

RESULTADOS DE LOS PACIENTES CON COVID-19 EN TRATAMIENTO CON REMDESIVIR (VEKLURY®) REGISTRADOS EN VALTERMED

Junio de 2022

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	3
2. Características del ensayo clínico pivotal de remdesivir.....	5
3. Metodología.....	8
4. Resultados.....	8
4.1. Situación actual de VALTERMED:.....	8
4.2. Registro por Comunidades Autónomas.....	9
4.3. Características basales de los pacientes registrados en VALTERMED.....	9
4.4. Tratamientos administrados.....	10
4.5. Seguimiento de los pacientes.....	11
4.6. Reacciones adversas comunicadas.....	13
5. Discusión.....	14
6. Conclusiones.....	15
7. Referencias.....	16

1. INTRODUCCIÓN.

Sobre VALTERMED

VALTERMED es el sistema de información corporativo del Sistema Nacional de Salud (SNS) que nació en septiembre de 2018, fruto del consenso en la Comisión Permanente de Farmacia del Consejo Interterritorial del SNS, órgano de co-gobernanza en materia de política y prestación farmacéutica en nuestro país. Se puso en marcha en noviembre de 2019 con el objetivo de aunar y compartir el conocimiento de la efectividad terapéutica, es decir, de los resultados de eficacia obtenidos en la práctica clínica real, de aquellos nuevos medicamentos que presentan elevada incertidumbre clínica y para los que es necesario generar evidencia para mejorar la utilización de los medicamentos en el SNS y reforzar así la sostenibilidad y la excelencia de nuestro sistema sanitario público, a través del conocimiento, el análisis y la evaluación, con rigor y con método.

La base de VALTERMED son los protocolos farmacoclinicos de uso de los medicamentos que se sustentan en el consenso gestor, científico y profesional. Para ello se fijan las variables que permiten medir la efectividad del medicamento, (que suelen ser las mismas que las que se miden en los ensayos clínicos para mostrar su eficacia), se fijan las metas terapéuticas a alcanzar y se define con que periodicidad se miden. La cultura del registro y la mejora continua es esencial.

El beneficio de generar esta información, y ponerla a disposición de todos los agentes es principalmente para los y las pacientes, dado que el SNS dispondrá de más información para tomar mejores decisiones en el ciclo de vida del medicamento: en el momento de la financiación y fijación o revisión de precios de los medicamentos, en el posicionamiento terapéutico, en el de selección y, fundamental, en el de la indicación clínica.

Sobre Remdesivir

La enfermedad COVID-19 está causada por el virus SARS-CoV-2, un coronavirus identificado por primera vez en Wuhan, China, en diciembre de 2019. El 30 de enero de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró el brote de COVID-19 como una emergencia de salud pública de importancia internacional. Desde entonces, el virus se ha propagado rápidamente, lo que ha dado lugar a una pandemia, con más de 460 millones de casos confirmados de COVID-19 en todo el mundo y más de 6 millones de muertes^{1,2}.

El periodo de incubación de la infección por SARS-CoV-2 es de 5-6 días, aunque existe bastante variabilidad, ya que se han comunicado casos en los que llegó a ser de 19 días. Este periodo hasta el desarrollo de los síntomas; junto con el hecho de que una alta

proporción de los infectados, especialmente la población pediátrica, sean asintomáticos juega un papel importante en la transmisión del virus. La detección rápida y precisa del virus, y el aislamiento de los casos positivos resultan cruciales para controlar los brotes^{3,4}.

Mientras que la mayoría de las personas con COVID-19 desarrollan solo una enfermedad leve (40%) o moderada (40%), aproximadamente el 15% desarrolla una enfermedad grave que requiere oxigenoterapia, y el 5% una enfermedad crítica con complicaciones como insuficiencia respiratoria, síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), sepsis, shock séptico, tromboembolia y/o fallo multiorgánico, incluyendo daño renal agudo y cardíaco⁵. Otras complicaciones que se han descrito en los pacientes de COVID-19 incluyen síndrome coronario agudo, accidente cerebrovascular agudo y delirio. La edad avanzada (>60 años) y las enfermedades subyacentes, como enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus, enfermedad pulmonar crónica, cáncer y enfermedad cerebrovascular, se han descrito como factores de riesgo de enfermedad grave y muerte⁶.

Existen distintos estudios publicados que muestran los datos epidemiológicos de la enfermedad en España, el registro español SEMI-COVID-192 y el estudio realizado por COVID-19@Spain Study Group⁷.

