

Kommentti Fimealle remdesiviirin arviointikoosteeseen

30.8.2020

Johdanto

Arviointikoosteessaan (Dnro: FIMEA/2020/004283) 8/2020 Fimea kokoaa kattavasti lääketieteellisen tutkimusnäytön remdesiviirin vaikutuksista COVID-19-sairauden hoidossa. Suomen SOLIDARITY-tutkijoina näemme, että arviointikoosteen johtopäätökset antavat kuitenkin aihetta kommentteille.

SOLIDARITY-tutkimus on WHO:n organisoima monikansallinen tutkimus, jolla selvitetään lääkehoitojen tehoa ja turvallisuutta COVID-19-sairauden vuoksi sairaalaan joutuneiden potilaiden hoidossa. Elokuun 2020 lopussa SOLIDARITY-tutkimukseen on rekrytoitu yli 9 000 potilasta ja rekrytoidaan noin 2 000 potilasta kuukaudessa. SOLIDARITY-tutkimus on vahvistanut RECOVERY-tutkimuksen havainnot hydroksiklorokiini- sekä lopinaviiri-ritonaviiri -hoitojen tehottomuudesta COVID-19-sairauden hoidossa ja keskeyttänyt em. lääkkeiden tutkimushaarat.

SOLIDARITY jatkaa remdesiviiri-tutkimushaaraa. Remdesiviiri-osatutkimukseen on rekrytoitu yli 2 000 potilasta. Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma on kuolleisuus COVID-19-sairauden hoidossa, mikä on kiistatta potilaille merkittävin päätetapahtuma ja tärkein tavoite globaalin pandemian aikana. Muita remdesiviiriä standardihoitoon tai plaseboon vertailevia kuolleisuutta selvittäviä tutkimuksia ei ole olemassa ja sellaisten aloittaminen on epätodennäköistä. On erittäin tärkeää, että remdesiviirin tehosta COVID-19-sairauden hoidossa saadaan perusteellinen käsitys.

Suomessa WHO:n monikansalliseen tutkimukseen osallistuu SOLIDARITY Finland, joka rekrytoi potilaita standardihoito- sekä remdesiviirihaaroihin. Tutkimukseen osallistuu 10 sairaanhoitopiiriä - ja aluetta, jotka kattavat noin 70 prosenttia Suomen väestöstä. Tähän mennessä potilaita on rekrytoitu kymmenkunta lähinnä HUSista, mutta myös Taysista.

Kommentit Fimean arviointikoosteeseen

1. Fimean tekemä johtopäätös, että *”remdesiviirin on osoitettu lyhentävän toipumisaikaa ja mahdollisesti vähentävän kuolleisuutta”* on liian vahva kannanotto, koska:
 - a) *NIAID-ACCT-1-tutkimuksessa remdesiviiri lyhensi toipumisaikaa neljällä päivällä (mediaani 11 päivää vs. 15 päivää; tilastollisesti merkitsevä ero). 5758-tutkimuksessa (”China study”) tilastollisesti merkitsevää eroa ei todettu (mediaaniaika toipumiseen oli remdesiviirihaarassa 21 päivää ja plasebohaarassa 23 päivää; sairaalahoidon mediaanikesto oli remdesiviiriryhmässä 25 päivää ja plaseboryhmässä 24 päivää). 5773-tutkimus on standardihoito-/plasebohaaran puutteen vuoksi hyödytön, eikä 5774-tutkimusta voi luotettavasti tulkita, sillä se käytti subjektiivista päätetapahtumaa ilman sokkoutusta ja on epävarmaa, oliko tilastoanalyysisuunnitelma ennalta määrätty.*
 - b) *Fimean johtopäätös nojaa NIAID-ACCT-1 tutkimukseen, jonka osallistujista noin 30 %:n seuranta oli yhä kesken, kun alustavat tulokset julkaistiin, mikä voi johtaa*

hoitovaikutuksen yliarviointiin, eikä edes EMA:lla ollut arvioinnissaan käytettävissä täydellistä dokumentaatiota (mm. clinical study report puuttui). On epäselvää esimerkiksi, kuinka potilaiden sokkouttaminen toteutui ja onnistui (remdesiviiri-infuusio voi aiheuttaa pahoinvointia ja päänsärkyä, jolloin sokkoutus purkautuu) sekä mitä muita lääkkeitä (etenkin kortikosteroideja) tutkimuspotilaat saivat. (Alkuperäinen "preliminary report" -artikkeli on julkaistu New England Journal of Medicinessä jo yli 3 kuukautta sitten, joten toivottavasti täydentäviä tuloksia julkaistaan piakkoin.)

