

A remdesivirrel kapcsolatos klinikai kísérletek kritikus értékelése

Összeállította a Klinikai Biostatistikai Társaság részéről: Singer Júlia MSc PhD (elnök), Dr. Gombos Tímea MD PhD (titkár), Ferenci Tamás MSc PhD (tag).

Kézirat lezárva: 2020. november 9.

A koronavírus-járvány egy nagyon speciális, korábban soha nem látott helyzetet teremtett a gyógyszervizsgálatok terén (is): hirtelen nagyon élesen merült fel az a probléma, hogy mennyire lehet ilyen fenyegetettség mellett egy vizsgálatot nagy gondossággal végezni, ami miatt az eredmények csak lassan születnek meg, és mennyire lehet felgyorsítani őket, tekintettel arra, hogy egy éppen zajló járvánnyal van dolgunk. Mennyire szabad sietni, vagy mik azok a minimumok, amiket a legnagyobb sietségben sem adhatunk fel? Ezekre a kérdésekre nincsen egyszerű válasz, és itt nem is fogunk velük részletesen foglalkozni, de akartunk rá utalni, mert figyelembe kell vennünk minden vizsgálat kritikus értékelésekor ezeket a körülményeket.

A talán legnagyobb vitát kiváltó készítmény ma a remdesivir, mely egy, eredetileg ebola ellen kifejlesztett vírus elleni készítmény. Annak vizsgálatára, hogy a mostani koronavírus elleni is hatásos-e, mostanáig két nagy, és három kisebb klinikai kísérletet végeztek.

Jelen pontban a két nagy kísérletre fókuszálunk, mivel ezek adják tudásunk javarészét.

Valamennyi remdesivirrel kapcsolatos klinikai vizsgálat teljes terjedelmű protokollja nyilvánosan elérhető (az állami- és magánfinanszírozottaké egyaránt), így a vizsgálatok felépítése, erősségeik és gyengeségeik jól megítélhetőek. Fontos ezeket áttekinteni, annál is inkább, mert a médiában már most is teljesen alaptalan nyilatkozatok jelentek meg (például, hogy a WHO Solidarity kísérlet nem volt randomizált, hogy benne a súlyosabb állapotú betegek kaptak remdesivirt, vagy, hogy a remdesivir egyes kutatási adatok szerint 50%-kal csökkentheti a halálozás kockázatát).

Jelenleg véleményünk szerint a következő összegzés fogalmazható meg: *A remdesivir valószínűsíthetően nem, vagy csak kis mértékben csökkenti a betegek halálozását. Ennél érzékelhetőbb méretű hatása, hogy a betegek gyógyulási idejét valószínűleg megrövidíti. Elképzelhető, de jelenleg ezt is csak gyenge bizonyítékok támasztják alá, hogy a remdesivir hatása lényegesen múlik azon, hogy a kezelést milyen súlyos betegeknél és mikor kezdik meg.*

A következő pontokban részletesen bemutatjuk az ezen álláspont mögötti tényeket.

A kísérletek eredményei

A kísérletek kulcseredményeit az alábbi táblázatban foglaljuk össze. Minden eredményt relatív formában adtunk meg, zárójelben a 95%-os konfidenciaintervallummal.

	ACTT-1	WHO Solidarity (remdesivir)	Értékelés, megjegyzés
Halálozás	-27% (-48%, +3%) ¹	-5% (-19%, +11%) ²	A gyógyszerrel kezelt csoport halálozási rátája a kontroll csoporthoz viszonyítva (negatív szám jelenti azt, hogy a kezelés csökkenti a halálozást). Mindkét konfidenciaintervallum tartalmazza a 0%-ot, azaz a gyógyszernek nincs szignifikáns hatása a halálra.
Gyógyulási ráta	+29% (+12%, +49%) ³	-	A gyógyszerrel kezelt csoport gyógyulási rátája a kontroll csoporthoz viszonyítva (pozitív szám jelenti azt, hogy a kezelés gyorsítja a gyógyulást).
8 fokozatú skála szerinti iavulás a 15. napra	+50% (+20%, +90%) ⁴	-	A mérőszám úgy értendő, hogy az esélye mennyivel nagyobb arra, hogy va-

¹ Cox proporcionális házárd modell.