Remdesivir (RDV) fue el primer antiviral autorizado para el tratamiento de la COVID-19 en la Unión Europea. La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) evaluó los datos de remdesivir a medida que estaban disponibles siguiendo un procedimiento de revisión continua (*rolling review*), finalmente le otorgó una autorización de comercialización condicional a partir de los primeros resultados de los ensayos clínicos de fase III⁸.

El 3 de julio de 2020, la Comisión Europea autorizó de forma condicional el medicamento Veklury (remdesivir) para el tratamiento de la COVID-19 en adultos y adolescentes ≥ 12 años y de, al menos, 40 kg con neumonía que requieran oxígeno suplementario⁹.

Remdesivir se incluyó en la prestación farmacéutica del SNS en marzo de 2020 para el tratamiento de la enfermedad por 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. En su financiación se acordó la elaboración de un protocolo farmacoclínico para su uso, que fue elaborado por un grupo de expertos coordinado por la Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y formado por representantes de las comunidades autónomas y de las sociedades científicas implicadas. Éste fue aprobado por la Comisión Permanente de Farmacia, comisión delegada del Consejo Interterritorial del SNS¹⁰ y está publicado en la página web oficial

del Ministerio de Sanidad. El objetivo del protocolo es garantizar la utilización equitativa, segura y eficiente del fármaco en el SNS y disponer de una estructura para realizar el seguimiento de los pacientes y una evaluación del tratamiento en la práctica real. Por ello, los datos se registran en VALTERMED, que es el sistema de información corporativo del Sistema Nacional de Salud para determinar el valor terapéutico en la práctica clínica real de los medicamentos que se utilizan en el SNS.

Entre los apartados a destacar del protocolo citado se encuentran los criterios que deben cumplir los pacientes para recibir el tratamiento y las variables clínicas y otros datos necesarios, así como el momento en el que estos se deben medir.,

Por otra parte, cabe indicar que la dosis recomendada para pacientes adultos y adolescentes (de 12 a de 18 años de edad y que pesen al menos 40 Kg) es:

- Día 1: una dosis única de carga de 200 mg administrada mediante perfusión intravenosa.
- A partir del día 2: 100 mg una vez al día mediante perfusión intravenosa.

La duración total del tratamiento, en base a las recomendaciones del protocolo farmacoclínico, no debe superar los 5 días de tratamiento, con un máximo de 6 viales.

Así pues, este informe muestra los resultados obtenidos tras el análisis realizado de los datos registrados, con objeto de generar evidencia en la práctica clínica real y compartir conocimiento para la mejor toma de decisiones.

Este informe contiene la información disponible en VALTERMED a fecha 31 de diciembre de 2021.

2. CARACTERÍSTICAS DEL ENSAYO CLÍNICO PIVOTAL DE REMDESIVIR

Los datos del ensayo clínico de remdesivir demostraron que este antiviral reduce el tiempo de recuperación de adultos hospitalizados por COVID-19 en un ensayo doble ciego, aleatorizado y controlado por placebo. Estos pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir remdesivir (dosis de carga 200 mg el día 1, seguido de 100 mg diarios 9 días más) o placebo durante 10 días¹¹.

Los pacientes fueron evaluados diariamente durante su hospitalización, desde el día 1 hasta el día 29. El estado clínico de los pacientes se dividió en una escala ordinal de ocho categorías:

1. No hospitalizado y sin limitación de actividad

2. No hospitalizado con limitación de actividad
3. Hospitalizado que no requiere oxígeno suplementario y no requiere atención médica continua (se utiliza si se prolonga la hospitalización para el control de infecciones u otras razones no médicas)
4. Hospitalizado que no requiere oxígeno suplementario, pero requiere atención médica continua relacionada con COVID-19 u otra condición médica
5. Hospitalizado que requiere oxígeno suplementario
6. Hospitalizado que requiere ventilación no invasiva o el uso de dispositivos de alto flujo de oxígeno
7. Hospitalizado que requieren ventilación mecánica invasiva u oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO)
8. Muerte

La variable principal del estudio fue el tiempo de recuperación, definido como el primer día, durante los 28 días siguientes a la inscripción, en la que el paciente cumplió los criterios para las categorías 1, 2 y 3 del listado de categorías en las que se divide el estado clínico del paciente y descrito anteriormente.

