



Original Article

Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19

臺北市立聯合醫院教研部
鄭志堅教學主治醫師
教學主治醫師群
邱婷芳主任
璩大成副總院長

 The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

Access provided by Taipei City Hospital

Jason D. Goldman and Others
May 27, 2020
DOI: 10.1056/NEJMoa2015301

Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19

本論文摘要

- 背景:** Remdesivir是一種RNA聚合酶抑制劑，在體外具有很強的抗病毒活性，在冠狀病毒病2019（Covid- 19）的動物模型中是具有功效的。
- 方法:** 我們進行了一項隨機，open label開放標籤的3期臨床試驗，該試驗針對住院患者，這些患除了確診SARS-CoV-2感染，且呼吸時氧飽和度低於94%，並有肺炎的放射學證據。患者按1：1比例隨機分配，接受5天或10天靜脈注射Remdesivir。所有患者在第1天接受200 mg Remdesivir，隨後幾天每天接受100 mg一次。主要終點是第14天的臨床狀況，以7點量表進行評估。
- 結果:** 總共有397例患者接受了隨機分組並開始治療（200例患者為5天，197例為10天）。5天組的中位治療時間為5天，而10天組的中位治療時間為9天。到第14天，在5天組中有64%的患者和10天組中的54%的患者在序數上達到了2分以上的臨床改善。調整基線臨床狀態後，第10天組的患者在第14天的臨床狀態分佈與5天組的患者相似（ $P = 0.14$ ）。最常見的不良事件是噁心（佔患者的9%），呼吸衰竭加重（8%），丙氨酸轉氨酶水平升高（7%）和便秘（7%）。
- 結論:** 在嚴重Covid-19(但不需要呼吸器輔助通氣)的患者中，本試驗顯示Remdesivir5天療程和10天療程之間沒有顯著差異。

前言

- Remdesivir是一種類腺核苷的前驅藥物，針對RNA病毒具有廣泛的抗病毒活性。
- Remdesivir在人類呼吸道上皮細胞試驗中具有抗SARS-CoV-2的活性(in vitro)，在靈長類動物中具有臨床和病毒學抗病毒功效。
- 模型Remdesivir用於治療Covid-19的臨床試驗使用了10天的療程，該療程基於中東呼吸綜合症候群(MERS)動物模型中的有效數據，並得到安全性數據的支持(包括500名健康志願者和感染埃博拉病毒Ebola的患者)。
- 確定Remdesivir有效治療的最短時間是迫切的醫療需求。在不喪失療效的情況下縮短療程可以減少住院時間和潛在的不良事件，並可擴大在大流行期間可用的Remdesivir的有限藥物供應。
- 在本報告中，我們描述open-label，隨機，多中心試驗的結果，評估了在重症Covid-19疾病患者中使用Remdesivir治療5天或10天的療效和安全性。

方法

- 患者
- 我們納入條件是12歲以上，在隨機分配前4天內通過PCR確認患有SARS-CoV-2感染的住院患者。
- 符合條件的患者必須有肺部浸潤的影像學證據，並且在呼吸周圍空氣或接受補充氧氣時，氧氣飽和度為94%或更低。
- 檢查時使用呼吸器或葉克膜（ECMO）的患者還有多重器官功能衰竭的患者均被排除在外。
- 排除標準包括ALT或AST大於正常範圍上限的5倍或估計的肌酸酐清除率(creatinine clearance) 每分鐘少於50 ml。
- 也排除正在接受抗Covid-19的其他藥物治療（開始試驗治療前24小時內）的患者。

