

# Remdesivir en COVID-19 grave

▼Veklury® (Gilead)

Carlos Fernández Moriano

## Resumen

Fernández Moriano C. Remdesivir (Veklury®) en COVID-19 grave. Panorama Actual Med. 2021; 45(442): 348-354

Remdesivir es un nuevo agente antiviral profármaco del nucleótido de adenosina, que se metaboliza en el interior de las células humanas dando lugar a un metabolito trifosfato farmacológicamente activo análogo de nucleósido, el cual inhibe selectivamente la ARN polimerasa dependiente de ARN del SARS-CoV-2 por competir por similitud con el sustrato natural (ATP) en la incorporación en las cadenas de ARN nacientes. Como consecuencia, se produce la terminación retardada de la cadena del ARN en formación durante la replicación viral. El medicamento ha sido aprobado para el tratamiento por vía intravenosa de la COVID-19 en adultos y adolescentes (de 12 años y mayores con un peso corporal de al menos 40 kg) con neumonía que requieren oxígeno suplementario.

Ha alcanzado la autorización condicional en la UE gracias a los datos derivados del ensayo pivotal aleatorizado ACCT-1, en el cual los pacientes hospitalizados con COVID-19 tratados con remdesivir a la dosis autorizada durante un máximo de 10 días (N= 541) experimentaron una mejoría clínica casi un tercio más rápida que aquellos que recibieron placebo (N= 522), acortando la mediana del periodo hasta la recuperación en 5 días (10 vs. 15 días; RR= 1,29; p< 0,001). Esa eficacia fue más marcada en el subgrupo mayoritario de pacientes con enfermedad grave, en quienes la mediana del tiempo hasta la recuperación se redujo 6 días (12 vs. 18 días con placebo; RR= 1,37; p< 0,001). En cambio, no hubo un beneficio significativo en pacientes con enfermedad leve-moderada o en aquellos que estaban más críticos al inicio del estudio (necesidad de ventilación mecánica invasiva u oxigenación por membrana extracorpórea). Además, los datos del citado estudio y del estudio RECOVERY impulsado por la OMS sugieren que, aunque la tendencia pueda ser favorable, no se ha probado un beneficio en mortalidad a 28 días con el uso del fármaco. Con respecto a la seguridad, el perfil toxicológico de remdesivir es relativamente benigno, con una tolerabilidad similar a placebo y una tasa de discontinuación por eventos adversos baja (< 10%). Así,

los eventos adversos graves son menos frecuentes que con placebo (25% vs. 32%), destacando un menor número de casos de fallo respiratorio severo (5% vs. 8%). También sobresalen por su frecuencia: anemia, insuficiencia renal aguda, pirexia, hiperglucemia y elevación de los niveles de transaminasas hepáticas, siendo esta última la reacción adversa posiblemente relacionada con el tratamiento más frecuente en voluntarios sanos, mientras que en pacientes con COVID-19 tratados predominan las náuseas. Se debe tener precaución con el uso del fármaco en pacientes con cualquier grado de insuficiencia hepática o renal.

En definitiva, todo apunta a que remdesivir, sin representar una cura radical, tiene una eficacia global modesta como antiviral en la COVID-19 grave, aportando el mayor beneficio en tratamientos de una duración máxima de 5 días en un subgrupo específico de paciente que requieren suplementación con O<sub>2</sub> exógeno. Constituye una innovación disruptiva de la investigación farmacológica por tratarse del primer fármaco en ser autorizado frente a la COVID-19 en la UE, aprobado tras poco más de 6 meses desde la identificación del agente causal de una patología infecciosa que representaba una necesidad médica no cubierta y que se ha asociado a una carga sanitaria y socio-económica sin precedentes en el mundo moderno; en ese contexto de sobrecarga del sistema sanitario, se prevé que tenga un impacto positivo en términos de alivio de síntomas y ahorro y optimización de recursos. Los resultados clínicos fueron evaluados por la EMA mediante un proceso de evaluación continua excepcionalmente rápido, que sirvió de base para la aceleración de los procesos regulatorios (*rolling reviews*) que ha predominado posteriormente, por ejemplo, en la autorización de vacunas. Aunque los beneficios superan a los riesgos derivados de las incertidumbres existentes, aún permanecen dudas sobre el beneficio real de remdesivir: se desconoce si afecta a la carga viral y la capacidad de contagio, y se duda de si podría haber un mayor beneficio por su empleo en fases más precoces de la infección.