La variable secundaria estudiada fue el estado clínico del paciente en el día 15, según la escala ordinal de las categorías establecidas. Otras variables secundarias estudiadas fueron el tiempo de mejora de una y dos categorías desde la puntuación en la escala ordinal basal; el estado clínico evaluado en los días 3, 5, 8, 11, 15, 22 y 29; el cambio significativo en la escala ordinal desde el día 1 hasta los días 3, 5, 8, 11, 15, 22 y 29; el tiempo hasta el alta o *National Early Warning Score* (incluye 6 medidas fisiológicas con una puntuación de 0 a 20 según el riesgo clínico) de 2 o menos (mantenido durante 24h), lo que ocurra primero; el cambio en la *National Early Warning Score* desde el día 1 hasta los días 3, 5, 8, 11, 15, 22 y 29; el número de días con oxígeno suplementario, con ventilación no invasiva u oxígeno de alto flujo y con ventilación invasiva o ECMO hasta el día 29 (si se estuvieran utilizando al inicio del estudio); la incidencia y duración del nuevo uso de oxígeno, de ventilación no invasiva u oxígeno de alto flujo y de ventilación invasiva o ECMO; el número de días de hospitalización hasta el día 29; y la mortalidad a los 14 y 28 días después de la inscripción^{11,12}.

De los 1062 pacientes que participaron en el ensayo, 541 fueron asignados al grupo de remdesivir y 521 al grupo de placebo, y presentaban, entre otras, las características basales recogidas en la tabla 1.

Tabla 1. Características basales de los pacientes del ensayo clínico pivotal de remdesivir.

Características basales	General (N=1062)	Remdesivir (N=541)	Placebo (N=521)
Edad, años media \pm DE	58,9 \pm 15,0	58,6 \pm 14,6	59,2 \pm 15,4
Sexo masculino, n (%)	684 (64,4)	352 (65,1)	332 (63,7)
Tiempo desde el comienzo de los síntomas hasta la aleatorización, días mediana (RI)	9 (6-12)	9 (6-12)	9 (7-13)
Puntuación en la escala ordinal, n (%)			
4. Hospitalizados que no requieren oxígeno suplementario, requiere atención médica para COVID-19 u otro	138 (13,0)	75 (13,9)	63 (12,1)
5. Hospitalizados que requieren oxígeno suplementario	435 (41,0)	232 (42,9)	203 (39,0)
6. Hospitalizados que requieren ventilación no invasiva o dispositivos de alto flujo de oxígeno	193 (18,2)	95 (17,6)	98 (18,8)
7. Hospitalizados que requieren ventilación mecánica invasiva o ECMO	285 (26,8)	131 (24,2)	154 (29,6)

DE: Desviación estándar; RI: Rango intercuartilico

Fuente: Elaboración propia con datos del ensayo clínico pivotal¹¹

Los pacientes que recibieron remdesivir tuvieron un tiempo medio de recuperación de 10 días (IC 95% 9 a 11), en comparación con los 15 días (IC 95% 13 a 18) que mostraron los pacientes que recibieron placebo (rate ratio de recuperación 1,29; IC 95% 1,12 a 1,49; $P < 0,001$; mediante una prueba de rango logarítmico).

Las estimaciones de mortalidad de Kaplan-Meier fueron del 6,7% con remdesivir y 11,9 % con placebo el día 15, y del 11,4 % con remdesivir y 15,2 % con placebo el día 29 (hazard ratio 0,73; IC 95 % 0,52 a 1,03)¹¹.

Entre los pacientes con una categoría ordinal inicial de 5, correspondiente a hospitalizados que requieren suplemento de oxígeno (sin necesidad de dispositivos de oxígeno de alto flujo) (421 pacientes), la tasa de recuperación fue de 1,47 (IC del 95%, 1,17 a 1,84). Entre los pacientes con una categoría inicial de 4 (127 pacientes) y en aquellos que presentaron una categoría inicial de 6 (197 pacientes), las estimaciones de la razón de tasas para la recuperación fueron 1,38 (IC del 95%, 0,94 a 2,03) y 1,20 (IC del 95%, 0,79 a 1,81), respectivamente. Para los que recibieron ventilación mecánica o ECMO en el momento de la inscripción (puntuaciones ordinales iniciales de 7; 272 pacientes), la razón de tasas de recuperación fue 0,95 (IC del 95%, 0,64 a 1,42).