² Logrank teszt, rétegezve életkorra (<50, 50-69, 70+) és kezdeti lélegeztetésre.

³ Logrank teszt, rétegezve a kezdeti súlyosságra (enyhe/középsúlyos, súlyos).

⁴ Proporcionális odds modell, a kezelt/kontroll csoporttagsággal és a súlyossággal mint magyarázó változókkal.

			laki eggyel lejjebb lépjen egy 8 fokozatú, súlyosságot mérő skálán, ha gyógyszert kap.
--	--	--	--

A halálózásra vonatkozóan lásd még az utolsó pontot is.

A kísérletek megtervezésének és lefolytatásának jellemzői, kritikus értékelése

A kísérletek legfontosabb jellemzőit, és azok kritikus értékelését az alábbi táblázatban foglaljuk össze.

	ACTT-1	WHO Solidarity (remdesivir)	Értékelés, megjegyzés
Jelleg	Randomizált, kontrollált	Randomizált, kontrollált	Nincs különbség. (Hozzá kell tenni, hogy az ACTT-1 a kutatás helyszíne és a betegség súlyossága szerint rétegezte a randomizációt, ami azt jelenti, hogy ezek szerint garantáltan kiegyensúlyozott volt a minta, ami növeli a megbízhatóságát.)
Protokoll elérhetősége	Nyilvánosan elérhető: https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa2007764/suppl_file/nejmoa2007764_protocol.pdf	Nyilvánosan elérhető: https://www.who.int/docs/default-source/blue-print/who-covid19-solidarityct-prtcl-v10-0-en.pdf	Nincs különbség.

Szponzor, finanszírozás	100%-ban állami (National Institute of Allergy and Infectious Diseases)	Helyi költségek: 100%-ban állami (résztvevő ország), egyéb költségek: 100%-ban az Egészségügyi Világszervezet	Nincs különbség.
Betegbeválasztás időintervalluma	2020. február 21. – 2020. április 19.	2020. március 22. – 2020. október 4.	A WHO Solidarity nagyobb időtartamon, jóval tovább tartóan vonta be a betegeket (ennek akkor lehet jelentősége, ha akár a vírus jellege, akár a „szokásos ellátás” mibenléte érdemben megváltozott menet közben).
Kontroll típusa	Placebo-kontroll	Kezeletlen kontroll	<ul style="list-style-type: none"> • Természetesen a kontroll mindkét esetben a vizsgálati készítményre vonatkozik, a szokásos ellátásban a kontrollcsoport is részesült, mindkét kísérletben. • A placebo-kontroll magasabb bizonyítóerőt ad, mivel szűri a placebohatást (bár ez a halálozásnál mint végpontnál valószínűleg minimális jelentőségű).
Maszkolás	Kettős vak, kivitelezés nem tökéletes	Nyílt	<ul style="list-style-type: none"> • A kezeletlen kontrollálásból adódik, hogy a WHO Solidarity szükségképp csak nyílt lehetett.

			<ul style="list-style-type: none"> • Az ACTT-1 esetében az európai (és néhány nem európai) helyszínen nem sikerült placebo biztosítani, így a vizsgálok fiziológiás sóoldatot használtak, melynél az infúziót és a szerelékeket átlátszatlan burkolattal igyekeztek eltakarni. Kérdés, hogy ez mennyire erős maszkolást jelentett. • A kettős maszkolás – ha sikerült megvalósítani – magasabb bizonyítóerőt ad, mivel szűri a placebo-hatást (bár ez a halálozásnál mint végpontnál valószínűleg minimális jelentőségű).
Beteglétszám	1062 (541 remdesivir, 521 kontroll)	5451 (2743 remdesivir, 2708 kontroll)	A WHO Solidarity mintanagysága több mint ötszöröse az ACTT-1-nek, így a hatásokat pontosabban tudja meghatározni, illetve kisebb hatást is ki tud mutatni.
Végpont	Elsődleges: gyógyulásig eltelt idő (28 nap utánkövetéssel)	Elsődleges: halálozás (utánkövetéssel a kórházi elbocsátásig)	A WHO Solidarity méri elsődleges végpontként a legrelevánsabb végpontot,

