remdesivir o Placebo, desde gravedad de categoría 4 (sin oxígeno) a categoría 7 (ventilación mecánica invasiva).

Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, on behalf of the ACTT-1 Study Group Members. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Preliminary Report. N Engl J Med. 2020 May 22. doi: 10.1056/NEJMoa2007764. Online ahead of print.

Abreviaturas: **DE:** desviación estándar o típica; **EA:** efecto adverso; **Hosp:** hospitalización; **HR:** hazard ratio; **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; **PtR:** prolongación del tiempo medio que permanecen recuperados; **RAR:** reducción absoluta del riesgo; **RR:** riesgo relativo (obtenido por incidencias acumuladas); **SG:** subgrupo; **tR:** tiempo medio que permanecen recuperados.

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: Aunque se han evaluado varios agentes terapéuticos para el tratamiento de la enfermedad por coronavirus 2019 (Covid-19), hasta mayo de 2020 ninguno había demostrado ser eficaz en ensayo clínico. El ACTT-1 es un ensayo adaptativo que se ha diseñado e implementado para averiguar si Remdesivir es mejor, igual o peor que un Placebo en pacientes hospitalizados por Covid-19.

OBJETIVO: Mediante una escala de 8 categorías de gravedad¹, evaluar durante 15 a 28 días la tasa de recuperación (alcanzar categoría ≤ 3) con el tratamiento estándar local, al que se añade de Remdesivir frente a un Placebo, en pacientes hospitalizados por Covid-19, en un gradiente de gravedad cuyo soporte respiratorio va desde sólo oxígeno (categoría 4) a ventilación mecánica invasiva (categoría 7).

MÉTODOS: Ensayo clínico controlado aleatorizado, multicéntrico y ciego para pacientes, médicos que hacen el seguimiento y comité de evaluación centralizado de asignación de eventos.

RESULTADOS: Se evaluaron 1.063 pacientes de 59 años (DE 15), hospitalizados por Covid-19, que fueron seguidos durante 15 a 28 días, tras ser asignados aleatoriamente 1:1 a Estándar + Remdesivir (541) o a Estándar + Placebo (522).

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**.

Recuperación (paso desde categorías de gravedad 4, 5, 6 ó 7 a categoría ≤ 3)

1º Se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor de Remdesivir en:

1) **Toda la cohorte de participantes:** Hubo un 62,46% (56,46%-68,36%) de recuperados en el grupo Remdesivir frente a un 52,4% en el grupo de Placebo; HR 1,32 (1,12-1,55); **NNT 10**

¹ Las 8 categorías ordinales son las siguientes: **1)** no hospitalizado, sin limitaciones de actividades; **2)** no hospitalizado, limitación de actividades, requerimiento de oxígeno en el hogar, o ambos; **3)** hospitalizado, que no requiere oxígeno suplementario y ya no requiere atención médica continua (se usa si la hospitalización se extendió por razones de control de infección); **4)** hospitalizado, que no requiere oxígeno suplementario pero que requiere atención médica continua (Covid-19 u otras condiciones médicas); **5)** hospitalizado, que requiere oxígeno suplementario; **6)** hospitalizado, que requiere ventilación no invasiva o uso de dispositivos de oxígeno de alto flujo; **7)** hospitalizado, recibir ventilación mecánica invasiva u oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO); **8)** muerte.

(6 a 25) en 15 días. Tras analizar el área bajo la curva de supervivencia se obtuvo una *Prolongación del tiempo medio que permanecen RECUPERADOS (PtR)* de 1,04 días en un seguimiento de 15 días. La validez de la evidencia GRADE de este resultado es ALTA-MODERADA.

2) el **Subgrupo que recibe Oxígeno** (categoría 5): Hubo un 78,02% (70,06%-84,99%) de recuperados en el grupo de Remdesivir frente a un 43,4% en el grupo de Placebo; HR 1,47 (1,17-1,84); **NNT 7 (5 a 17) en 15 días**. Tras analizar el área bajo la curva de supervivencia se obtuvo una *Prolongación del tiempo medio que permanecen RECUPERADOS (PtR)* de 1,45 días en un seguimiento de 15 días. La validez de la evidencia GRADE de este resultado es MODERADA.

2º No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los Subgrupos: **a) SG que NO recibe Oxígeno** (categoría 4); **b) SG que recibe Oxígeno alto flujo o Ventilación mecánica no invasiva** (categoría 6); y **c) SG que recibe Ventilación mecánica invasiva** (categoría 7). La validez de la evidencia GRADE de estos resultados es MODERADA.