- c) Fimea nostaa näkyvästi esille spekulatiivista remdesiviirin vaikutuksesta kuolleisuuteen, vaikka NIAID-ACCT-1 tutkimus raportoi kuolleisuuden ainoastaan 14 päivän kohdalla (ei 28 päivän) ja kuolemia oli vain 86. Esimerkiksi arviointikoosteen sivulla 11 esitetty alaryhmäanalyysi kuolleisuudesta kliinisen tilan luokassa 5 (HR 0,22 eli 78 % alenema) on tyypillinen esimerkki epäuskottavan suuresta hoitovaikutuksesta, joka selittyy todennäköisimmin tilastollisella sattumalla (tapahtumien pieneen määrään liittyen).*
- d) Yhdessäkään ihmisillä tehdyssä tutkimuksessa ei ole voitu osoittaa remdesiviirillä viruskuormaa vähentävää vaikutusta. Tämä on merkittävä puute antiviraalisen lääkkeen "proof-of-concept" -mallissa ja heikentää luottamusta muutoin epävarmoihin tuloksiin.*
- e) EMA:n julkisessa arviointiraportissa tuodaan ilmi, että remdesiviirin myyntilupaa myönnettäessä on painotettu "unmet medical need" -periaatetta sekä pandemian aiheuttamaa kansainvälistä terveyskriisiä. Näin toimittaessa lääketieteellisen näytön vahvuudesta tingitään ja myyntilupakin on myönnetty vain ehdollisena.*

Yhteenvetona tämänhetkinen tutkimusnäyttö huomioiden olisi kohtuullisempaa todeta, että "remdesiviiri mahdollisesti lyhentää toipumisaikaa".

- 2. Remdesiviirin tehon ollessa epävarma tulisi Fimean korostaa satunnaistettujen remdesiviiriä vertaavien ja kliinisesti kiistattoman tärkeitä päätetapahtumia (kuten kuolema) mittaavien kliinisten tutkimusten jatkamisen tärkeyttä ennen hoidon laajamittaista käyttöönottoa, joka voi hyydyttää tutkimukset ja jättää remdesiviirin tehon ikuisiksi arvoitukseksi. Tämä näkökulma erikseen mainittiin mm. *BMJ*:n Rapid Recommendations -hoitosuosituksessa (<https://www.bmj.com/content/370/bmj.m2924>).
- 3. Fimean johtopäätös kustannusvaikuttavuudesta antaa remdesiviiristä liian neutraalin kuvan, sillä se huomioi vain suorat kustannukset (lääkkeen hinta) ja oletetun vuodeosastohoito päivien vähenemisen, jonka johtaminen NIAID-ACCT-1:n tuloksista on ongelmallista. Johtopäätös jättää huomiotta epäsuorat kustannukset, jotka ovat remdesiviirin kohdalla erityisen merkittävät, koska:
 - a) Kyseessä on lääke, jonka vaikea saatavuus maailmalla aiheuttaa merkittävää hallinnollista työtä koko lääkelogistisessa ketjussa alkaen Euroopan komissiosta, joka joutuu neuvottelemaan valmistajan kanssa Euroopan toimituksista ja jatkuen

kansalliselle tasolle, jossa rajallisten remdesiviirikuurien jakamista suunnitellaan. Pahimmillaan vaikuttavuudeltaan epävarmaa lääkettä saatetaan joutua siirtelemään sairaaloiden välillä epidemiatilanteen mukaan.

- b) Remdesiviirin annostelu päivittäisenä infuusiona on työläs hoitohenkilökunnalle, joka joutuu hoitamaan potilaita eristyksessä ja suojarusteissa.
- c) Pandemiatilanteessa, johon liittyy riski terveydenhuollon resurssien ylittymiselle, on erityisen tärkeää puntaroida vaihtoehtoiskustannuksia ("opportunity cost") ja vaatia hoitointerventioiden hyödyistä vakuuttava näyttö ennen laajamittaista käyttöönottoa.

Yhteistyö- ja tutkimusterveisin,

Jarno Rutanen

LT, reumasairauksien erikoislääkäri

Sisätautien klinikka TAYS

SOLIDARITY-tutkimuksen Suomen ohjausryhmän jäsen ja TAYSin päätutkija

Marjatta Sinisalo

Dosentti, sisätautien, infektiosairauksien ja kliinisen hematologian erikoislääkäri

Sisätautien klinikka TAYS

SOLIDARITY-tutkimuksen Suomen ohjausryhmän jäsen

Jussi Mustonen

Lääketieteen lisensiaatti, terveydenhuoltoon erikoistuva lääkäri

Työterveys Helsinki

SOLIDARITY-tutkimuksen Suomen ohjausryhmän jäsen

Marjukka Myllärniemi

Professori, keuhkosairauksien erikoislääkäri, varadekaani

Helsingin yliopisto ja HYKS Sydän-ja keuhkokeskus, keuhkosairauksien linja

SOLIDARITY-tutkimuksen HUSin päätutkija

Kari Tikkinen

Professori, urologian erikoislääkäri

Helsingin yliopisto ja HYKS Vatsakeskus, urologia

SOLIDARITY-tutkimuksen kansallinen päätutkija ja kansainvälisen ohjausryhmän jäsen