方法

- 試驗的設計
- 對於這項正在進行的**phase 3**試驗，患者來自於2020年3月6日至3月26日期間在美國，意大利，西班牙，德國，香港，新加坡，韓國和**台灣**的55家醫院。以1：1的隨機分配比例接受**Remdesivir靜脈治療5天或10天**。
- 兩組患者均都在第1天接受200 mg Remdesivir，隨後每天100 mg Remdesivir 4或9天。
- 收案患者的年齡下限從原本18歲降低到12歲，並且去除了檢查時腋溫大於36.6°C的要求。
- 此外，有一項主要效果評估（第14天時體溫正常的患者比例）已更改為第14天以7點評分表評估臨床狀況（如下所述）。做出此更改是為了對住院期間Covid-19的症狀不斷發展的新的了解。
- 該試驗已在每個點得到IRB機構審查委員會或道德委員會批准，並且符合赫爾辛基宣言和當地法規的要求。本試驗是由sponsor（Gilead公司）與主要研究者合作設計和進行的。手稿的初稿是由Gilead Sciences僱用作家編寫。

方法

- 臨床和實驗室監控
- 透過身體檢查以及呼吸狀況，不良事件和合併用藥的記錄對患者進行評估。
- 在試驗的第1、3、5、8、10和14天，採集血樣進行全血細胞計數CBC，並測量creatinine, glucose, total bilirubin, and liver aminotransferases。
- 從第1天到第14天或直至出院，每天按7點評分表（見下文）評估患者的臨床狀況。記錄每天的最差（即最低）分數。

方法

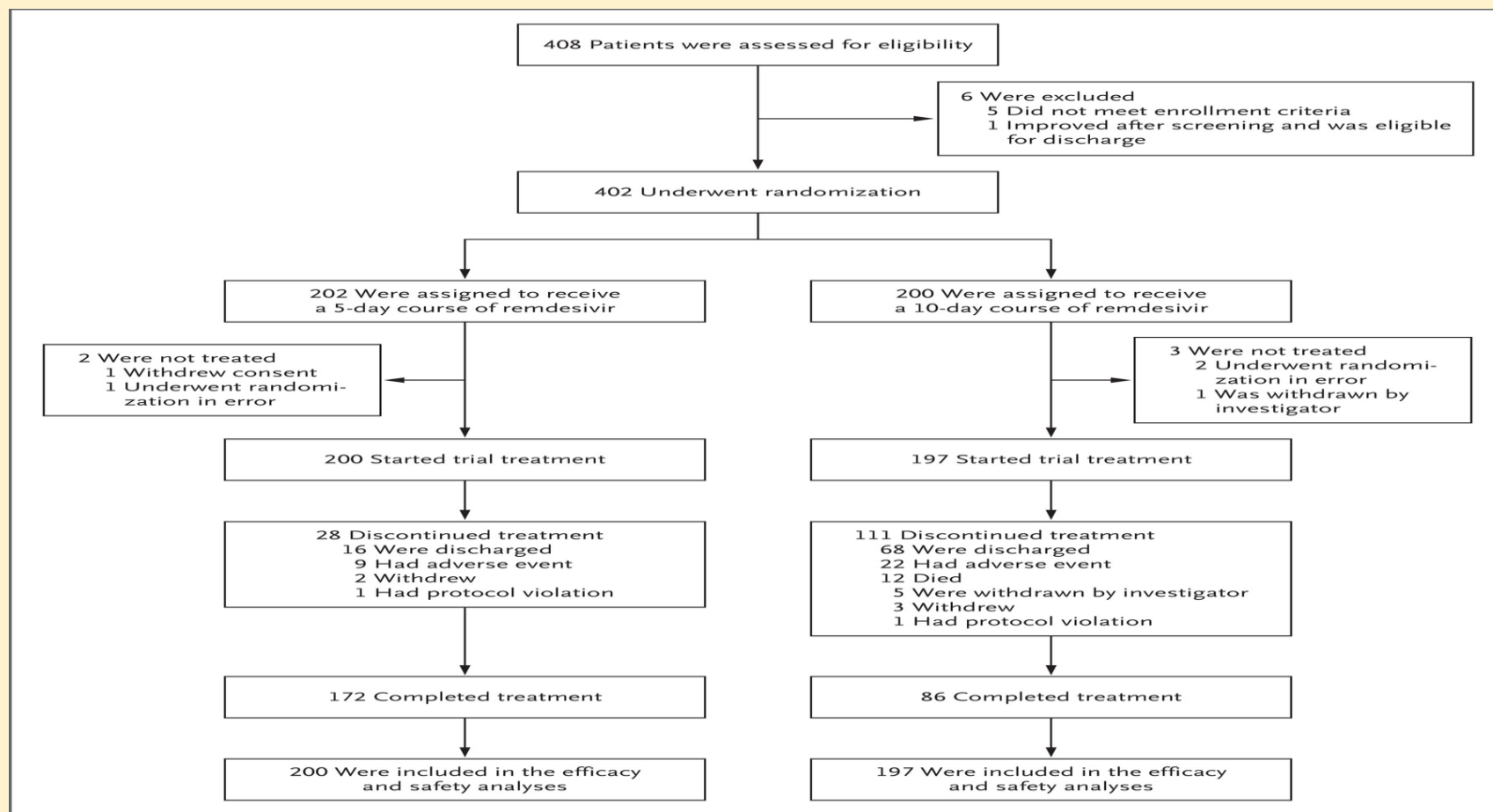
- 試驗的終點(結束)
- **主要療效終點**是在第14天以7點評分表評估的臨床狀況，該量表包括以下類別：1，死亡；2，住院，接受呼吸器治療或ECMO；3，住院，接受高流量供氧裝置；4，住院，需要低流量補充氧氣；5，已住院，不需要補充氧氣，但正在接受持續的醫療護理；6，住院，既不需要補充氧氣，也不需要持續的醫療服務（Remdesivir給藥方案規定除外）；和7（未住院）（**表S1**）。
- 試驗的**次要終點**是在最後一次給藥後的30天內，從第一次給藥Remdesivir開始之後發生不良事件的患者比例。
- 預定尋找終點包括達到**臨床改善的時間**（定義為在7點評分表上比基線至少改善2個點），
康復的時間（定義為從原來2到5的得分提高成為6或7的得分），
明顯恢復的時間（定義為從2到4的變成5到7的得分或是5提高為6或7），
以及任何原因導致的死亡。