Mortalidad por cualquier causa

1º Se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor de Remdesivir en el **Subgrupo que recibe Oxígeno** (categoría 5): con un 2,51% (0,92%-6,47%) de muertes en el grupo de Remdesivir frente a un 10,9% en el grupo de Placebo; HR 0,22 (0,08-0,58); **NNT 12 (10 a 23) en 15 días**. La validez de la evidencia GRADE de este resultado es MODERADA

2º No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en **Toda la cohorte de participantes** ni en los demás Subgrupos: **a) SG que NO recibe Oxígeno** (categoría 4); **b) SG que recibe Oxígeno alto flujo o Ventilación mecánica no invasiva** (categoría 6); y **c) SG que recibe Ventilación mecánica invasiva** (categoría 7). La validez de la evidencia GRADE de estos resultados es MODERADA.

Efectos adversos (EA): De los 29% y 33% EA grados 3 ó 4 registrados, los investigadores imputaron a los fármacos un 0,74% en ambos grupos, y ninguna muerte (**grado 5**). Validez Moderada-Baja.

Todos estos datos pueden verse en detalle en las **tablas nnt** (con los NNT); **tablas t** (con los tres tiempos biográficos); y **gráficos g** (que cruzan los tres tiempos biográficos con los tres destinos del NNT).

CONCLUSIONES del/la evaluador/a de la Oficina Eval Mtos: En pacientes de 59 años (DE 15), hospitalizados por Covid-19, con tratamiento estándar al que se añade Remdesivir o Placebo, desde gravedad de categoría 4 (sin oxígeno) a categoría 7 (ventilación mecánica invasiva), tras un seguimiento de 15 días:

Recuperación (paso desde categorías de gravedad 4, 5, 6 ó 7 a categoría ≤ 3)

1º Se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor de Remdesivir en: a) **Toda la cohorte de participantes:** con un **NNT 10 (6 a 25) en 15 días**, y una *PtR* de 1,04 días en 15 días [validez Alta-Moderada]; b) **el SG que recibe Oxígeno** (categoría 5): con un **NNT 7 (5 a 17) en 15 días**, y una *PtR* de 1,45 días en 15 días [validez Moderada].

2º No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los demás Subgrupos.

Mortalidad por cualquier causa

1º Se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor de Remdesivir en **el SG que recibe Oxígeno** (categoría 5): con un **NNT 12 (10 a 23) en 15 días** [validez Moderada].

2º No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en Toda la cohorte de participantes ni en los demás Subgrupos.

Efectos adversos (EA): De los 29% y 33% EA grados 3 ó 4 registrados, los investigadores imputaron a los fármacos un 0,74% en ambos grupos, y ninguna muerte (**grado 5**) [validez Moderada-Baja].

Hoja de información al usuario (FACT BOX): Para ayuda a la toma de decisiones con usuarios que no se manejan con los intervalos de confianza mostramos los resultados en un Fact Box a derecha de nuestras tablas de resultados.

Tabla nnt-1.a: Pacientes de 59 años (DE 15), hospitalizados por Covid-19, con tratamiento estándar al que se añade via IV Remdesivir o Placebo 10 días, en un gradiente de gravedad: categoría 4 (sin oxígeno), categoría 5 (con oxígeno), categoría 6 (con oxígeno alto flujo o ventilación mecánica no invasiva) y categoría 7 (con ventilacion mecánica invasiva).						Hoja información al usuario que no se maneja con los IC	
ECA ACTT-1, seguimiento 15 días	Tto Estándar + Remdesivir	Tto Estándar + Placebo	Medidas del efecto, calculadas desde los HR ajustados obtenidos por los investigadores			Nº de pacientes con evento en 15 días por cada 100 tratados con:	
	% Eventos ajustados	% Eventos crudos	HR (IC 95%)	RAR (IC 95%) en 15 días	NNT (IC 95%) en 15 días	Tto Estándar + Remdesivir	Tto Estándar + Placebo

Recuperación (paso desde categorías 4, 5, 6 ó 7 a categoría ≤ 3)

