

**Stanowisko Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób
Zakaźnych oraz Konsultanta Krajowego w dziedzinie choroby zakaźne**

**w sprawie wyników badania SOLIDARITY w zakresie leczenia Remdesiwirem
udostępnionych na platformie MedRxiv w dniu 15-10-2020
<https://doi.org/10.1101/2020.10.15.20209817>**

Należy w pierwszej kolejności zwrócić uwagę na informację zawartą w stopce materiału, o
następującej treści:

**NOTE: This preprint reports new research that has not been certified by peer review and
should not be used to guide clinical practice**

Ograniczeniami badania Solidarity, przynajmniej w aktualnej wersji, są:

- Fakt, że populacja europejska (+Kanada) stanowi zaledwie 22% całej populacji badanej, co de facto zmniejsza wartość badania przy analizie dla potrzeb Polski do 715 chorych na RDV i 698 w grupie SoC.
- Uwzględnienie jako punkt końcowy przede wszystkim śmiertelność w trakcie hospitalizacji, a nie uwzględnienie przy tym w jej analizie:
 - rozkładu regionalnego (interesuje nas Europa, a tych danych brak), co jest o tyle istotne, że jak wynika z Tabeli 1 śmiertelność w Europie i Kanadzie (7.8%) była znacznie niższa od stwierdzanej w Azji i Afryce (10.3%) a jeszcze bardziej niż w Ameryce Łacińskiej (22.7%) (!!!)
 - wyjściowego stanu chorych (SpO2 i punktacja porządkowa),
 - czasu rozpoczęcia leczenia od wystąpienia objawów.
 - opierając całą analizę na śmiertelności autorzy powinni dokonać oceny przyczyn zgonów, eliminując te w których przyczyną śmierci nie było zakażenie SARS-CoV-2, lecz choroby towarzyszące, które de facto mogły być chorobami zasadniczymi prowadzącymi do zgonu. Jest to szczególnie uzasadnione w świetle przedstawionych powyżej bardzo dużych różnic w śmiertelności zależnych od rozkładu geograficznego. Jak wiadomo powszechnie w COVID-19 są grupy ryzyka w których śmiertelność jest szczególnie wysoka, tymczasem udostępnione wyniki Solidarity nie przedstawiły analizy śmiertelności w zależności od chorób towarzyszących i innych parametrów pogarszających rokowanie.Dalsze porównania z ACTT-1 i SARSTer w zakresie analizy śmiertelności przedstawiono poniżej.
- Z innych punktów końcowych w Solidarity uwzględniono jedynie ryzyko włączenia wentylacji mechanicznej i czasu hospitalizacji; pominięto natomiast całkowicie istnienie skali porządkowej (ordinal scale) co jest o tyle dziwne, że jest ona autorstwa samego WHO, które zaleciło jego stosowanie w badaniach oceniających skuteczność terapii COVID-19.
- Grupa porównawcza jest nieprecyzyjna – określona jako standard of care (SoC), które będzie zupełnie inne w Europie, Azji i Afryce. Nie zastosowano ani placebo (jak w ACTT-1) ani ściśle określonej opcji terapeutycznej (jak w SARSTer). Oznacza to w praktyce, że de facto w Solidarity randomizacja jest złudna bo porównuje grupę aktywną z nieokreśloną populacją. Czy takie badanie można kwalifikować jako RCT?

Oceniając analizę śmiertelności w porównaniu do innych badań (ACTT-1, SARSTer) należy zwrócić uwagę na to, że:

- w ACTT-1 śmiertelność w dniu 15 wyniosła 6.7% w grupie RDV a w grupie placebo 11.9%, HR-0.55 (95% CI, 0.36 to 0.83); a dla dnia 29 odpowiednio 11.4% vs. 15.2% (HR- 0.73; 95% CI, 0.52 to 1.03). Dla chorych z wyjściową punktacją w skali porządkowej 5 śmiertelność w 29 dniu badania jest 9/232 (3.9%) dla RDV vs 25/203 (12.3%) Placebo (Appendix na str. 27 w Tabeli S5), co daje $P=0.001$ testem Fischera (obliczenie własne JJ – analitycy niezależni, na przykład AOTM powinni przeliczyć te dane w różnych grupach w tej tabeli, co pozwoli na wyciągnięcie precyzyjnych wniosków). Rozpoczęcie leczenia na 10 dni lub wcześniej po wystąpieniu objawów daje wskaźnik wyzdrowienia 1.37 (1.14–1.64) na korzyść RDV, a później rozpoczęte leczenie 1.20 (0.94–1.52), (ryc. 3). Z krzywych Kaplana-Meira (Rycina 2) ewidentnie wynika, że RDV nie przynosi korzyści w zakresie chorych nie wymagających tlenu (B), High-Flow (D) oraz wentylacji mechanicznej i ECMO (E), bo przedziały ufności nakładają się. W grupie chorych wymagających suplementacji tlenem jest widoczna korzyść w zakresie śmiertelności dla chorych wymagających jedynie suplementacji tlenem (C).
- w SARSTer proporcje śmiertelności w 28 dniu między RDV a LPV/r wynosiły odpowiednio 4.1% vs. 8.1% OR-0.49 (95%CI, 0.18-1.34), a w grupie chorych z saturacją $<95\%$ 4.9% vs. 35.2% OR-0.39 (95% CI, 0.12-1.21). Nie wykazano istotności statystycznych, ale przyczyną była mała liczba zarejestrowanych przypadków.
- w Solidarity – względne ryzyko śmiertelności RDV vs. SoC RR=0.95 (95% CI 0.81-1.11, $p=0.50$; 301/2743 vs 303/2708). Brak wpływu na śmiertelność 29 dniową jest oczywista, ponieważ na śmiertelność rzutują przede wszystkim chorzy leczeniu respiratorem/ECMO, u których RDV z oczywistych względów już nie działa. Brak spadku śmiertelności ogólnej oczywiście wynika z dużej liczby chorych nie wymagających tlenu na RDV – aż 661 (24%) oraz wentylowanych mechanicznie - 254 (9.3%), co daje razem 1/3 chorych, którzy nie powinni z założenia być uwzględniani w analizie śmiertelności, gdyż z tego wynika między innymi brak istotnego spadku śmiertelności. W analizie śmiertelności powinna być uwzględniona wyłącznie grupa „oxygen on entry”, zwłaszcza jeśli autorzy badania nie uwzględnili innych parametrów wymienianych w niniejszej ocenie.

Ogólnikowy charakter danych o śmiertelności w Solidarity, wynikający z braku szczegółowych danych tabelarycznych dla poszczególnych subpopulacji nie pozwala na ocenę przydatności RDV u chorych z grup, które zgodnie z wynikami ACTT-1 i SARSTer odnoszą korzyści z RDV, a więc - wymagających leczenia tlenem (lecz bez mechanicznego i ECMO), z $SpO_2 < 95\%$, z wyjściową punktacją porządkową 5, czasem włączenia leczenia krótszym niż 10 dni (ewent. 7).

Z innych elementów które zostały wykazane w badaniu ACTT-1, a które zignorowano w Solidarity należy podkreślić skrócenie czasu do poprawy klinicznej w grupie RDV 10 (9-11) dni vs 15 (13-18 dni) w grupie placebo ($P < 0.001$). Oznacza to istotną efektywność kosztową – warto aby zostało to przeliczone przez analityków AOTMiT. Dodatkowo obserwujemy 1.5 (1.2-1.9) razy większą szansę na poprawę w 15 dniu hospitalizacji u leczonych RDV vs placebo; jest to oczywiście wartość istotna bo zakresy 95% CI są powyżej jedności.

Podsumowując:

- Wyniki badania Solidarity w dostępnej aktualnie formie nie może dostarczyć dowodów na skuteczność bądź nieskuteczność Remdesiwiru, a także innych analizowanych leków, ze

względu na nieprecyzyjną stratyfikację, a także ograniczenie się praktycznie wyłącznie do śmiertelności ogólnej z pominięciem szeregu czynników na nią wpływających. W pracy pominięto również wielu punktów końcowych, które powinny być uwzględnione, gdyż mogą istotnie wpływać na szybkość powrotu do zdrowia, jakość życia chorych i aspekty ekonomiczne związane z czasem trwania choroby.

- Skuteczność remdesiwiru udokumentowana w badaniu ACTT-1, SARSTer oraz innych nie może być podważana przez zaprezentowane wyniki Solidarity, które nie są wystarczająco kompletne.
- Warunkiem uwzględnienia Solidarity w jakichkolwiek dalszych rozważaniach powinno być przedstawienie pełnych wyników badania, które muszą uwzględniać przede wszystkim:
 - szczegółową analizę populacji europejskiej,
 - populacje chorych, które zgodnie z aktualną wiedzą odnoszą korzyść ze stosowania remdesiwiru,
 - analizę dodatkowych punktów końcowych, a w tym opracowaną przez WHO skalę porządkową,
 - szczegółową analizę przyczyn zgonów, o ile nadal głównym punktem końcowym pozostanie śmiertelność.
- Zgodnie z intencją autorów praca zaprezentowana w aktualnej formie nie może być podstawą do tworzenia jakichkolwiek rekomendacji terapeutycznych.

Wyniki badania Solidarity w formie zaprezentowanej w dniu 15 września 2020 na platformie MedRxiv są niewystarczające do oceny skuteczności Remdesiwiru.