## Aspectos fisiopatológicos

Habida cuenta de que las características fisiopatológicas y clínicas de la enfermedad, así como los aspectos microbiológicos del SARS-CoV-2 como agente causal de la COVID-19, se han tratado en detalle en el artículo monográfico de la sección *Revisión*, en este apartado se deriva a su lectura.

A modo de recordatorio, el manejo terapéutico de la COVID-19 se ha desarrollado por completo durante el año 2020 y principios del 2021 a medida que ha ido avanzando el conocimiento biomédico sobre el virus y la enfermedad. Han sido numerosos los fármacos potencialmente candidatos que se han investigado en ensayos clínicos y de los cuales se ha descartado la eficacia terapéutica (por ejemplo, hidroxicloroquina, azitromicina o lopinavir/ritonavir). Actualmente, los dos únicos fármacos autorizados en la Unión Europea para el tratamiento de los casos de COVID-19 graves –que requieren terapia de oxígeno suplementaria– son precisamente el antiviral remdesivir y el corticosteroide dexametasona, que han demostrado la capacidad de reducir significativamente el tiempo hasta la recuperación clínica y la

mortalidad, respectivamente, en determinados subgrupos de pacientes. También se ha probado recientemente el beneficio sobre la mortalidad de tocilizumab en pacientes con enfermedad grave, fundamentado –como en el caso de la dexametasona– en sus propiedades antiinflamatorias, que atenuarían el proceso hiperinflamatorio a nivel pulmonar.

No obstante, el tratamiento de los casos graves de COVID-19 a nivel hospitalario ha recurrido frecuentemente, además de al tratamiento sintomático de soporte (fluidoterapia, oxígeno, antitérmicos, antibióticos, etc.), al uso *off label* y, en muchos casos, al uso *compasivo* de: plasma hiperinmune (con anticuerpos de pacientes que han superado la enfermedad), de anticuerpos monoclonales específicos (por ejemplo, banlavitimab, casirivimab, imdevimab), estatinas, otros corticoides antiinflamatorios o agentes inmunomoduladores dirigidos (como el inhibidor de enzimas JAK baricitinib) y anticoagulantes. Estas terapias, algunas de las cuales han sido autorizadas en otros países y otras continúan en investigación, han mostrado

un impacto variable y limitado sobre la gravedad y duración de la COVID-19, con diferentes tasas de eficacia según el estadio de la infección y las manifestaciones de la enfermedad. En la UE, no se dispone aún de tratamientos específicos para casos leves o moderados en pacientes no hospitalizados.

En resumen, aunque el tratamiento de la COVID-19 ha mejorado con la experiencia clínica, y teniendo en cuenta que aún hay cantidad de ensayos en marcha con diversos fármacos, algunos de los cuales están revelando resultados preliminares prometedores (plitidepsina, colchicina, molnupiravir, baricitinib, etc.), durante la pandemia en curso sigue existiendo una necesidad médica de tratamientos farmacológicos eficaces para atenuar la mortalidad y la carga sanitaria derivadas de la propagación del virus. Conviene subrayar que hasta la fecha se han autorizado –y comenzado a distribuir– en la UE cuatro vacunas diferentes frente a la COVID-19 que han abierto una puerta a la esperanza de la reducción del impacto sanitario de la pandemia y la finalización de las restricciones sociales.

## Acción y mecanismo

Remdesivir es un nuevo antiviral profármaco del nucleótido de adenosina, que se metaboliza en el interior de las células del huésped –mediante una hidrolasa, una fosforamidasa y nucleótido cinasas– dando lugar a un metabolito trifosfato farmacológicamente activo análogo de nucleósido, el cual inhibe selectivamente la ARN polimerasa dependiente de ARN del SARS-CoV-2 por competir –por similitud– con el sustrato natural (ATP) en la incorporación en las cadenas de ARN nacientes. La consecuencia es la terminación retardada de la cadena del ARN en formación durante la replicación

viral. En base a ello, el medicamento ha sido autorizado para el tratamiento por vía intravenosa de la COVID-19 en adultos y adolescentes (de 12 años de edad y mayores con un peso corporal de al menos 40 kg) con neumonía que requieren oxígeno suplementario.

