

Folia Pharmacotherapeutica januari 2021

Goed om te weten

COVID-19: de Solidarity-studie over remdesivir, hydroxychloroquine, lopinavir en interferon beta-1a

Op 2 december verschenen online in de *New England Journal of Medicine*¹ de interim-resultaten van de Solidarity-studie. Het gaat om een **internationale, gerandomiseerde, niet-geblindeerde studie** bij 11.300 **gehospitaliseerde COVID-19-patiënten**, gecoördineerd door de Wereldgezondheidsorganisatie (WGO), met patiënten uit zowel hoge-inkomenslanden als lage-inkomenslanden. Het doel van de studie is om op een vrij eenvoudige en snelle manier te onderzoeken of, ten opzichte van standaardzorg, een aantal geselecteerde geneesmiddelen een gunstig effect hebben op **belangrijke klinische eindpunten**: de in-hospitaalmortaliteit (primair eindpunt) en de nood voor kunstmatige beademing en de tijd tot ontslag uit het ziekenhuis (secundaire eindpunten). Op 2 december verschenen de interimresultaten voor de 4 geneesmiddelen die oorspronkelijk werden geselecteerd voor de Solidarity-studie: **remdesivir, hydroxychloroquine, lopinavir (steeds in associatie met ritonavir) en interferon beta-1a**.

[Noot. De Solidarity-studie loopt nog verder (zie website WGO). Voor HCQ en lopinavir zijn de studie-armen definitief stopgezet.

Op dit ogenblik wordt nagekeken of in de Solidarity-studie nieuwe studie-armen zullen worden gestart (nieuwere antivirale middelen, immunomodulators, anti-SARS COV-2 monoklonale antilichamen).]

De resultaten van de Solidarity-studie

- Geen van de 4 geneesmiddelen beïnvloedde de **in-hospitaalmortaliteit**.



Details over de resultaten voor het primair eindpunt: de "in-hospitaalmortaliteit":

- remdesivir (301 doden/2.743 patiënten) versus standaardzorg (303 doden/2.708): rate ratio van 0,95 (95%-BI van 0,81 tot 1,11);
- hydroxychloroquine (104 doden/947) versus standaardzorg (84 doden/906): rate ratio van 1,19 (95%-BI van 0,89 tot 1,59);
- lopinavir (148 doden/1.399) versus standaardzorg (146 doden/1.372): rate ratio van 1,00 (95%-BI van 0,79 tot 1,25);
- interferon (243 doden/2.050) versus standaardzorg (216 doden/2.050): rate ratio van 1,16 (95%-BI van 0,96 tot 1,39).
- Voor een definitie van "rate ratio", zie Minerva woordenlijst

- Er was evenmin een effect van de 4 geneesmiddelen op **de nood aan kunstmatige beademing of op de tijd tot ontslag uit het ziekenhuis**.
- Noch voor het primair eindpunt, noch voor de secundaire eindpunten werden de resultaten beïnvloed door vooraf **gespecificeerde sub-analyses** in functie van leeftijd (< 50 jaar, 50-69 jaar en > 70 jaar), of in functie van het al dan niet krijgen van kunstmatige beademing bij de start van de studie.
- Het aantal patiënten die **corticosteroïden** kregen, verschilde niet tussen deze die het studiegeneesmiddel kregen en deze die de standaardzorg kregen. De resultaten werden niet beïnvloed door subanalyse in functie van het al dan niet krijgen van corticosteroïden.
- Er zijn enkele aspecten aan de Solidarity-studie die de bewijskracht van de studie verminderen. Er is geen blinding en geen "placebo-groep", enkel een controlegroep die de "standaardzorg" kreeg. Daarover merken de auteurs van het bijbehorend editoriaal² op dat er in de verschillende deelnemende landen en centra heterogeniteit is in de toegepaste "standaardzorg" en in de mate van de ziektelast van de patiënten bij opname in het ziekenhuis. Ook is de informatie over andere, concomitant toegepaste behandelingen (zowel in de behandelde groep als de controlegroep) beperkt. Ook is er in de publicatie geen melding of rapportering van eventueel gemelde ongewenste effecten.

De onderzoekers voerden ook een meta-analyse uit

De onderzoekers van de Solidarity-studie voerden voor remdesivir, hydroxychloroquine en lopinavir een **meta-analyse uit van de gerandomiseerde studies** die het effect op de mortaliteit (al dan niet als primair eindpunt) vergeleken met controle (standaardzorg of placebo). De meta-analyses tonen voor geen van deze 3 geneesmiddelen een effect op de mortaliteit.



Details over de resultaten van de meta-analyse voor de **mortaliteit**:

- voor remdesivir (Solidarity-studie, ACTT-1studie³ en 2 kleinschalige studies): remdesivir versus controle: rate ratio van 0,91 (95%-BI van 0,79 tot 1,05);
- voor hydroxychloroquine (Solidarity-studie, Recovery-studie [zie Folia november 2020] en 15 kleinschalige studies): hydroxychloroquine versus controle: rate ratio van 1,09 (95%-BI van 0,98 tot 1,21);
- voor lopinavir (Solidarity-studie, Recovery-studie⁴ en 1 kleinschalige studie): lopinavir versus controle: rate ratio van 1,01 (95%-BI van 0,91 tot 1,13);

Wat betekenen de Solidarity-studie en de meta-analyses?