Inician en categorías 4 a 7	n _i = 538	n _c = 521					
Toda la cohorte	62,46% (56,46%-68,36%)	52,4%	1,32 (1,12-1,55)	-10,06% (-15,96% a -4,06%)	-10 (-25 a -6)	62	52
<i>Inician en categoría 4</i>	<i>n_i = 67</i>	<i>n_c = 60</i>					
Subgrupo: NO reciben Oxígeno	87,88% (76,25%-95,52%)	78,33%	1,38 (0,94-2,03)	-9,55% (-17,18% a 2,08%)	-10 (48 a -6)	83	83
<i>Inician en categoría 5</i>	<i>n_i = 222</i>	<i>n_c = 199</i>					
Subgrupo: Reciben Oxígeno (categoría 5)	78,02% (70,06%-84,99%)	64,32%	1,47 (1,17-1,84)	-13,7% (-20,67% a -5,73%)	-7 (-17 a -5)	78	64
<i>Inician en categoría 6</i>	<i>n_i = 98</i>	<i>n_c = 99</i>					
Subgrupo: reciben Oxígeno alto flujo o ventilación mecánica no invasiva	49,53% (36,24%-64,34%)	43,43%	1,2 (0,79-1,81)	-6,09% (-20,91% a 7,19%)	-16 (14 a -5)	46	46
<i>Inician en categoría 7</i>	<i>n_i = 125</i>	<i>n_c = 147</i>					
Subgrupo: Ventilación mecánica invasiva	33,29% (23,87%-45,39%)	34,69%	0,95 (0,64-1,42)	1,41% (-10,7% a 10,83%)	71 (9 a -9)	34	34

Abreviaturas: Hosp: hospitalización; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; NNT: número necesario a tratar con la intervención para evitar el evento en 1 paciente más que si se trata con el control; RAR: reducción absoluta del riesgo.

Tabla nnt-1.b: Pacientes de 59 años (DE 15), hospitalizados por Covid-19, con tratamiento estándar al que se añade via IV Remdesivir o Placebo 10 días, en un gradiente de gravedad: categoría 4 (sin oxígeno), categoría 5 (con oxígeno), categoría 6 (con oxígeno alto flujo o ventilación mecánica no invasiva) y categoría 7 (con ventilación mecánica invasiva).						Hoja información al usuario que no se maneja con los IC	
ECA ACTT-1, seguimiento 15 días	Tto Estándar + Remdesivir	Tto Estándar + Placebo	Medidas del efecto, calculadas desde los HR ajustados obtenidos por los investigadores			Nº de pacientes con evento en 15 días por cada 100 tratados con:	
	% Eventos ajustados	% Eventos crudos	HR (IC 95%)	RAR (IC 95%) en 15 días	NNT (IC 95%) en 15 días	Tto Estándar + Remdesivir	Tto Estándar + Placebo

Mortalidad por cualquier causa

Inician en categorías 4 a 7	n _i = 538	n _c = 521					
Toda la cohorte	8,49% (5,78%-12,35%)	11,90%	0,7 (0,47-1,04)	3,41% (-0,45% a 6,12%)	29 (16 a -225)	10	10
<i>Inician en categoría 4</i>	<i>n_i = 67</i>	<i>n_c = 60</i>					
<i>Subgrupo: NO reciben Oxígeno</i>	1,16% (0,1%-12,07%)	2,5%	0,46 (0,04-5,08)	1,34% (-9,57% a 2,4%)	75 (42 a -10)	2	2
<i>Inician en categoría 5</i>	<i>n_i = 222</i>	<i>n_c = 199</i>					
<i>Subgrupo: Reciben Oxígeno (categoría 5)</i>	2,51% (0,92%-6,47%)	10,9%	0,22 (0,08-0,58)	8,39% (4,43% a 9,98%)	12 (10 a 23)	3	11
<i>Inician en categoría 6</i>	<i>n_i = 98</i>	<i>n_c = 99</i>					
<i>Subgrupo: reciben Oxígeno alto flujo o ventilación mecánica no invasiva</i>	16,31% (8,08%-31,51%)	14,70%	1,12 (0,53-2,38)	-1,61% (-16,81% a 6,62%)	-62 (15 a -6)	16	16
<i>Inician en categoría 7</i>	<i>n_i = 125</i>	<i>n_c = 147</i>					
<i>Subgrupo: Ventilación mecánica invasiva</i>	14,79% (8,52%-25,16%)	14,01%	1,06 (0,59-1,92)	-0,78% (-11,15% a 5,49%)	-129 (18 a -9)	14	14

Abreviaturas: Hosp: hospitalización; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; NNT: número necesario a tratar con la intervención para evitar el evento en 1 paciente más que si se trata con el control; RAR: reducción absoluta del riesgo.