El beneficio fue más evidente en pacientes con una puntuación ordinal inicial de 5 (que requieren oxígeno), un hallazgo que probablemente se deba al mayor tamaño de la muestra en esta categoría, ya que la prueba de interacción del tratamiento por puntuación inicial en la escala ordinal no fue significativa.

3. METODOLOGÍA

En VALTERMED se registran los datos de los pacientes que cumplen los requisitos establecidos en el Protocolo Farmacoclínico del uso de remdesivir (Veklury®) en el SNS para la administración del mismo.

En el análisis de los resultados se incluyen aquellas variables de los pacientes para las que se ha registrado información y han podido servir de base para realizar la valoración de los resultados obtenidos tras la administración de remdesivir. Como se indica en el protocolo farmacoclínico, se recogerán los siguientes datos de los pacientes al inicio del tratamiento y a la finalización del mismo, ya sea por alta hospitalaria o fallecimiento:

- Fecha de hospitalización
- Fecha de administración de la primera dosis
- Fecha de administración de la última dosis
- Fecha de alta hospitalaria/fallecimiento
- Número de viales administrados, con un máximo de 6 viales

Se excluyeron del análisis de resultados dos pacientes con registro incorrecto de la fecha de nacimiento. En el resto de casos, se ha utilizado la información disponible para cada uno de los de los resultados de interés:

- Distribución de los tratamientos administrados
- Duración de la hospitalización
- Duración del tratamiento
- Desenlace de los pacientes

4. RESULTADOS

4.1. Situación actual de VALTERMED:

El protocolo fue puesto en producción en VALTERMED el 08/09/2020. A fecha 31 de diciembre de 2021 existen 7.104 pacientes registrados.

El grado de cumplimentación, en relación al total de pacientes registrados, de los criterios de inicio y del formulario Datos Básicos del Seguimiento se muestran en la tabla 2.

Tabla 2. Grado de cumplimentación del formulario VALTERMED de remdesivir.

Criterios/formulario	Grado de cumplimentación (% de campos rellenos)
Datos previos al inicio del tratamiento	90,43

Tratamiento con remdesivir	89,94
Resolución de la enfermedad	84,94
Seguridad (opcional)	40,52

Fuente: Elaboración propia. Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia. Ministerio de Sanidad.

4.2. Registro por Comunidades Autónomas

En la figura 1 se recogen el número de pacientes registrados en VALTERMED desglosados por Comunidad Autónoma.

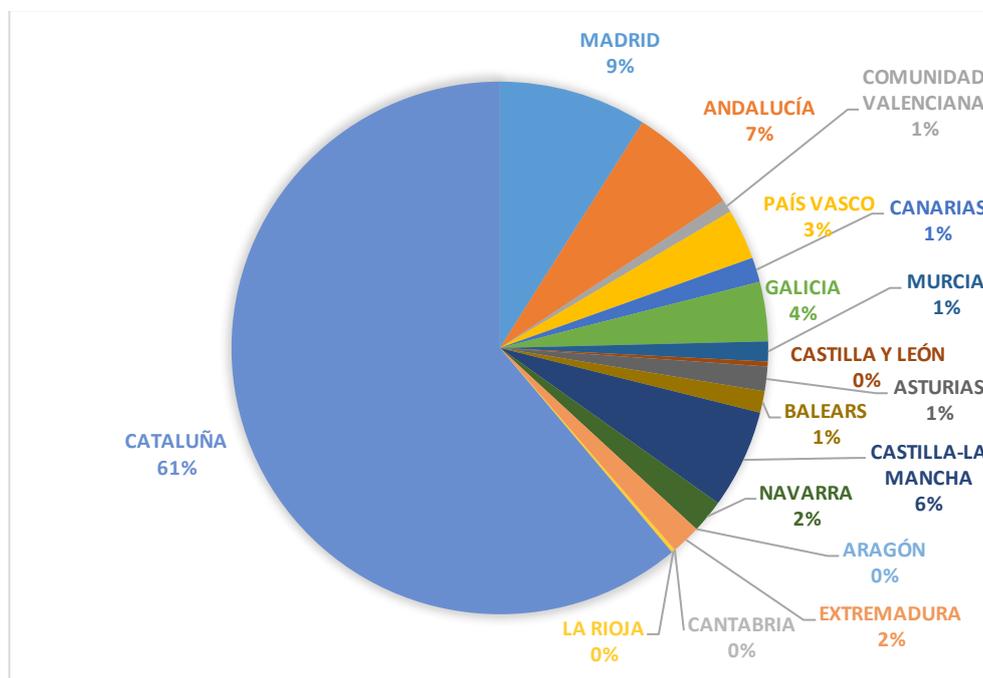


Figura 1. Pacientes registrados por Comunidades Autónomas.