Este fármaco fue desarrollado inicialmente como tratamiento para la infección por el virus del Ébola, pero no había sido autorizado por las agencias regulatorias internacionales para su uso en humanos. En estudios previos ha mostrado una actividad antiviral de amplio espectro, incluyendo otros

coronavirus (SARS-CoV o MERS-CoV), filovirus (por ejemplo, el del Ébola o el virus Marburg) y paramixovirus (por ejemplo, el virus respiratorio sincitial). En estudios *in vitro* con líneas celulares modelo de células epiteliales de vías respiratorias humanas, remdesivir ha mostrado una  $CE_{50}$  de 9,9 nM frente al SARS-CoV-2 tras 48 h de exposición, con una menor actividad frente al virus ( $CE_{50}$  = 137-750 nM) en células derivadas del epitelio renal de monos. Además, la actividad antiviral parece verse parcialmente antagonizada por el fosfato de cloroquina cuando ambos se coadministran

concomitantemente, posiblemente por una reducción en la formación del remdesivir trifosfato activo.

Se ha probado que las ARN polimerasas dependiente de ARN de los coronavirus SARS-CoV-2, SARS-CoV y MERS-CoV incorporan el remdesivir trifosfato de forma más eficiente que el ATP. Pero, en contra del efecto clásico de los terminadores de cadena,

la inhibición de las ARN polimerasas por remdesivir no es inmediata una vez que se incorpora el remdesivir trifosfato, sino que se ha observado un retraso específico de la terminación de la cadena de ARN, que se interrumpe en la posición n+3. Por último, hasta la fecha no se ha investigado el posible desarrollo de resistencias del SARS-CoV-2 a remdesivir, ni en cultivos ni en ensayos clínicos.

No obstante, podría suponerse que éstas pueden aparecer, dado que la introducción de dos sustituciones en la ARN polimerasa del SARS-CoV (F480L y V557L) dio como resultado una susceptibilidad reducida 6 veces al cultivo celular de remdesivir, pero también a una patogenia atenuada del virus en un modelo murino (AEMPS, 2020; EMA, 2020a).

## Aspectos moleculares

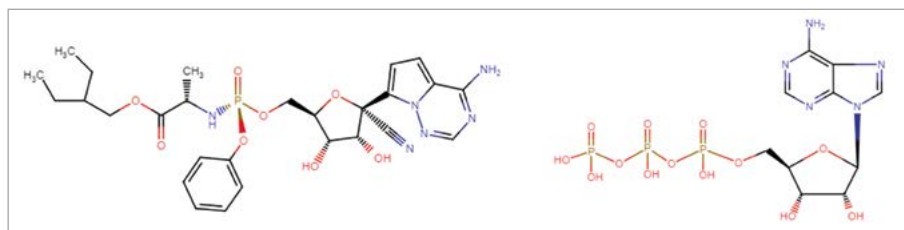
Remdesivir tiene el nombre químico complejo 2-etilbutil-(2S)-2-[[[(S)-{[(2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopirrol-2-yl)-5-ciano-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-yl]-metoxi}-(fenoxo)fosforil]amino]propanoato; se corresponde con la fórmula molecular  $C_{27}H_{35}N_6O_8P$  y una masa molecular relativa de 602,6 Da. Presenta cierta similitud estructural con la molécula de ATP, especialmente a nivel de los heterociclos nitrogenados (**Figura 1**). Las razones estructurales por las cuales el fármaco produce la terminación retardada de la formación

de las cadenas de ARN viral aún no han sido esclarecidas.

El fármaco se presenta como un sólido cristalino no higroscópico de color blanco o blanquecino hasta amarillo; es

soluble en etanol y, en mayor medida, en metanol, si bien es prácticamente insoluble en agua y la solubilidad acuosa depende del pH (aumenta conforme el pH decrece). Es una molécula diastereoméricamente pura.

**Figura 1.** Estructuras químicas de remdesivir (izquierda) y del ATP (derecha).



## Eficacia y seguridad clínicas

La eficacia y seguridad de remdesivir fueron contrastadas fundamentalmente en el ensayo pivotal que sustentó su *autorización condicional*: el estudio **ACTT-1** (*Adaptive COVID-19 Treatment Trial*), impulsado por el Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas (NIAID) de EE.UU. Se trató de un estudio de fase 3 con un diseño adaptativo, doblemente ciego, controlado por placebo, multicéntrico y multinacional (60 centros de 10 países), que aleatorizó (1:1) un total de 1.063 pacientes adultos hospitalizados por COVID-19 con signos de afectación de las vías respiratorias inferiores

a recibir remdesivir (N= 541; 200 mg el día 1, seguido de 100 mg/día durante un máximo de 9 días más) o placebo (N= 522) por vía intravenosa, en ambos casos en combinación con el tratamiento de soporte estándar. Un tercio de los pacientes del brazo experimental (180/541) recibieron el tratamiento máximo de 10 días con remdesivir.