Tabla nnt-2: Pacientes de 59 años (DE 15), hospitalizados por Covid-19, con tratamiento estándar al que se añade via IV Remdesivir o Placebo 10 días, en un gradiente de gravedad: categoría 4 (sin oxígeno), categoría 5 (con oxígeno), categoría 6 (con oxígeno alto flujo o ventilación mecánica no invasiva) y categoría 7 (con ventilación mecánica invasiva).

ECA ACTT-1, seguimiento 15 días	Tto Estándar + Remdesivir	Tto Estándar + Placebo	Medidas del efecto obtenidas por incidencias acumuladas, en 15 días			
	% Eventos crudos	% Eventos crudos	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%) en 15 días	NNT (IC 95%) en 15 días	Potencia

Hoja información al usuario que no se maneja con los IC	
Nº de pacientes con evento en 15 días por cada 100 tratados con:	
Tto Estándar + Remdesivir	Tto Estándar + Placebo

Eventos Adversos (EA) registrados por los investigadores

Nº de EA grado 3 o 4 (*)	156/541 (28,84%)	172/522 (32,95%)	0,88 (0,73-1,05)	4,11% (-1,41% a 9,67%)	24 (10 a -71)	30,57%
Nº de EA "serious" (**)	114/541 (21,07%)	141/522 (27,01%)	0,78 (0,63-0,97)	5,94% (0,83% a 11,08%)	17 (9 a 121)	62,06%

31	31
21	27

Eventos Adversos (EA) imputados por los investigadores a los tratamientos

EA grado 3 o 4 imputados por los investigadores al tratamiento	4/541 (0,74%)	4/522 (0,77%)	0,96 (0,24-3,84)	0,03% (-1,24% a 1,26%)	3716 (79 a -80)	2,81%
EA grado 5 (muertes) imputados por los investigadores al tratamiento	0/541 (0%)	0/522 (0%)				

1	1
0	0

(*) **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. **Grado 4:** Consecuencias amenazantes de la vida; intervención urgente indicada. **Grado 5:** Muerte.

(**) La FDA define un **evento adverso grave (serious adverse event, SAE)** cuando el resultado del paciente es uno de los siguientes: 1) Muerte; 2) Amenaza de la vida; 3) Hospitalización (inicial o prolongada); 4) Discapacidad o cambios significativos, persistentes o permanentes, deterioro, daño o interrupción en la función o en la estructura del cuerpo del paciente, actividades físicas o calidad de vida; 5) Anomalía congénita; o 6) Requiere intervención para prevenir un empeoramiento o daño permanentes.

Tabla t-1: Toda la Cohorte. Cálculo del "Tiempo medio que permanecen RECUPERADOS (tR)" por las áreas bajo las curvas

En un área de: 15 días	Tto Estándar + Remdesivir 10 días, n= 541	Tto Estándar + Placebo 10 días, n= 522	Dif Medias = PtR, días	Dif Medias = PtR, horas
	Media t que permanecen recuperados (tR), días	Media t que permanecen recuperados, días		
Toda la Cohorte (categorías 4 a 7)	5,09	4,05	1,04	25

Abreviaturas: tR: tiempo medio que permanecen recuperados; PtR: prolongación del tiempo medio que permanecen recuperados.

MEDIANAS DE TIEMPO DE RECUPERACIÓN		
Tto Estándar + Remdesivir 10 días, n= 541	Tto Estándar + Placebo 10 días, n= 522	
Mediana de tR días	Mediana de tR días	Prolongación de la Mediana tR días
15,0	11	4,0

	días	horas
Resto de t sin éxito	9,91	238
PtR por la intervención	1,04	25
tR sin la intervención	4,05	97
	15,00	360