Fuente: Elaboración propia. Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia. Ministerio de Sanidad

4.3. Características basales de los pacientes registrados en VALTERMED

Existen 7.104 pacientes registrados, en la tabla 3 están recogidas las características basales de estos pacientes.

Tabla 3. Características basales de los pacientes registrados con COVID-19 en VALTERMED.

Características de los pacientes	Parámetro
Varones, N (%)	4.328 (60,92%)
Mujeres, N (%)	2.776 (39,08%)
Edad en años, mediana (máximo - mínimo)	67 (14-103)
Edad en años, media \pm desviación estándar	66 \pm 16
Necesidad de suplemento de oxígeno que revierte con oxigenoterapia de bajo flujo, N (%)	6.704 (94,37%)
Infección por SARS-CoV-2 confirmada por PCR con un máximo de 7 días con síntomas, N (%)	6.693 (94,21%)
Frecuencia respiratoria mayor o igual a 24 rpm, N (%)	5.493 (77,32%)
SpO2 menor del 94% en aire ambiente, N (%)	6.625 (93,26%)
Cociente presión arterial de oxígeno / fracción inspirada de oxígeno (PaO2/FiO2) menor de 300 mmHg, N (%)	4.356 (61,32%)
Pacientes que cumplan al menos dos de los tres criterios anteriores tal como se indica en el protocolo farmacológico	6.617 (93,14%)

Fuente: Elaboración propia. Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia. Ministerio de Sanidad.

4.4. Tratamientos administrados

En base al número de viales administrados, con un máximo de 6 viales, y las fechas de inicio y finalización del tratamiento registrado en VALTERMED se han podido estimar los siguientes datos.

De los 7.104 pacientes registrados, se dispone de fecha de inicio del tratamiento en 4.658 pacientes (65,57%). De estos, se tienen datos de viales administrados en 4.537. La tabla 4 recoge la cantidad de viales administrados a estos pacientes en los que se ha iniciado el tratamiento con remdesivir.

Tabla 4. Viales administrados a pacientes que han iniciado tratamiento.

Viales administrados	Pacientes en los que se ha iniciado el tratamiento
1	14
2	134
3	147
4	145
5	253
6	3.829
7	12
8	2
9	0
10	1
Total	4.537

Fuente: Elaboración propia. Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia. Ministerio de Sanidad.

Por otra parte, de estos 4.658 pacientes con fecha de inicio de tratamiento, se dispone de datos con fecha de finalización del tratamiento registrada en 4.557 pacientes, es decir, en un 64,15% del total de pacientes registrados se dispone de datos de tratamiento completo.

4.5. Seguimiento de los pacientes

4.5.1. Tiempos

En base a las fechas registradas en VALTERMED de inicio de los síntomas, hospitalización, alta hospitalaria y administración de la primera y última dosis se han calculado los siguientes índices, expresados en días:

- Tiempo desde inicio de los síntomas hasta la administración de la primera dosis
- Tiempo desde el ingreso a la administración de la primera dosis
- Tiempo de hospitalización
- Tiempo entre la administración de la primera y la última dosis

Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 6.

Tabla 6. Duración de la hospitalización y del tratamiento

Periodo de duración	Media (\pm desviación estándar)	Mediana (Min-Max)
Tiempo desde inicio de los síntomas hasta la administración de la primera dosis, días	4,71(\pm 1,95)	5 (1-24)
Tiempo desde el ingreso a la administración de la primera dosis, días	2,22 (\pm 3,06)	1 (1-29)
Tiempo de hospitalización, días	13,22 (\pm 18,07)	9 (1-389)
Tiempo entre la administración de la primera y la última dosis, días	5,24 (\pm 18,34)	4 (1-371)

Fuente: Elaboración propia. Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia. Ministerio de Sanidad.