Del conjunto de pacientes, que fueron estratificados según severidad de la enfermedad en el momento de la inclusión, 20 de ellos (11%) tenían enfermedad leve/moderada<sup>1</sup> y 943 pacientes (89%) con enfermedad grave,

esto es, con una saturación parcial de oxígeno ( $SpO_2$ )  $\leq 94\%$  en aire ambiente o frecuencia respiratoria  $\geq 24$  respiraciones/min y que requerían  $O_2$  suplementario o soporte mecánico de respiración asistida. Entre sus características demográficas y clínicas basales destacaron las siguientes: la media de edad fue de 59 años (el 36% tenían  $\geq 65$  años), el 64% eran hombres, el 53% eran de raza blanca, 21% de raza negra y 13% asiáticos, y las comorbilidades más frecuentes fueron la hipertensión (50%), obesidad (37%), diabetes tipo 2 (30%) y patología coronaria (12%). La variable primaria de eficacia fue el

1 La enfermedad leve/moderada se definió por una saturación parcial de  $O_2 > 94\%$  y una frecuencia respiratoria  $< 24$  respiraciones/min sin necesidad de oxígeno suplementario.

tiempo hasta la recuperación clínica dentro de los 28 días siguientes a la inclusión, definida ésta como el alta hospitalaria (con o sin necesidad de aporte exógeno de O<sub>2</sub>) o bien la continuación de la hospitalización sin requerir O<sub>2</sub> ni otro tratamiento médico.

Los resultados definitivos del estudio (Beigel *et al.*, 2020), derivados de un análisis por intención de tratar, han puesto de manifiesto que remdesivir ejerce una eficacia significativamente superior a placebo en el acortamiento del tiempo hasta mejoría clínica: en la población general, la mediana del periodo hasta recuperación fue de 10 días (IC<sub>95%</sub> 9-11) en el grupo de remdesivir frente a los 15 días (IC<sub>95%</sub> 13-18) en el grupo placebo, lo que representa un tiempo hasta mejoría un 29% más rápido (RR= 1,29; IC<sub>95%</sub> 1,12-1,49; p< 0,001). De manera interesante, esa eficacia fue consistente en el subgrupo mayoritario de pacientes con enfermedad grave, en quienes la mediana del tiempo hasta la recuperación fue de 12 días con remdesivir frente a 18 días con placebo (RR= 1,37; IC<sub>95%</sub> 1,15-1,63; p< 0,001); de los 476 pacientes graves en el brazo de remdesivir se recuperaron en los 28 días un total de 282, mientras que de los 464 pacientes graves que recibieron placebo, se recuperaron 227. No se observaron diferencias significativas, sin embargo, en el estrato de pacientes con enfermedad leve-moderada, en quienes el tiempo hasta recuperación en ambos grupos de tratamiento fue de 5 días (RR= 1,08; IC<sub>95%</sub> 0,73-1,61; p= 0,703), ni en la comparativa entre pacientes aleatorizados durante los primeros 10 días desde la aparición de los síntomas y aquellos con síntomas durante más de 10 días. El beneficio de remdesivir fue más evidente en los pacientes que recibieron oxígeno durante la evolución, no así en los que requerían ventilación mecánica invasiva u oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) al inicio, en quienes no se observó diferencia en la tasa de recuperación

entre los grupos de tratamiento (RR= 0,95; IC<sub>95%</sub> 0,64-1,42).

Con respecto a las variables secundarias, un análisis que empleó un modelo de probabilidad proporcional con una escala ordinal de 8 categorías (del 1-muerte al 8-alta hospitalaria) reveló que los pacientes tratados con remdesivir tenían, tras un ajuste por gravedad de la patología, un 50% más de probabilidades de tener una mejoría clínica al día 15 que aquellos en el grupo control (OR= 1,50; IC<sub>95%</sub> 1,2-1,9). La estimación de Kaplan-Meier de mortalidad fue del 6,7% con remdesivir y del 11,9% con placebo al día 15, y del 11,4% con remdesivir y 15,2% con placebo al día 29 (HR= 0,73; IC<sub>95%</sub> 0,52-1,03; p= 0,059); esa tendencia, aunque favorable para el fármaco, no alcanzó significación estadística. Los datos finales de mortalidad al día 29 (EMA, 2020b) no confirman un beneficio en supervivencia con el uso de remdesivir (mortalidad de 11,6% vs. 15,4% con placebo; RR= 1,13; IC<sub>95%</sub> 0,67-1,89; p= 0,652).