方法

- 統計分析
- 如果使用400例患者（每組200例），檢測比值比(odds ratio) 1.75可以提供大於85%的效果，(雙面)顯著性水平設為0.05。
- 對所有隨機接受至少一劑Remdesivir的患者進行療效和安全性評估。若患者在第14天之前死亡，則將第14天記錄為“死亡”；如果患者在第14天之前出院，則記錄為“未住院”。
- 在所有患者均在試驗中完成14天后進行的預先設定的分析，如果第14天的雙方比值比的95%信賴區間（10天比5天）的下限大於1，則治療10天優於治療5天。

結果

Remdesivir治療組的基線患者的人口統計學和臨床特徵（圖1）。



在408位接受評估的患者中，有402位患者入選並接受了隨機分組，397位患者開始治療：

200位患者被分配接受5天的Remdesivir療程，197位接受10天的療程

Jason D. Goldman and Others
May 27, 2020
DOI: 10.1056/NEJMoa2015301

結果

Remdesivir治療組的基線患者的人口統計學和臨床特徵 (表1)

治療組的人口統計學特徵平衡，但基礎線的疾病特徵不平衡 (表1)。

10天組中較高的患者比例屬於兩個疾病嚴重程度最高的組。對於13例患者，在檢查和開始治療之間出現呼吸器通氣的要求：這些患者中有4例 (2%) 被分配為5天的療程服用Remdesivir和9例 (5%) 到10天的療程。

與5天組相比，10天組中更多的患者在基線時需要高流量氧氣支持 (30%對24%)。與5天組相比，10天組的患者的臨床狀況明顯較差 ($P = 0.02$)。

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Patients at Baseline According to Remdesivir Treatment Group.*