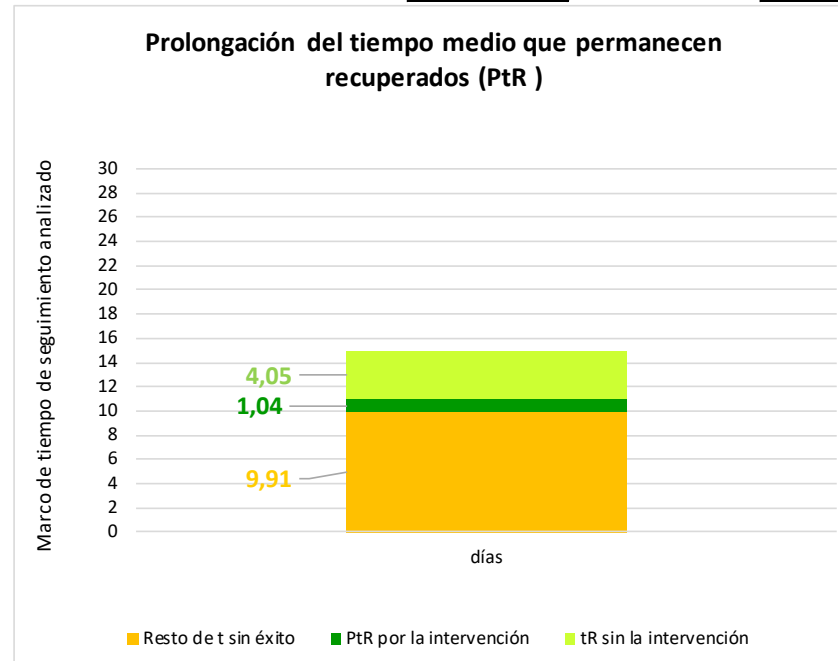
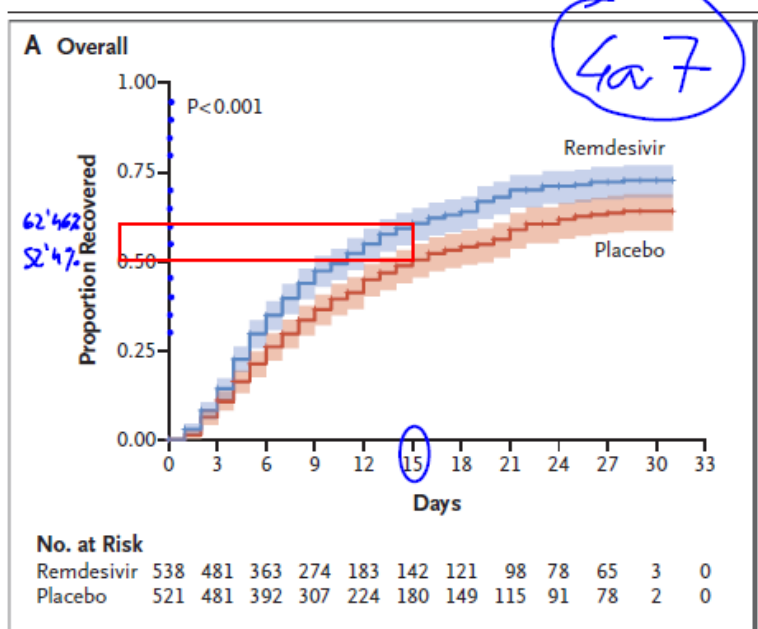


Gráfico g-1 [Recuperación x Rg1, 15d, Cohorte Total]: Cruce de la PtR x Rg 1 en N^o de recuperados

NNT	10,0	4	1	5	
					20200522-ECA ACTT1 15d, CoVi [Remdes vs Pl], +Recup, =7 vs 12pc Mort. Beigel Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, on behalf of the ACTT-1 Study Group Members. Re
	días	días de los 10 del grupo Interv	días de los 10 del grupo Contr		Calculado desde el HR 1,32 (1,12-1,55) NNT -10 (-25 a -6)
Resto de t sin éxito	9,91	99		110	
PtR por la intervención	1,04		51		
tR sin la intervención	4,05			40	
	15,00	150		150	
		60		75	
Distribuir cuadros ámbar tras todos los no recuperados		39,1		34,5	

Recuperación Toda la Cohorte (categ 4 a 7)
Tto Estándar + Remdesivir 10 días, n= 541
Tto Estándar + Placebo 10 días, n= 522

En 15 días por HR, los que permanecen sin recuperar			
% enfermos	% enfermos	RAR	NNT
37,5%	47,60%	10%	9,9
destinos NNT	3,7	1,0	5,21