Como se puede observar, la mediana del **tiempo desde el inicio de síntomas hasta la administración de la primera dosis** es de 5 días, siendo la media de 4,71 días, lo que indica que el criterio marcado en el protocolo donde se establecía un máximo de 7 días para poder administrar remdesivir, se ha cumplido. No obstante, hay un 4,4% de pacientes en los que se ha administrado posteriormente. En relación al período de tiempo que transcurre desde el ingreso hasta la administración de la primera dosis es de 2,2 día de media, lo que muestra una rápida actuación en el paciente que ingresa. Siendo la media de días de hospitalización de 13,22 días y la mediana de 9 (1-389), como se observa en la tabla 6. La mediana de los días de hospitalización es menor a la del ensayo pivotal en el global de todos los grupos tratados con remdesivir (9 vs 12), aunque sería necesario disponer de este dato para los pacientes del grupo 5 en el ensayo pivotal.

Por otra parte, se observa que la media de **días entre la primera y última dosis** es de algo más de cinco días, lo que está en línea con la recomendación en ficha técnica y en el protocolo que

recomienda no superar los 5 días de tratamiento. No obstante, se han registrado 65 pacientes en VALTERMED con más de 10 días de tratamiento, lo que supone un 1,5% de los pacientes con esta información registrada.

Los tiempos máximos encontrados en los días de hospitalización (389 días) y en el tiempo entre la administración de la primera y última dosis (371 días), probablemente se deban a errores en el registro de las fechas. Asumiendo el escenario más conservador, se ha realizado un corte a los 518 días en ambas variables que es el tiempo máximo transcurrido entre la implementación del protocolo en VALTERMED y la fecha en la que se han recogido los datos (31 de diciembre de 2021), asumiendo que cualquier tiempo superior a 518 es con toda seguridad un dato erróneo.

4.5.2. Hospitalización y motivos de alta

Respecto al empeoramiento clínico con ingreso en UCI, se dispone de datos de 4.376 pacientes, de ellos, un 10,8% (476) ingresaron en UCI.

De los 7.104 pacientes registrados se dispone de datos completos de hospitalización de 5.087 pacientes (71,61%). De estos 5.087 pacientes, 4.472 pacientes han sido dados de alta por mejoría y a 31 de diciembre de 2021 continuaban vivos, lo que supone el 87,91% de los pacientes registrados con datos completos. De éstos 5.087, 214 (4,2%) fallecieron después del alta hospitalaria. Los intervalos de tiempo entre el alta hospitalaria y el fallecimiento se indican en la tabla 7.

Tabla 7. Pacientes con fallecimiento posterior al alta según fecha de fallecimiento.

Intervalo de días entre el alta hospitalaria y el fallecimiento posterior	Pacientes (%)
[1-7]	100 (46,73%)
[8-30]	49 (22,90%)
[31-90]	20 (9,35%)
[91-180]	14 (6,54%)
>180	31 (14,49%)
Total	214 (100%)

Fuente: Elaboración propia. Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia. Ministerio de Sanidad.

Por otra parte, 401 pacientes fueron dados de alta por exitus, lo que supone el 8% de los pacientes registrados con datos completos de hospitalización.

Por tanto, considerando el total de exitus supone un total de 615 pacientes, es decir, un 12,09% del total de pacientes con datos completos de hospitalización, tal y como se muestra en la figura 3.

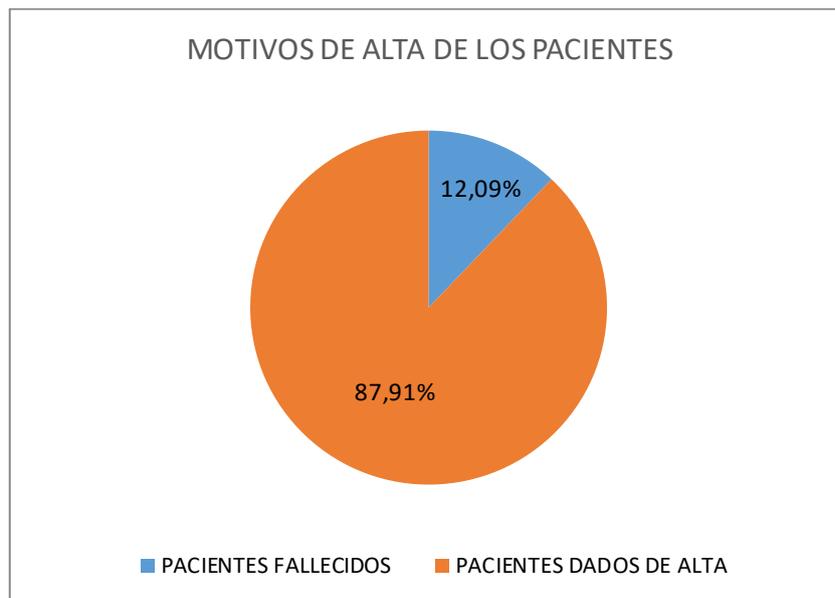


Figura 3. Motivos de alta de los pacientes registrados con COVID-19 en VALTERMED.