Characteristic	5-Day Group (N = 200)	10-Day Group (N = 197)
Median age (IQR) — yr	61 (50–69)	62 (50–71)
Male sex — no. (%)	120 (60)	133 (68)
Race — no./total no. (%)†		
White	142/200 (71)	134/192 (70)
Black	21/200 (10)	23/192 (12)
Asian	20/200 (10)	25/192 (13)
Other	17/200 (8)	10/192 (5)
Median body-mass index (IQR)‡	29 (25–34)	29 (25–33)
Coexisting conditions of interest — no. (%)		
Diabetes	47 (24)	43 (22)
Hyperlipidemia	40 (20)	49 (25)
Hypertension	100 (50)	98 (50)
Asthma	27 (14)	22 (11)
Clinical status on the 7-point ordinal scale — no. (%)§		
2: Receiving invasive mechanical ventilation or ECMO	4 (2)	9 (5)
3: Receiving noninvasive ventilation or high-flow oxygen	49 (24)	60 (30)
4: Receiving low-flow supplemental oxygen	113 (56)	107 (54)
5: Not receiving supplemental oxygen but requiring medical care	34 (17)	21 (11)
Median duration of hospitalization before first dose of remdesivir (IQR) — days	2 (1–3)	2 (1–3)
Median duration of symptoms before first dose of remdesivir (IQR) — days	8 (5–11)	9 (6–12)
Median AST level (IQR) — U/liter¶	41 (29–58)	46 (34–67)
Median ALT level (IQR) — U/liter	32 (22–50)	36 (23–58)
Median creatinine clearance by Cockcroft–Gault (IQR) — ml/min	106 (80–142)	103 (80–140)

* Percentages may not total 100 because of rounding. ALT denotes alanine aminotransferase, AST aspartate aminotransferase, and IQR interquartile range.
 † Race was reported by the patients.
 ‡ The body-mass index is the weight in kilograms divided by the square of the height in meters.
 § $P = 0.02$ for the comparison between the 5-day group and the 10-day group by the Wilcoxon rank-sum test.
 ¶ $P = 0.008$ for the comparison between the 5-day group and the 10-day group by the Wilcoxon rank-sum test.

Jason D. Goldman and Others

May 27, 2020

DOI: 10.1056/NEJMoa2015301

結果

Remdesivir治療組的臨床結果 (表2)

在5天組中的200名患者中，有172名 (86%) 完成了試驗療程，中位時間為5天。未完成5天療程的患者中，原因包括出院 (16例[8%]) 和不良事件 (9 [4 %]) 。 5天組中沒有患者因死亡而停止治療。

10天組中的197位患者中，86位 (44%) 完成療程，中位時間為9天。未完成10天課程的患者中，原因包括出院 (68例患者[35%]) ，不良事件 (22例[11%]) 和死亡 (12例[6%])