En la misma línea han concluido los investigadores del ensayo SOLIDARIDAD<sup>2</sup> (Pan *et al.*, 2021): un amplio estudio de fase 3 (N > 11.000), abierto, controlado, multinacional y multicéntrico (desarrollado en 405 hospitales de 30 países) y de grupos paralelos, impulsado por la OMS, que aleatorizó en el brazo de remdesivir a 2.750 pacientes ingresados con COVID-19 grave y otros 2.708 en su grupo control, quienes recibieron solo la terapia de mantenimiento estándar disponible en cada zona geográfica. La tasa de mortalidad en el brazo de remdesivir fue del 10,97% (301/2.743) frente al 11,19% en los pacientes que recibieron su control (303/2.708) (RR= 0,95; IC<sub>95%</sub> 0,81-1,11; p= 0,50).

Adicionalmente, desde su autorización han ido apareciendo nuevos datos de eficacia para remdesivir, tanto solo como en combinación con otros fármacos. Es el caso, por ejemplo, de su

coadministración con el inhibidor de cinasas Janus (JAK) baricitinib. EE.UU. ha aprobado el uso de emergencia de tal combinación para tratar pacientes de ≥ 2 años con sospecha o confirmación de COVID-19 que requieren O<sub>2</sub> suplementario, ventilación mecánica invasiva o ECMO, en base a los datos procedentes del ensayo clínico de fase 3 **ACCT-2** (Kalil *et al.*, 2021), que demostraron la superioridad clínica y la mejor tolerabilidad de la asociación en comparación con la utilización de la monoterapia con remdesivir. Ha consistido éste en un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo (N= 1.033), que evaluó si baricitinib (4 mg/día, durante un máximo de 14 días) modificaba el tiempo que tardaban los pacientes con COVID-19 moderada-grave tratados con remdesivir –siempre junto con los cuidados estándar de soporte– en recuperarse clínicamente; también se definió la recuperación como alta hospitalaria o continuación de la hospitalización sin necesitar O<sub>2</sub> suplementario ni atención médica continua. Tras un seguimiento durante 29 días, la mediana del tiempo hasta la recuperación para los pacientes que recibieron la combinación de fármacos (N= 515) se redujo en un 12,5%: fue de 7 días, frente a 8 días para los que recibieron placebo más remdesivir (N= 518); esto es, había un 30% más de probabilidades de mejoría clínica al día 15 en quienes recibieron baricitinib (OR= 1,3; IC<sub>95%</sub> 1,01-1,32; p= 0,03). El acortamiento del tiempo hasta la recuperación era mayor incluso en pacientes que recibían O<sub>2</sub> de alto flujo o ventilación no invasiva al inicio (mediana de 10 días vs. 18 días en el grupo control; RR= 1,51; IC<sub>95%</sub> 1,10-2,08). También se observó una tendencia favorable para la mortalidad a 28 días: del 5,1% en el grupo de la combinación frente al 7,8% en el grupo control (HR= 0,65; IC<sub>95%</sub> 0,39-1,09).

Con respecto a la **seguridad** de remdesivir, los datos clínicos derivan de casi 1.500 pacientes incluidos en los

2 Como consecuencia de estos resultados, la OMS emitió una recomendación condicional de no utilizar remdesivir en pacientes hospitalizados con COVID-19, independientemente de su gravedad. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-the-therapeutics-2021.1>.

ensayos clínicos aleatorizados desarrollados y sugieren que se trata de un fármaco globalmente bien tolerado, con una tasa de discontinuación por eventos adversos inferior al 10%. La reacción adversa posiblemente relacionada con el tratamiento más frecuente en voluntarios sanos es la elevación de transaminasas hepáticas AST o ALT (14%), mientras que en pacientes con COVID-19 sobresalen las náuseas (4%). La incidencia global de eventos adversos durante el tratamiento en el estudio pivotal fue elevada pero similar en ambos grupos, siendo la mayoría de ellos leves-moderados en severidad. Así, se reportaron eventos adversos graves (grado  $\geq 3$ ) en una menor proporción de pacientes tratados con remdesivir en comparación con placebo (24,6% vs. 31,6%), destacando un menor