- De weinig belovende resultaten van de Solidarity-studie en van de meta-analyses ondergraven volgens **de onderzoekers** de hoop – die gebaseerd was op eerdere, niet-gerandomiseerde of kleine studies – dat remdesivir, HCQ, lopinavir en interferon beta-1a de in-hospitaalmortaliteit, de nood aan kunstmatige beademing of de hospitalisatieduur bij gehospitaliseerde COVID-19 patiënten substantieel beïnvloeden. Toch wordt zeker voor remdesivir opgeroepen tot verder onderzoek om de beperkte plaats van die middelen af te lijnen, maar het zijn vooral betere behandelingen die volgens de onderzoekers nodig zijn.
- Volgens de **auteurs van het erbij behorende editoriaal**² tonen de Solidarity-studie en de andere studies duidelijk dat deze 4 geneesmiddelen, zoals op dit ogenblik toegepast, niet meer moeten beschouwd worden als bruikbare behandelingsopties bij COVID-19. In verband met remdesivir wordt in het editoriaal verwezen naar de bevinding in de ACTT-1-studie² dat remdesivir mogelijk de tijd tot herstel verkort ten opzichte van placebo. Deze resultaten verdienen volgens de auteurs verder onderzoek, waarbij nog meerdere vragen moeten worden beantwoord (moet remdesivir voorbehouden worden voor patiënten met bepaalde risicofactoren?, wanneer wordt remdesivir best gestart?, moet het gecombineerd worden met andere geneesmiddelen?..).
- Zoals besproken in ons Goed om te weten-bericht van 03/12/20, beveelt de **WGO** aan om **remdesivir** niet te gebruiken bij patiënten met COVID-19, ongeacht de ernst van de ziekte (*conditional* aanbeveling, gebaseerd op *low certainty evidence*). Op basis van deze WGO-aanbeveling heeft het **Europese geneesmiddelenagentschap EMA** op 20 november beslist⁵ om de gegevens uit de Solidarity-studie te evalueren, en om na te gaan of wijzigingen moeten worden aangebracht aan de *conditional marketing authorisation* die op basis van de resultaten van de ACTT-1-studie in juli 2020 werd toegekend aan remdesivir (Veklury®).
- De **WGO** doet een continue **systematische review en netwerk meta-analyse van verschillende geneesmiddelen bij COVID-19**. In haar laatste update (geïncorporeerd in de WGO-aanbeveling over remdesivir, en aangeboden ter publicatie in BMJ) besluit de WGO dat het op dit ogenblik enkel voor corticosteroïden waarschijnlijk is dat zij het risico van overlijden en de nood voor kunstmatige beademing verminderen, en dit bij patiënten met ernstige COVID-19. Op basis van deze evidentie beveelt de WGO aan om **corticosteroïden** te gebruiken bij patiënten met ernstige COVID-19 (sterke aanbeveling), en beveelt ze aan om deze niet te gebruiken bij patiënten met niet-ernstige COVID-19 (zwakke aanbeveling) [zie ook Brit Med J⁶ en ons Goed om te weten-bericht in Folia november 2020]. Daarnaast hebben twee Amerikaanse organisaties eveneens recent hun aanbevelingen over behandeling van COVID-19 patiënten geüpdatet: **de Infectious Disease Society of America (IDSA)** en de **NIH**. Ook deze twee organisaties geven een sterke aanbeveling voor gebruik van corticosteroïden bij de ernstig zieke gehospitaliseerde COVID-19 patiënten. In tegenstelling tot de WGO, geven deze twee instanties wel een beperkte plaats aan remdesivir bij bepaalde gehospitaliseerde COVID-19 patiënten.

Nota: voor al onze artikels in verband met geneesmiddelen bij COVID-19: zie onze website “COVID-19 update”

Specifieke bronnen

1. WHO Solidarity Trial Consortium. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 – Interim WHO Solidarity Trial Results. Online op 02/12/20. Doi: [10.1056/NEJMoa2023184](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2023184) Voor de Supplementary Appendix, klik [hier](#)
2. Harrington DP, Baden LR en Hogan JW. A Large, Simple Trial Leading to Complex Questions. Editorial. Online op 02/12/20. Doi: [10.1056/NEJMe2034294](https://doi.org/10.1056/NEJMe2034294)
3. Beigel JH, Tomashek KM et al. (for the ACTT-1 Study Group Members) Remdesivir for the Treatment of Covid-19 – Final Report. N Engl J Med 2020;383:1813-26. DOI: [10.1056/NEJMoa2007764](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007764), met editoriaal (DOI: [10.1056/NEJMe2018715](https://doi.org/10.1056/NEJMe2018715))
4. The RECOVERY Collaborative Group. Lopinavir–ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. The Lancet 2020;396:1345-52 (Doi: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)32013-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)32013-4/fulltext))
5. Update on remdesivir - EMA will evaluate new data from Solidarity trial. Website EMA, bericht van 20/11/20
6. Rchweg B, Agoritsas et al. Rapid Recommendations. A living WHO guideline on drugs for covid-19. BMJ 2020;370:m3379 (Doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m3379>)

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.