到第14天，在5天組和在10天組中共有16例患者 (8%) 21例患者 (11%) 死亡，而分別是120例 (60%) 和103例 (52%) 已出院。

Table 2. Clinical Outcomes According to Remdesivir Treatment Group.			
Characteristic	5-Day Group (N=200)	10-Day Group (N=197)	Baseline-Adjusted Difference (95% CI)*
Clinical status at day 14 on the 7-point ordinal scale — no. of patients (%)			P=0.14†
1: Death	16 (8)	21 (11)	
2: Hospitalized, receiving invasive mechanical ventilation or ECMO	16 (8)	33 (17)	
3: Hospitalized, receiving noninvasive ventilation or high-flow oxygen	9 (4)	10 (5)	
4: Hospitalized, requiring low-flow supplemental oxygen	19 (10)	14 (7)	
5: Hospitalized, not receiving supplemental oxygen but requiring ongoing medical care	11 (6)	13 (7)	
6: Hospitalized, not requiring supplemental oxygen or ongoing medical care	9 (4)	3 (2)	
7: Not hospitalized	120 (60)	103 (52)	
Time to clinical improvement (median day of 50% cumulative incidence‡)	10	11	0.79 (0.61 to 1.01)
Clinical improvement — no. of patients (%)			
Day 5	33 (16)	29 (15)	0.2% (–7.0 to 7.5)
Day 7	71 (36)	54 (27)	–5.0% (–14.0 to 4.0)
Day 11	116 (58)	97 (49)	–4.8% (–14.1 to 4.6)
Day 14	129 (64)	107 (54)	–6.5% (–15.7 to 2.8)
Time to recovery (median day of 50% cumulative incidence‡)	10	11	0.81 (0.64 to 1.04)
Recovery — no. of patients (%)			
Day 5	32 (16)	27 (14)	0.1% (–7.0 to 7.1)
Day 7	71 (36)	51 (26)	–6.0% (–14.8 to 2.7)
Day 11	115 (58)	97 (49)	–3.7% (–12.8 to 5.5)
Day 14	129 (64)	106 (54)	–6.3% (–15.4 to 2.8)
Time to modified recovery (median day of 50% cumulative incidence‡)	9	10	0.82 (0.64 to 1.04)
Modified recovery — no. of patients (%)			
Day 5	51 (26)	41 (21)	–2.3% (–10.5 to 5.9)
Day 7	84 (42)	69 (35)	–3.4% (–12.6 to 5.8)
Day 11	128 (64)	106 (54)	–5.7% (–14.6 to 3.2)
Day 14	140 (70)	116 (59)	–6.7% (–15.3 to 1.9)

* Differences are expressed as rate differences, except in the case of time to clinical improvement, time to recovery, and time to modified recovery, for which differences are expressed as hazard ratios; for these time-to-event end points, the hazard ratio and its 95% confidence interval were estimated from a cause-specific proportional-hazards model including treatment and baseline clinical status as covariates. For events at prespecified time points (e.g., days 5, 7, 11, and 14), the difference in the proportion of subjects with an event under evaluation between treatment groups and the 95% confidence interval were estimated from the Mantel–Haenszel proportions adjusted according to baseline clinical status.

† The P value was calculated from a Wilcoxon rank-sum test stratified by baseline clinical status.

‡ Clinical improvement was defined as an improvement of at least 2 points from baseline on the 7-point ordinal scale; recovery was defined as an improvement from a baseline score of 2 to 5 to a score of 6 or 7; and modified recovery was defined as an improvement from a baseline score of 2 to 4 to a score of 5 to 7 or from a score of 5 to a score of 6 or 7. Cumulative incidence functions were calculated for each treatment group for days to the event under evaluation (i.e., clinical improvement, recovery, or modified recovery), with death as the competing risk. Data for patients not achieving the event under evaluation at the last assessment were censored on the day of the last clinical assessment. Patients who died before achieving the event under evaluation were considered to have experienced a competing event.

結果

效果

接受Remdesivir **5天療程**的患者中有**65%**在第14天在7點序數上顯示至少改善了2分，而接受**10天療程**的患者中有**54%**（**表2**）。但在調整了基線臨床狀況的不平衡之後，接受瑞姆昔韋**10天療程**的患者在第14天的臨床狀況分佈與接受5天療程的患者相似。