	<p>Másodlagos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klinikai állapot 8 fokozatú skálán, a 15. napon felmérve • Halálozás a 14. és a 28. napon felmérve • Számos további, gyógyulást mérő helyettesítő és puhább végpont 	<p>Másodlagos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lélegeztetés megkezdéséig eltelt idő (a kezdetben még nem lélegeztetett betegek esetében) • Kórházban tartózkodás időtartama 	<p>a halálozás csökkentését. Az ACTT-1-nek az elsődleges végpontja is némileg helyettesítő jellegű (a gyógyulásig eltelt idő helyettesítő, hiszen <i>önmagában</i> az nem nagy eredmény, ha ugyanannyian halnak meg, csak a meggyógyulók hamarabb hagyhatják el a kórházat – bár gazdasági szempontokból, és a kórházak tehermentesítése érdekében ez is fontos lehet), a másodlagosak többsége pedig végképp az. A 8 fokozatú skála bevezetése azt a célt szolgálja, hogy finomabban – és így nagyobb erővel – lehessen mérni a változásokat, de kérdéses lehet az ezen nyert eredmények klinikai interpretálhatósága.</p>
Kiértékelés elve	ITT	ITT	Nincs különbség.
Betegek súlyossága	<ul style="list-style-type: none"> • 13% nem igényelt oxigént, 59% igen, 27% lélegeztetett volt a kísérlet megkezdésekor. 	<ul style="list-style-type: none"> • 24% nem igényelt oxigént, 67% igen, 9% lélegeztetett volt a kísérlet megkezdésekor. 	<ul style="list-style-type: none"> • Az oxigén-igénybe értjük a neminvaszív lélegeztetést és a

	<ul style="list-style-type: none"> • 11% 40 év alatti volt, 53% 40 és 64 év közötti, 36% 65 éves vagy idősebb 	<ul style="list-style-type: none"> • 35% 50 év alatti volt, 47% 50 és 69 év közötti, 18% 70 éves vagy annál idősebb 	<p>high-flow oxigént is. A lélegeztetés csak a mechanikus lélegeztetést és az ECMO-t jelenti.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Az ACTT-1 betegek némileg súlyosabb állapotúak volt, mint a WHO Solidarity-é. Ennek a jelentősége nem nagy, hiszen randomizált kísérletről van szó és relatív mérőszámot használtunk a végpontra. (Lehet, hogy a betegek súlyossága eltér mondjuk a hazai populációtól, de a kontrolloké is, márpedig őket <i>egymáshoz</i> hasonlítjuk.)
Beválogatási kritériumok	Nagyon pontosan, részletekbe menően szabályozott	Általánosságban meghatározott, részletek nélkül	Az ACTT-1 jobban szelektált (de így pontosabban leírt) populációt használt. Kiemelendő, hogy a WHO Solidarity homályosan, „definitív diagnózist” írt elő, addig az ACTT-1 explicite megkövetelte az RT-PCR-rel igazolt betegséget. (Ez azért lényeges, mert ha valójában nem COVID-19 betegeket kezeltek, akkor a