número de casos de fallo respiratorio severo (5,2% vs. 8%). Los más comunes en el brazo experimental fueron: anemia o hemoglobina baja (7,9% vs. 9% con placebo), insuficiencia renal aguda (7,4% vs. 7,3%), pirexia (5% vs. 3,3%), hiperglucemia (4,1% vs. 3,3%) y elevación de los niveles de transaminasas hepáticas (4,1% vs. 5,9%); ninguna muerte se relacionó con el tratamiento asignado. Por otra parte, la tasa de eventos adversos asociada a la combinación de remdesivir y bari-citinib es inferior a la de la monoterapia con remdesivir (41% vs. 48%; 16% vs. 21% de eventos graves), no habiéndose revelado en ese estudio específico riesgos nuevos respecto a los ya conocidos para los fármacos aislados: riesgo de infecciones graves, eventos trombóticos, alteración de pruebas de laboratorio y reacciones alérgicas.

Cabe destacar que no se han realizado estudios con remdesivir en pacientes con insuficiencia hepática, y parece recomendable estimar los niveles de transaminasas antes de iniciar el tratamiento, así como el estado de la función renal, suspendiendo o no iniciando su administración si se observa un nivel de AST  $> 5$  veces el límite superior normal o una tasa de filtrado glomerular  $< 30$  ml/min. En términos de interacciones farmacológicas, estudios *in vitro* revelaron una reducción de la actividad antiviral de remdesivir al coadministrarse junto con cloroquina o hidroxiclороquina, por lo que debe evitarse su uso simultáneo. Pero, por su farmacocinética (rápida distribución, metabolismo y excreción), la probabilidad de interacciones clínicamente relevantes se considera baja.

## Aspectos innovadores

Remdesivir es un nuevo agente antiviral profármaco del nucleótido de adenosina, que se metaboliza en el interior de las células humanas dando lugar a un metabolito trifosfato farmacológicamente activo análogo de nucleósido, el cual inhibe selectivamente la ARN polimerasa dependiente de ARN del SARS-CoV-2 por competir –por similitud– con el sustrato natural (ATP) en la incorporación en las cadenas de ARN nacientes. Como consecuencia, se produce la terminación retardada de la cadena del ARN en formación durante la replicación viral. Por ello, el medicamento ha sido autorizado para el tratamiento por vía intravenosa de la COVID-19 en adultos y adolescentes (de 12 años de edad y mayores con un peso corporal de al menos 40 kg) con neumonía que requieren oxígeno suplementario.

Su autorización condicional en la UE se sustentó en los datos derivados del ensayo pivotal aleatorizado ACCT-1, con un diseño de fase 3 adaptativo, doble ciego y controlado por placebo. En él, el conjunto de pacientes

hospitalizados con COVID-19 tratados con remdesivir a la dosis autorizada durante un máximo de 10 días ( $N= 541$ ) experimentó una mejoría clínica casi un tercio más rápida que aquellos que recibieron placebo ( $N= 522$ ), acortando la mediana del periodo hasta la recuperación en 5 días (10 vs. 15 días;  $RR= 1,29$ ;  $IC_{95\%} 1,12-1,49$ ;  $p< 0,001$ ). Esa eficacia fue más marcada en el subgrupo mayoritario de pacientes con enfermedad grave, en quienes la mediana del tiempo hasta la recuperación fue de 12 días con remdesivir frente a 18 días con placebo ( $RR= 1,37$ ;  $IC_{95\%} 1,15-1,63$ ;  $p< 0,001$ ). Sin embargo, no hubo diferencias significativas entre tratamientos en la tasa de recuperación de pacientes con enfermedad leve-moderada, en los subgrupos con diferente duración de la sintomatología ( $\leq 10$  vs.  $> 10$  días), ni en los que requerían ventilación mecánica invasiva u oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) al inicio. Esto es, el mayor beneficio por el fármaco se apreció en pacientes sometidos a oxigenoterapia de alto o bajo flujo y en pacientes con ventilación no

invasiva al inicio, sin otras medidas extraordinarias.

Es preciso subrayar que la variable principal del estudio pivotal (“tiempo hasta la recuperación”) tiene cierto carácter subjetivo establecido según la situación de hospitalización y el requerimiento de oxigenoterapia, por lo que las decisiones del médico –no basadas en parámetros clínicos o escalas de gravedad– influyen decisivamente en la categoría de estatus clínico asignado a cada paciente. Si bien ésto pudiera constituir una de las principales limitaciones de la aún escasa evidencia, unido a la ausencia de beneficio clínico en mortalidad (la variable más relevante en el contexto de la COVID-19) con el tratamiento con remdesivir, se considera aceptable por la EMA, dado que determina un impacto positivo en términos de alivio de síntomas y ahorro de recursos en una época de sobrecarga del sistema sanitario.