對於其他功效終點，調整基線臨床狀況後，兩組的結局相似（**表2**）。

第5天組在第14天或之前出院的患者**中位住院時間**為7天，而10天組為8天。

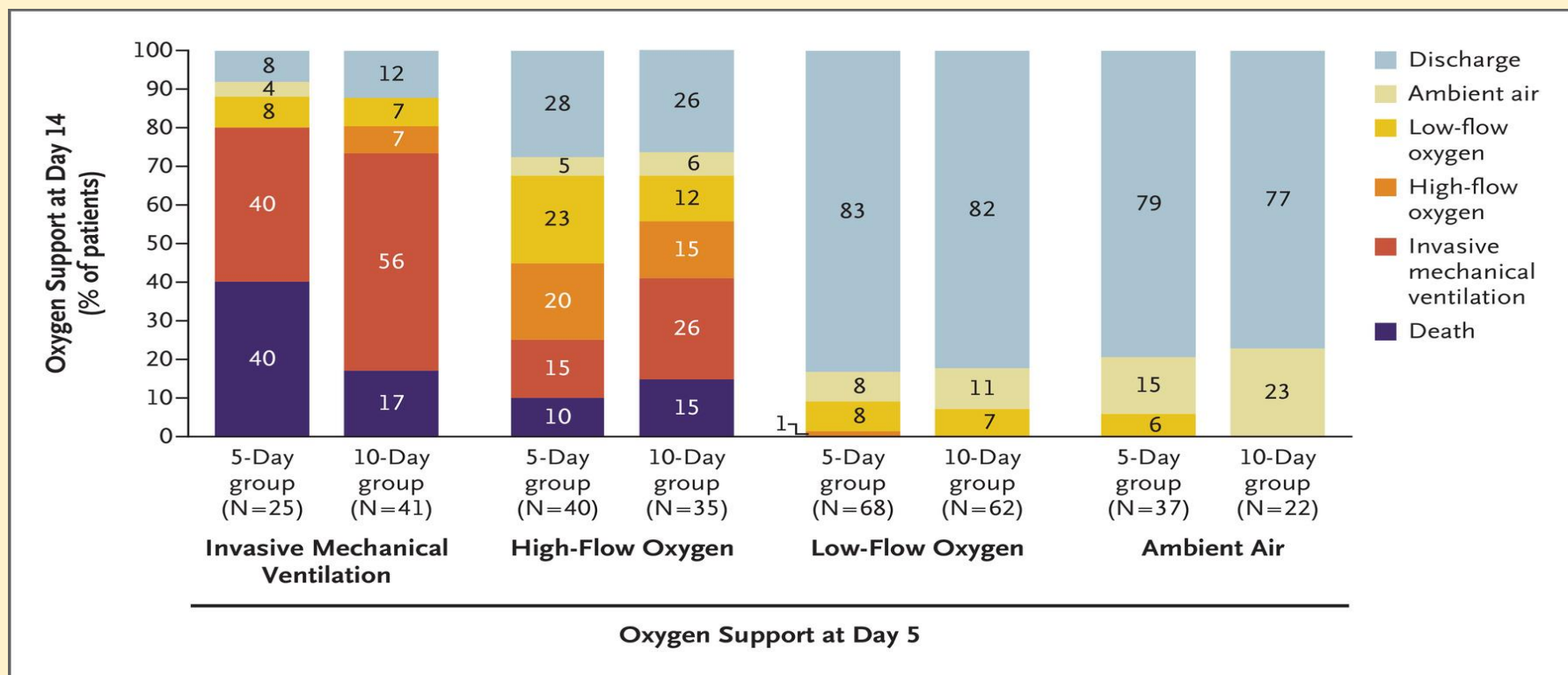
在5天組中，**出院的病人數量**要比10天組中的病人要多（60% vs 52%），而**死亡率**則要低得多（8% vs 11%）。

在接受第一劑Remdesivir前少於10天有症狀的患者中，**總出院率**高於在接受第一劑前10天或更長時間有症狀的患者中的出院率（62%）。

康復患者的比例（基線評分為2到5，然後評分提高到6或7）則顯示出相同的趨勢：5天組64% 10天組有54%。

5天組患者的**中位恢復時間**為10天，而10天組中的患者中位恢復時間為11天。

校正恢復的評估顯示出相似的趨勢，調整臨床狀況後治療組之間無顯著差異。



事後分析是否可能接受remdesivir 5天以上的治療而受益 (圖2)。注意到在第5天仍住院的所有患者中的氧氣支持狀態。然後根據第14天的治療方案對患者進行評估，以確定Remdesivir再治療5天的效果。在第5天接受呼吸器或ECMO的患者中，在5天組中有40% (25個中的10個) 在第14天時死亡，而在10天組中有17% (41個中的7個) 死亡 (圖2)。在接受高流量氧氣，接受低流量氧氣或呼吸環境空氣的患者中，使用Remdesivir治療超過5天似乎沒有改善預後。在多變量分析中，與縮短臨床治療時間相關的特徵是年齡小於65歲，黑白種族，低流量氧氣或環境空氣的氧氣需求量，不使用藥物以及在意大利境外求學者。