Fuente: Elaboración propia. Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia. Ministerio de Sanidad.

4.6. Reacciones adversas comunicadas

Se registraron, de forma opcional, datos sobre reacciones adversas graves relacionadas con el tratamiento con remdesivir (tabla 8).

Tabla 8. Pacientes que presentaron reacciones adversas graves comunicadas voluntariamente.

Reacciones adversas graves comunicadas voluntariamente	Pacientes afectados con la reacción adversa del total de pacientes con este dato disponible (% del total de pacientes que registraron datos de la reacción adversa indicada)
Hipotensión	74/2.882(2,57%)
Infección respiratoria nosocomial	108/2.882 (3,75%)
Fracaso renal	39/2.880 (1,35%)
Paro cardíaco	24/2.874 (0,84%)
Shock séptico	22/2.879 (0,76%)
Fibrilación auricular	36/2.878 (1,25%)
Síndrome de distrés respiratorio	215/2.887 (7,45%)
Complicaciones tromboembólicas o isquémicas	37/2.880 (1,28%)
Neumotórax	7/2.874 (0,24%)
Alteraciones hepáticas graves	7/2.871 (0,24%)

Fuente: Elaboración propia. Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia. Ministerio de Sanidad.

5. DISCUSIÓN

La media de edad de los pacientes registrados en VALTERMED es de 66 años (± 16), siendo la mediana de 67 años (14-103), lo que es ligeramente superior a la del ensayo pivotal de remdesivir (58,6 años).

En base al protocolo farmacoclínico, los pacientes registrados en VALTERMED se corresponden con la categoría 5 de los pacientes del ensayo clínico, “*Pacientes con necesidad de suplemento de oxígeno que revierte con oxigenoterapia de bajo flujo (gafas nasales o mascarilla simple, con o sin reservorio)*”. Entre los pacientes registrados en VALTERMED, porcentaje de pacientes que requieren suplemento de oxígeno es del 94,37%, mientras que en el ensayo clínico es del 41,0%, este hecho se debe a que un criterio de inclusión de los pacientes en VALTERMED es que requieran oxígeno suplementario mientras que en el ensayo clínico se incluyen pacientes con otros perfiles.

En lo que respecta a la efectividad, no es posible realizar una comparación rigurosa entre los resultados de VALTERMED y los obtenidos en el ensayo clínico ya que requiere un análisis más profundo de los datos definiendo un subgrupo de características similares que evite sesgos e interpretaciones erróneas. No obstante, como se ha indicado antes, el 94,37% de los pacientes registrados se corresponden con la categoría 5 de los pacientes del ensayo clínico, por lo que ante la magnitud de los datos y considerando que se trata de una comparación con limitaciones, se aprecia que la mediana de tiempo hasta la recuperación (considerada como alta hospitalaria confirmada) fue superior en los pacientes del SNS, es decir, en la práctica clínica fue superior a la mediana que presentaron los pacientes en el subgrupo 5 del ensayo pivotal (9 vs 7).

Por otra parte, con las mismas limitaciones indicadas anteriormente, se aprecia que la mortalidad durante el ingreso de los pacientes registrados en VALTERMED que presentan **necesidad de suplemento de oxígeno que revierte con oxigenoterapia de bajo flujo**, fue superior a la mortalidad que presentaron los pacientes en el subgrupo 5 del ensayo pivotal (8% vs 3,1%).

Cabe destacar que en el estudio de extensión del ensayo Solidarity¹³, se muestra que fallecieron el 14,6 % de los pacientes que recibían oxígeno, aunque no se diferencia la mortalidad para aquellos que recibían oxígeno a alto o bajo flujo, no pudiéndose comparar directamente con resultados obtenidos en el SNS. Esta publicación incluye un metaanálisis de otros estudios diseñados con una rama de intervención con remdesivir. En conjunto, estos estudios muestran que la mortalidad durante el ingreso hospitalario entre aquellos pacientes con oxígeno a bajo flujo es del 7,5%, que es un dato próximo al de los pacientes del SNS, (8%).