Cabe destacar, no obstante, que remdesivir no ha mostrado capacidad de



aportar un beneficio clínico en los pacientes más críticos, y que, de forma similar, la eficacia de la monoterapia con el fármaco no se ha contrastado suficientemente en pacientes con COVID-19 moderada. De hecho, en un estudio con pacientes con COVID-19 moderado ( $\text{SpO}_2 > 94\%$ ), los pacientes asignados a tratamiento con remdesivir durante 10 días ( $N=197$ ) no mostraron diferencia estadísticamente significativa respecto al cuidado estándar ( $N=200$ ) en el estado clínico a los 11 días de tratamiento; un grupo de pacientes tratados durante 5 días con remdesivir ( $N=199$ ) sí mostró una diferencia estadísticamente significativa en el estado clínico frente al cuidado estándar, pero la importancia clínica de la misma fue incierta (Spinner *et al.*, 2020).

En base a todo lo anterior, el *Protocolo Farmacoclínico del uso de remdesivir en España*, publicado por el Ministerio de Sanidad, ha establecido que se deben considerar candidatos a recibir el fármaco a aquellos pacientes hospitalizados con neumonía grave por COVID-19 –confirmada por PCR– que cumplan todos los siguientes requisitos: i) edad  $\geq 12$  años y peso  $\geq 40$  kg; ii) necesidad de suplemento de  $\text{O}_2$  que revierte con oxigenoterapia de bajo flujo (gafas nasales o mascarilla simple, con o sin reservorio); iii) un máximo de 7 días de síntomas; y iv) al menos 2 criterios de entre los 3 siguientes: frecuencia respiratoria  $\geq 24$  rpm,  $\text{SpO}_2 < 94\%$  en aire ambiente y cociente presión arterial/fracción inspirada de  $\text{O}_2 < 300$  mm Hg. No se administrará, en cambio, si el paciente precisa ventilación no invasiva o utilización de dispositivos de  $\text{O}_2$  de alto flujo, ventilación mecánica invasiva o ECMO, enfermedad hepática grave (ALT o AST  $\geq 5$  veces el límite superior de la normalidad), insuficiencia renal

grave (filtrado glomerular  $< 30$  ml/min, en hemodiálisis o diálisis peritoneal), necesidad de dos ionotrópicos para mantener la tensión arterial, mujeres embarazadas, lactantes o con test positivo de embarazo, o pacientes con fallo multiorgánico. Además, dicho protocolo recomienda no prolongar el tratamiento más allá de los 5 días, a la vista de los resultados de otro ensayo aleatorizado y abierto de fase 3 que comparó dos duraciones de tratamiento (5 y 10 días), sin mostrar diferencias relevantes entre ambos (Goldman *et al.*, 2020).

Por otro lado, el perfil toxicológico de remdesivir es relativamente benigno: se trata de un fármaco con una tolerabilidad similar a placebo y con una tasa de discontinuación por eventos adversos baja ( $< 10\%$ ). Aunque la proporción de pacientes que sufre algún acontecimiento adverso durante el tratamiento no es desdeñable, los eventos adversos graves son menos frecuentes que con placebo (25% vs. 32%), destacando un menor número de casos de fallo respiratorio severo (5% vs. 8%). También sobresalen por su frecuencia: anemia, insuficiencia renal aguda, pirexia, hiperglucemia y elevación de los niveles de transaminasas hepáticas, siendo esta última la reacción adversa posiblemente relacionada con el tratamiento más frecuente en voluntarios sanos, mientras que en pacientes con COVID-19 tratados sobresalen las náuseas. Se debe tener precaución con el uso del fármaco en pacientes con cualquier grado de insuficiencia hepática o renal.

Más recientemente se ha publicado un estudio descriptivo del uso *en vida real* de remdesivir en Polonia (Flisiak *et al.*, 2021), que incluyó un total de 123 pacientes (mediana de edad 58 años, 61% hombres, 57% recibieron al menos un

tratamiento antiinflamatorio concomitante) ingresados durante  $\geq 48$  h con COVID-19 confirmada y que fueron tratados con el fármaco, toda vez que había sido autorizado en la UE. No se registraron acontecimientos adversos que requirieran la interrupción del remdesivir y la necesidad de ingreso en UCI, la necesidad ventilación mecánica y la mortalidad a los 30 días fueron del 19,5%, el 7,3% y el 4,1%, respectivamente. Tales resultados se alinean con los del estudio pivotal y muestran el potencial del fármaco para optimizar recursos del sistema sanitario.