1. 兩組中發生不良事件的患者百分比相似：5天組為70%，10天組為74%。
2. 在5天組中，有21%的患者發生嚴重不良事件，在10天組中，有35%。
3. 在3級或以上的任何藥物不良反應事件的患者中，也類似結果：5天組為30%，10天組為43%。
4. 總體最常見的不良事件是噁心（5天組為10%，而10天組為9%），急性呼吸衰竭（6%對11%），ALT升高（6%對8%）和便秘（兩組均佔7%）。
5. 5天組因不良事件而中止治療的患者比例為4%，而10天組為10%。
6. 在對治療的前5天進行的分析中，儘管兩個治療組接受了相同的治療，但其不良事件發生率卻有所不同。
7. 在10天組中，最常見的嚴重不良事件是急性呼吸衰竭（9%，對比5%）和呼吸衰竭（5%，對比2%）。
8. 5天組中27%的患者和10天組中34%的患者發生3級或更高級別的實驗室異常。
9. 大多數異常是暫時性的。

Table 3. Summary of Adverse Events According to Remdesivir Treatment Group.*

Event or Abnormality	5-Day Group (N=200)	10-Day Group (N=197)
Any adverse event — no. of patients (%)	141 (70)	145 (74)
Nausea	20 (10)	17 (9)
Acute respiratory failure	12 (6)	21 (11)
Alanine aminotransferase increased	11 (6)	15 (8)
Constipation	13 (6)	13 (7)
Aspartate aminotransferase increased	10 (5)	13 (7)
Hypokalemia	10 (5)	12 (6)
Hypotension	9 (4)	12 (6)
Respiratory failure	7 (4)	14 (7)
Insomnia	10 (5)	11 (6)
Acute kidney injury	4 (2)	15 (8)
Adverse event leading to discontinuation of treatment — no. of patients (%)	9 (4)	20 (10)
Any serious adverse event	42 (21)	68 (35)
Acute respiratory failure	10 (5)	18 (9)
Respiratory failure	5 (2)	10 (5)
Septic shock	2 (1)	5 (3)
Acute respiratory distress syndrome	1 (<1)	5 (3)
Hypoxia	2 (1)	4 (2)
Respiratory distress	3 (2)	4 (2)
Dyspnea	4 (2)	1 (1)
Pneumothorax	2 (1)	3 (2)
Viral pneumonia	3 (2)	2 (1)
Aminotransferase levels increased	3 (2)	2 (1)
Any grade ≥3 laboratory abnormality — no. of patients/total no. (%)	53/195 (27)	64/191 (34)
Selected grade ≥3 laboratory abnormalities — no. of patients/total no. (%)		
Creatinine clearance decreased		
Grade 3	13/193 (7)	13/188 (7)
Grade 4	5/193 (3)	23/198 (12)
ALT elevation		
Grade 3	8/194 (4)	11/191 (6)
Grade 4	4/194 (2)	5/191 (3)
AST elevation		
Grade 3	11/194 (6)	7/190 (4)
Grade 4	3/194 (2)	4/190 (2)
Bilirubin increased		
Grade 3	1/193 (1)	3/190 (2)
Grade 4	0	1/190 (1)

* Adverse events listed are those that occurred in at least 5% of patients in either treatment group, and serious adverse events listed are those that occurred in 5 or more patients.