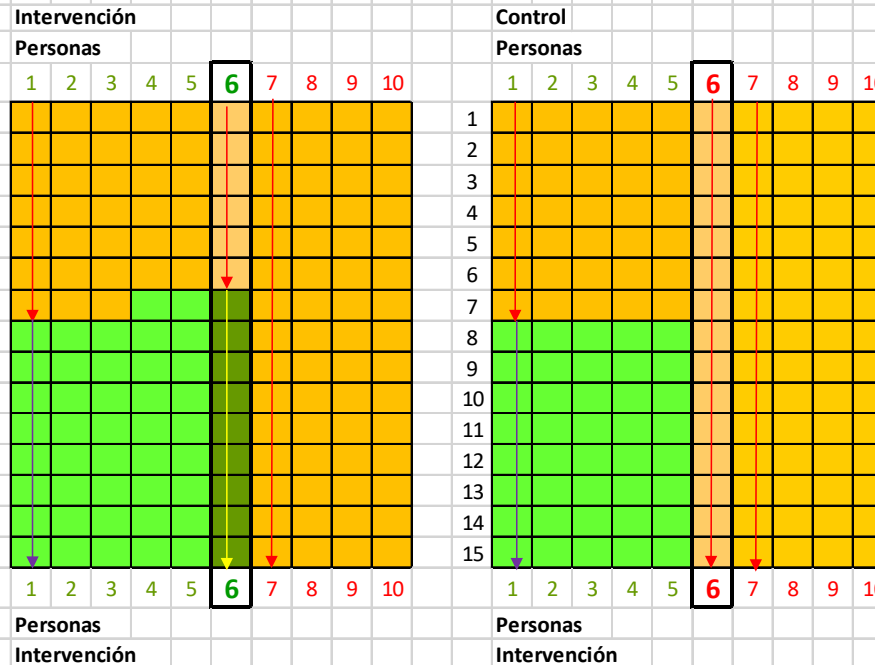
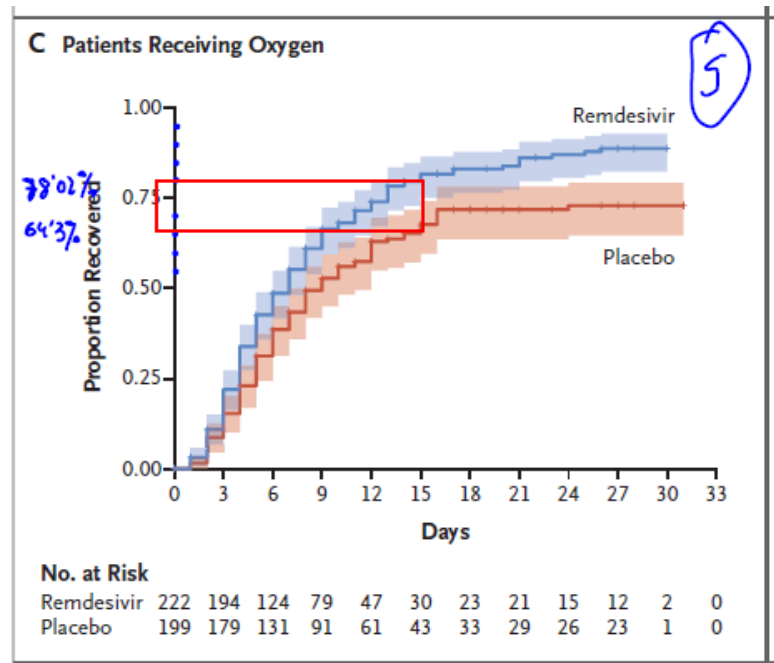


Tabla t-1: Toda la Cohorte. Cálculo del "Tiempo medio que permanecen RECUPERADOS (tR)" por las áreas bajo las curvas

En un área de: 15 días	Tto Estándar + Remdesivir 10 días, n= 222	Tto Estándar + Placebo 10 días, n= 199	Dif Medias = PtR, días	Dif Medias = PtR, horas
	Media t que permanecen recuperados (tR), días	Media t que permanecen recuperados, días		
Subgrupo Reciben Oxígeno (categoría 5)	7,10	5,65	1,45	35

Abreviaturas: tR: tiempo medio que permanecen recuperados; PtR: prolongación del tiempo medio que permanecen recuperados.

MEDIANAS DE TIEMPO DE RECUPERACIÓN		
Tto Estándar + Remdesivir 10 días, n= 222	Tto Estándar + Placebo 10 días, n= 199	
Mediana de tR días	Mediana de tR días	Prolongación de la Mediana tR días
6,0	9	3,0



	días		horas
Resto de t sin éxito	7,90	52,7%	190
PtR por la intervención	1,45	9,7%	35
tR sin la intervención	5,65	37,7%	136
	15,00		360