			gyógyszer eleve nem hathatott, ami a hatástalanság irányába torzítja az eredményt.)
Vizsgálat lefolytatásának szigorúsága	A vizsgálati körülmények szigorúan szabályozottak	A vizsgálati körülmények nem szigorúan meghatározottak	Az ACTT-1 protokollja drasztikusan részletesebb, a kivitelezés sokkal szigorúbban szabályozott keretek között zajlott.
Vizsgálati helyszínek	847 beteg (80%) egyesült államokbeli, 84 (15%) európai, 26 (5%) ázsiai	1413 (26%) európai és kanadai, 984 (18%) latin-amerikai, 3054 (56%) ázsiai és afrikai	Míg az ACTT-1-ben szinte minden alany a fejlett világból került ki, addig a WHO Solidarity betegeinek nagyobb része fejlődő országból származott (noha még így is több európai volt benne, mint az ACTT-1 teljes mintanagysága). Ez a WHO Solidarity esetén csökkenti a bizonyítóerőt a hazai viszonyokra alkalmazásnál, de nem nagyon, hiszen randomizált kísérletről van szó és relatív mérőszámot használunk a végpontra. (Lehet, hogy a kezelt betegek eltérnek a hazaiaktól, de a kontrollok is, márpedig őket egymáshoz hasonlítjuk.)

Tünetek jelentkezésétől a randomizáció eltelt idő	Medián: 9 nap (alsó kvartilis: 6 nap, felső kvartilis: 12 nap).	Nem ismert	<ul style="list-style-type: none"> • Az adatok az ACTT-1 esetében azt jelentik, hogy a betegek egynegyedénél telt el 6 napnál kevesebb a tünetek jelentkezésétől a randomizálásig, felénél telt el 9 napnál kevesebb, és háromnegyedénél telt el 12 napnál kevesebb. • A remdesivir hatása függhet attól, hogy mikor kezdik meg a kezelést. Ez az ACTT-1-ben meglehetősen késői volt, a WHO Solidarity esetében pedig nincs információnk erről.
Alcsoport-elemzések	Számos szempont szerint. A hatás nagyobb azoknál, akiknél a tünetek fellépése óta kevesebb idő telt el, és akik oxigént igényelnek, de sem nem-invazív, sem invazív lélegeztetésre nincs szükségük.	Számos szempont szerint, érdemi különbség nélkül.	Az eredményeket – alcsoport-analízisről lévén szó – óvatosan kell kezelni. Erre az általános elvre az ACTT-1 jó példát szolgáltat, hiszen az oxigén kapó (de nem lélegeztetett) csoport jobb volt egyik oldalról, az oxigén nem igénylőnél, de másik oldalról a lélegeztetést igénylő csoportnál is.

A halálózásra vonatkozó eredmények meta-analízise

A halálózást mind az ACTT-1, mind a WHO Solidarity vizsgálta, valamint a bevezetőben említett további három kísérletből kettő is szolgáltatott⁵ erre vonatkozó eredményt. Ennél fogva kézenfekvő gondolat, hogy a „bizonyítékok összessége” szemlélet alapján megnézzük, hogy *együtt* mit mondanak az eredmények – hátha a meta-analízis jelentette nagyobb mintanagyság igazolni tudja a gyógyszer halálózást csökkentő hatását. Ez azért is releváns felvetés, mert a halálózás kockázatát még a WHO Solidarity-ben is csökkentette a gyógyszer (csak épp nem szignifikáns mértékben).

A WHO Solidarity publikációja elvégzi a szükséges elemzést, az eredmény: a négy vizsgálat együttes információi alapján a becsült hatás a halálózásra -9%, de a konfidenciaintervallum -21%, +5%... azaz még így sem szignifikáns a gyógyszer hatása. Látszik, hogy az eredmények meglehetősen konzisztensek, de a hatás, még ha létezik is, olyan kicsi, hogy még az összes vizsgálat teljes mintanagysága (több mint 7500 beteg!) együtt sem elég ahhoz, hogy ki lehessen mutatni.

Összefoglalva: az nem zárható ki, hogy *valamennyi* hatása legyen a gyógyszernek a halálózásra, de az igen nagy valószínűséggel kijelenthető, hogy ez csak egy csekély mértékű hatás lehet.

⁵ A harmadik kísérlet nem a remdesivir hatásosságát vizsgálta, hanem a remdesivir két különböző adagolását hasonlította egymáshoz, úgyhogy a mostani kérdés vizsgálatához nem használhatóak fel az eredményei.