Jason D. Goldman and Others

May 27, 2020

DOI: 10.1056/NEJMoa2015301

Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19

討論

1.在這項開放性，隨機，多中心，phase 3試驗中，由於SARS-CoV-2感染而導致嚴重Covid-19肺炎的患者中，我們發現Remdesivir 5天和10天療程的患者在療效上沒有顯著差異。調整疾病嚴重程度的基線後，通過下列多個終點衡量的結果相似：第14天的臨床狀態，達到臨床改善的時間，恢復以及任何原因導致的死亡。但是，因為在我們的試驗中很少有患者在開始接受Remdesivir治療之前接受過呼吸器通氣治療，因此這些結果不能外推至危重患者。

2.用Remdesivir治療5天的患者比治療10天的患者出現明顯改善的趨勢可能是由多種原因引起的。為期10天的研究組包括最嚴重疾病類別中的患者比例顯著較高，以及較高比例的男性（分別為68%和60%），儘管收案標準排除了接受有呼吸器通氣的患者，但13名入選該研究的患者在開始接受Remdesivir治療之前已插管，或被分類為入選時出現方案偏差。在這13名患者中，有9名被分配到10天組，只有4名被分配到5天組。

我們注意到，在試驗的第5天（兩組均接受了相同的治療量），5天組的轉歸改善趨勢已經很明顯。兩組之間的差異不是由於治療時間長短，而是由於兩組之間基線特徵的不平衡。

Jason D. Goldman and Others

May 27, 2020

DOI: 10.1056/NEJMoa2015301

Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19

討論

1.因為我們的試驗缺乏安慰劑對照組，所以它不是對Remdesivir療效的測試。

Remdesivir在重度Covid-19患者中的兩項臨床試驗結果。

Wang在中國湖北的10家醫院進行了一項隨機，雙盲，安慰劑對照試驗。但由於中國Covid-19發病率開始下降，該研究的人組人數僅為計劃中的一半。結果該試驗顯示Remdesivir和安慰劑組之間無統計學差異。

美國國家過敏和傳染病研究所正在進行的一項隨機臨床試驗的初步結果顯示，Remdesivir治療10天主要終點，恢復時間方面，統計學上優於安慰劑。

2.在健康志願者中的第一階段研究中觀察到了Remdesivir治療後肝酶的短暫升高，臨床前研究表明，與人相比，腎毒性的暴露程度更高。在我們的試驗中，由於氨基轉移酶升高，在5天和10天組中分別有2.5%和3.6%的患者中止了治療。但目前已發現Covid-19本身與肝損傷有關。與5天組相比，10天組患者的肌酐水平升高更多，肌酐清除率下降更多。鑑於Covid-19與腎損傷有關，需要進一步的研究來描述藥物毒性或病毒對這些發現的影響。重症患者應密切監測肝腎檢查。

Jason D. Goldman and Others
May 27, 2020
DOI: 10.1056/NEJMoa2015301

Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19

討論

1. 這些結果受到缺乏隨機安慰劑對照組和open label的限制。我們將此設計為開放標籤試驗的原因有兩個：將匹配的安慰劑小瓶的可用供應分配給其他正在進行的隨機，對照臨床試驗，更重要的是，考慮到大流行期間醫療資源的緊繃，無論患者是否已完成Remdesivir的全部指定療程，似乎都應允許患者在醫學上得到指示後儘快出院。結果，在10天治療組中只有44%的患者完成了整個療程。未出院的患者大概是病情較重的患者，這可能是造成兩組不良事件發生率不同的原因。另一個重要限制是，由於在全球各地進行檢測的差異，我們在治療期間和治療後均未獲得SARS-CoV-2病毒載量viral load的結果。

2. 對於因SARS-CoV-2而在基線時不需要呼吸器通氣的嚴重Covid-19嚴重患者，在5天療程和10天療程的靜脈內Remdesivir治療之間，療效沒有顯著差異。進行機械通氣的患者可受益於Remdesivir治療10天；需要對該組和其他高危組（例如免疫功能低下的人）進行進一步評估，以確定最短的有效治療時間。