Por otro lado, este mismo estudio se muestra que un 14,1% de los pacientes que no necesitaban oxígeno inicialmente o necesitaban oxígeno (bajo o alto flujo) progresaron en la enfermedad llegando a necesitar ventilación asistida. En el SNS un 10,8% de los pacientes con oxígenos a bajo flujo, progresaron en la enfermedad llegando a ingresar en la UCI.

6. Conclusiones

Las conclusiones que se muestran tras el análisis de los datos registrados en VALTERMED son las siguientes:

- Se han registrado en VALTERMED 7.104 pacientes. De los cuales el 60,92% son varones y el 39,08% son mujeres.
- La media de edad es de 66 años, con una desviación estándar de ± 16 años. La mediana es de 67 años (14-103 años).
- El 94,37% de los pacientes necesitó oxígeno suplementario que revirtió con oxigenoterapia de bajo flujo, según las recomendaciones del protocolo farmacoclínico.
- El 93,14% de los pacientes cumplían al menos 2 de los tres criterios tal como se solicitaba en el protocolo farmacoclínico para la definición de la enfermedad.
- El 65,57% de los pacientes registrados disponen de datos de inicio de tratamiento, y el 64,15% disponen de fecha de inicio y de finalización.
- Se dispone de datos sobre el número de viales utilizados en 4.540 pacientes. El 82,2% han recibido 6 viales y solo un 0,32% ha recibido más de 6.
- La media de días de hospitalización es de 13,22 días ($\pm 18,07$) y la mediana es de 9 (1-389).
- La media de días de tratamiento es de 5,24 ($\pm 0,75$), ajustándose a los 5 días recomendados en el protocolo.
- De los 5.087 pacientes con datos completos de hospitalización registrados en VALTERMED, 615 pacientes fallecieron (214 después del alta y 401 durante la hospitalización), lo que supone un 12,09% de los pacientes registrados.

- La reacción adversa comunicada más frecuente fue el síndrome de distrés respiratorio con 215 casos (7,45%), seguida de infección respiratoria nosocomial e hipotensión en el 3,75% (108) y 2,57% (74) de los pacientes, respectivamente

7. Referencias

- ¹ WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. Organization World Health. Disponible en: <https://covid19.who.int/> (acceso 22 de marzo de 2022).
- ² Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Public Assessment Report. Veklury. International non-proprietary name: remdesivir. European Medicines Agency. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/veklury-epar-public-assessment-report_en.pdf
- ³ Bulut C y Kato Y. Epidemiology of COVID-19; Turk J Med Sci.; 2020; Vol. 50 (SI-1); 563-570.
- ⁴ Zhai P, Ding Y, Wu X, Long J, Zhong Y y Li Y. The epidemiology, diagnosis and treatment of COVID-19; Int J Antimicrob Agents; 2020; Vol. 55(5); 105955.
- ⁵ The novel coronavirus pneumonia emergency response epidemiology team: Vital Surveillances: the epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 Novel Coronavirus diseases (COVID-19)-China 2020. China CDC weekly 2020; 2(8) 113-22.
- ⁶ Living guidance for clinical management of COVID-19 (2021). World Health Organization.
- ⁷ Berenguer J, Ryan P, Rodríguez-Baño J, et al. Characteristics and predictors of death among 4,035 consecutively hospitalized patients with COVID-19 in Spain. Clin Microbiol Infect. 2020; Vol S1198-743X (20); 30431-6.
- ⁸ Informe de Posicionamiento Terapéutico de remdesivir (Veklury®) en el tratamiento de la COVID-19 (2021). Ministerio de Sanidad. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2021/IPT_18-2021-Veklury.pdf?x74148
- ⁹ Veklury: EPAR-Product Information. European Medicines Agency. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/veklury-epar-product-information_es.pdf
- ¹⁰ Protocolo farmacoclínico del uso de remdesivir (Veklury®) en el tratamiento de la enfermedad por COVID-19 en el Sistema Nacional de Salud (2020). Ministerio de Sanidad. Disponible en: https://www.msccbs.gob.es/profesionales/farmacia/valtermed/docs/20200908_Protocolo_farmacoclinico_remdesivir2.pdf
- ¹¹ Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19-Final Report; N Engl J Med 2020; 383: 1813-26. DOI: 10.1056/NEJMoa2007764. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2007764>
- ¹² Royal College of Physicians. National Early Warning Score (NEWS) 2. 2017. Disponible en: <https://www.rcplondon.ac.uk/projects/outputs/national-early-warning-score-news-2>

¹³ 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 2;399(10339):1941–53. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00519-0. Epub ahead of print.