En definitiva, todo apunta a que remdesivir tiene una eficacia modesta como antiviral en la COVID-19 grave, sin representar una cura radical. Pero constituye una innovación disruptiva de la investigación farmacológica por tratarse del primer fármaco en ser autorizado frente a la COVID-19 en la UE, que fue aprobado tras poco más de 6 meses desde la identificación del agente causal de la infección, en una patología que representaba una necesidad médica no cubierta y que se ha asociado a una carga sanitaria y socio-económica sin precedentes en el mundo moderno. Los resultados del estudio pivotal fueron evaluados por la EMA mediante un proceso de evaluación continua excepcionalmente rápido, que sirvió de base para la aceleración de los procesos regulatorios (*rolling reviews*) que ha predominado posteriormente, por ejemplo, en la autorización de vacunas. Aunque los beneficios superan a los riesgos derivados de las incertidumbres existentes, aún permanecen dudas sobre el beneficio real de remdesivir: se desconoce si afecta a la carga viral y la capacidad de contagio, y se duda de si podría haber un mayor beneficio con el antiviral por su empleo en fases más precoces de la infección.

# Valoración

## Remdesivir

▼ **Veklury®** (*Gilead Sciences*)

**Grupo Terapéutico (ATC):** J05AB16. Antivirales de acción directa. Nucleosidos y nucleotidos, excluyendo inhibidores de la transcriptasa inversa.

**Indicaciones autorizadas:** tratamiento de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) en adultos y adolescentes (de 12 años de edad y mayores con un peso corporal de al menos 40 kg) con neumonía que requieren oxígeno suplementario.

### INNOVACIÓN IMPORTANTE (\*\*\*)

Aportación sustancial a la terapéutica estándar.

## Bibliografía

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).**

Ficha técnica COVID-19 Veklurya® (remdesivir). 2021. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1201459002/FT\\_1201459002.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1201459002/FT_1201459002.pdf).

**Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC et al.** ACTT-1 Study Group Members. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med.* 2020; 383(19): 1813-26. DOI: 10.1056/NEJMoa2007764.

**European Medicines Agency (EMA).** Veklury®. European Public Assessment Report (EPAR). 2020a. EMA/357513/2020. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/veklury-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/veklury-epar-public-assessment-report_en.pdf).

**European Medicines Agency (EMA).** Veklury®. European Public Assessment Report (EPAR) - Variation. 2020b. EMA/691378/2020. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/veklury-h-c-5622-ii-0012-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/veklury-h-c-5622-ii-0012-epar-assessment-report-variation_en.pdf).

**Flisiak R, Zarębska-Michaluk D, Berkan-Kawińska A, Tudrujek-Zdunek M, Rogalska M, Piekarska A et al.** Remdesivir-based therapy improved the recovery of patients with COVID-19 in the multicenter, real-world SARSTer study. *Pol Arch Intern Med.* 2021; 131(1): 103-10. DOI: 10.20452/pamw.15735.

**Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, Marks KM, Bruno R, Montejano R et al.** Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020; 383(19): 1827-37. DOI: 10.1056/NEJMoa2015301.

**Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, Tomashek KM, Wolfe CR, Ghazaryan V et al.** ACTT-2 Study Group Members. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021; 384(9): 795-807. DOI: 10.1056/NEJMoa2031994.

**Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, Preziosi MP, Sathiyamoorthy V, Abdool Karim Q et al.** WHO Solidarity Trial Consortium, Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med.* 2021; 384(6): 497-511. DOI: 10.1056/NEJMoa2023184.

**Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, Arribas López JR, Cattelan AM, Soriano Viladomiu A 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.* 2020; 324(11): 1048-57. DOI: 10.1001/jama.2020.16349.

# Descubre nuestro nuevo Canal de Videoconsejos en Ortopedia

#TuFarmacéuticoInforma



## FARMACIA Y ORTOPEDIA ¿QUÉ DEBES SABER?

#TuFarmacéuticoInfo  
#Ortopedia



M<sup>a</sup> Carmen Mijimolle Cuadrado,  
Vocal Nacional de Ortopedia.



Generado por:



Producido por:



Con la colaboración de:

