



جمهوری اسلامی ایران
وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی



دانشگاه علوم پزشکی تهران

ایمنی و اثربخشی داروی رمدسیویر (Remdesivir) در

درمان کووید-۱۹

مرور سریع شواهد موجود



مؤسسه ملی تحقیقات سلامت جمهوری اسلامی ایران
گروه اقتصاد سلامت

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

چکیده

صورت گرفت. علاوه بر این، فهرست منابع مطالعات مرتبط، مرور شده و در مواردی که مقاله مرتبط جدیدی یافت شد، به فهرست مطالعات اضافه گردید. معیارهای ورود برای مقالات در این پژوهش عبارت بودند از بررسی ایمنی و اثربخشی داروی رمدسیویر در جمعیت بیماران دچار کووید-۱۹. مطالعات به زبان فارسی یا انگلیسی بوده و از لحاظ معیار برای نوع مطالعات نیز کلیه انواع مطالعات وارد این پژوهش گردیدند. جستجوی پایگاه‌های مذکور در تاریخ ۲ اردیبهشت ۱۳۹۹ برابر با ۲۱ آوریل ۲۰۲۰ انجام پذیرفت.

به منظور شناسایی کارآزمایی‌های بالینی در حال انجام در ایران و برخی از کشورها، فهرستی از سامانه‌های ثبت کارآزمایی بالینی نیز مورد جستجو قرار گرفتند.

نتایج: پس از انطباق معیارهای ورود و خروج بر نتایج جستجو، یک مطالعه کوهورت یافت شد که اثربخشی رمدسیویر در تجویز به صورت دلسوزانه (Compassion-ate use) را مثبت اعلام کرده بود. در این مطالعه آمده است که به علت محدودیت‌های طراحی مطالعه، نتایج به دست آمده در مورد اثربخشی رمدسیویر قابل اطمینان نبوده و تنها از طریق انجام کارآزمایی‌های بالینی تصادفی سازی شده می‌توان به اطمینان کافی رسید.

از دیگر موارد یافت شده، دو گزارش موردی از بیمارانی بود

مقدمه: داروی رمدسیویر (Remdesivir)، داروی ضد ویروس ساخت شرکت دارویی گیلیاد است که در محیط آزمایشگاهی نتایج مثبتی در مهار عفونت کرونا ویروس‌ها نشان داده است. به همین جهت، این دارو به عنوان یک گزینه احتمالی مؤثر در درمان کووید-۱۹ مطرح شده و با وجود اینکه تاکنون تأییدیه‌ای از مراجع دارویی هیچ کشوری دریافت نکرده و فازهای یک و دو آزمون‌های بالینی را طی نکرده است، به صورت آزمایشی برای بیماران مبتلا به کووید-۱۹ تجویز می‌شود. محققان در بیش از بیست کشور در حال رصد کردن نتایج مربوط به استفاده از این دارو در محیط بالینی هستند تا در صورت یافتن پاسخدهی مثبت، داروی رمدسیویر را در جمعیت‌های بزرگتری از بیماران تجویز نمایند.

روش پژوهش: این گزارش از نوع مطالعات ارزیابی فناوری سلامت مرور سریع (rapid review) بوده که از طریق جستجو پایگاه‌های داده‌ای پزشکی به جمع‌آوری مقالات مرتبط پرداخته و از طریق تحلیل آنها، سعی در ایجاد یک راهنمای سیاستگذاری در خصوص داروی رمدسیویر دارد. جستجو در پایگاه داده‌ای MEDLINE و Cochrane Library با استفاده از کلید واژه‌های نام دارو و نام بیماری انجام شد. عناوین و خلاصه مقالات بررسی شده و بر اساس معیارهای ورود و خروج، انتخاب مطالعات

داد که بروز عوارض جانبی در گروه دریافت کننده دارو بالاتر از گروه کنترل بوده است. ۱۲ درصد از بیماران در گروه رمدسیویر به علت بروز عوارض جانبی جدی مجبور به قطع دارو شدند در صورتی که در گروه کنترل این رخداد در ۵ درصد از بیماران رخ داد.

با وجود انتشار نتایج کارآزمایی مذکور و ابهام در نتایج سایر کارآزمایی های بالینی، سازمان مواد غذایی و دارویی ایالات متحده آمریکا (FDA) در تاریخ اول ماه می ۲۰۲۰، نامه ای را منتشر کرد که طی آن به شرکت گیلیاد اختیار داده شد تا داروی خود را تحت مجوز استفاده در شرایط اضطراری (EUA) توزیع نماید. بر اساس این مجوز، داروی رمدسیویر تنها در بیماران مبتلا به نوع شدید کووید-۱۹ (با علامت $SpO_2 \leq 94\%$ و نیازمند به اکسیژن مکمل یا حمایت تنفسی مکانیکی) به صورت بستری و زیر نظر متخصصان و تحت شرایط سخت گیرانه EUA قابل تجویز است.

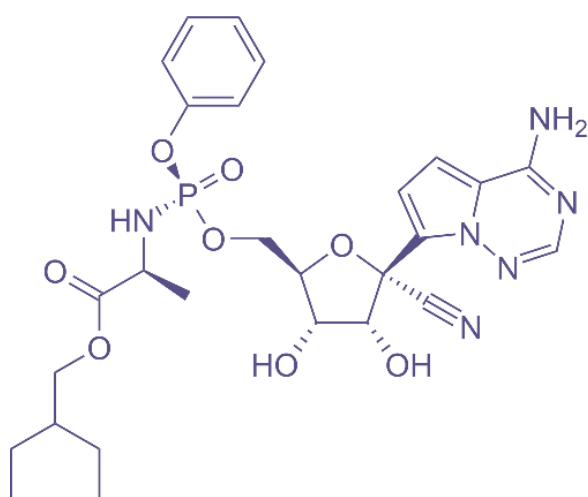
نتیجه گیری: با توجه به نتایج بدست آمده از این مطالعه مشخص گردید که شواهد برای تصمیم گیری قاطع در مورد ایمنی و اثربخشی داروی رمدسیویر در درمان کووید-۱۹ بسیار محدود می باشد و تنها در صورتی که کارآزمایی های بالینی که به صورت گسترده در کشورهای متعدد شروع شده اند، به نتیجه برسند، می توان برای تأیید یا رد تجویز این دارو تصمیم گیری کرد. با توجه به ابهام موجود در زمینه اثربخشی رمدسیویر، تجویز آن تاکنون در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ تنها در کارآزمایی های بالینی، تجویز دلسوزانه (compassionate use) (یا تجویز در شرایط اورژانسی (emergency use) بوده است.

که این دارو را دریافت کرده اند. یک نامه به سردبیر که رمدسیویر را گزینه احتمالی مناسبی برای درمان کووید-۱۹ معرفی می کند نیز در میان یافته ها وجود دارد.

عمده مطالعات بدست آمده مطالعات مروری بودند (۲۵ مورد) که اکثر گزارشی از روند درمان بیماری کووید-۱۹ ارائه داده و بخشی را به جایگاه رمدسیویر در درمان این بیماری اختصاص داده بودند. هیچ کدام از این مطالعات از نوع مرور نظام مند نبودند. همچنین در جستجوی سامانه های ثبت کارآزمایی های بالینی، ۱۵ کارآزمایی با طراحی های فاز دو و سه بالینی و همچنین مشاهده ای گذشته نگر یافت شدند که ایمنی و اثربخشی رمدسیویر را مورد ارزیابی قرار می دهند. از ۱۵ کارآزمایی مذکور، ۱۳ مطالعه در مراحل اولیه و بیمارگیری بوده، یک مطالعه پیش از موعد مختومه اعلام شده و مطالعه دیگر تعلیق شده است. نتایج کارآزمایی مختومه شده پس از آنکه اعتبار آن از طریق مرور همتایان سنجدیده شد در مجله لنست منتشر گردید. در این مطالعه که اولین کارآزمایی بالینی تصادفی سازی شده و کنترل شده با دارونما است، ۲۳۷ بیمار بین دو گروه دارونما و رمدسیویر تقسیم شدند. نتایج بدست آمده در روز ۲۸ از شروع کارآزمایی نشان می دهد که اگرچه سرعت بهبودی در گروه رمدسیویر از نظر عددی بهتر از گروه دارونما بوده است، اما این تفاوت از نظر آماری معنادار نبوده و مطالعات بر روی تعداد بالاتری از بیماران لازم است که معناداری این تفاوت را اثبات کند. از طرف دیگر این دارو تأثیری در کاهش بار ویروسی در نمونه های برداشت شده از مجاری تنفسی فوقانی نشان نداده است. این مطالعه همچنین نشان

معرفی دارو

و همچنین سایر کروناویروس‌ها شد (۴). آزمایشات بر نمونه‌های حیوانی نیز اثربخشی رمدسیویر بر ویروس MERS را تایید می‌کند (۵). ایمنی و اثربخشی این دارو بر بیماران مبتلا به SARS و MERS تاکنون در هیچ کارآزمایی بالینی مورد ارزیابی قرار نگرفته است (۶).



در کارآزمایی بالینی که در سال ۲۰۱۸ بر روی بیماران مبتلا به ابولا انجام شد (مطالعه PALM)، رمدسیویر در مقایسه با ترکیبات دارویی دیگر شامل آنتی‌بادی‌های مونوکلونال مورد ارزیابی قرار گرفت. در این کارآزمایی بیشترین مرگ و میر در گروه رمدسیویر مشاهده شد (بالاتر از گروه کنترل) و به همین دلیل این دارو در میانه راه از مطالعه خارج گردید (۷).

رمدسیویر داروی ضد ویروس ساخت شرکت دارویی گیلید^۱ است که از سال ۲۰۰۹ تحقیق بر روی این دارو با کد دارویی GS-5734 را آغاز کرد. تحقیقات این شرکت بر روی داروهای ضد ویروس، منجر به ایجاد آرشیو بزرگی از ترکیبات دارویی شده که در زمان بروز بیماری‌های نوظهور امکان آزمودن این ترکیبات بر ویروس‌های جدید را فراهم می‌سازد. رمدسیویر یکی از ترکیبات دارویی مذکور است که در سال ۲۰۱۴ و با انتشار ویروس ابولا^۲ در غرب آفریقا، اثرات ضد ویروسی آن در محیط آزمایشگاه و نمونه‌های حیوانی مورد ارزیابی قرار گرفت (۱) نتایج این آزمایشات مثبت بود و نشان داد که می‌توان داروی رمدسیویر را جهت بررسی ایمنی و اثربخشی در انسان‌ها در مقیاس بالاتری تولید کرد (۲).

این دارو یک آنالوگ نوکلئوتیدی است که در زمان تکثیر ویروس‌های RNA دار مانند کروناویروس‌ها در ساختار ژنتیکی ویروس وارد شده و تکثیر آن را متوقف می‌کند (۳). در سال ۲۰۱۷، اثرات ضد ویروسی GS-5734 بر ویروس‌های SARS^۳ و MERS^۴ در محیط آزمایشگاهی ارزیابی شد و نتایج مثبتی به دست آمد که باعث ایجاد امید به اثربخشی رمدسیویر در بیماران مبتلا به این دو بیماری

1. Gilead Sciences

2. Ebola

3. Severe acute respiratory syndrome

4. Middle East Respiratory Syndrome

حاضر، به کارآزمایی‌های بالینی که بر روی رمدسیویر در درمان کووید-۱۹ انجام شده، پرداخته شده است.

جستجوی شواهد موجود:

این گزارش از نوع مطالعات ارزیابی فناوری سلامت مرور سریع (rapid review) بوده که از طریق جستجو پایگاه‌های داده‌ای پزشکی به جمع‌آوری مقالات مرتبط پرداخت و از طریق تحلیل آنها، سعی در ایجاد یک راهنمای سیاست‌گذاری در خصوص داروی رمدسیویر داشت.

جستجو در پایگاه داده‌های MEDLINE و Cochrane Library با استفاده از کلیدواژه‌های نام دارو و مشتقات آن شامل GS-5734 و همچنین نام بیماری انجام شد. عناوین و خلاصه مقالات بررسی شد و بر اساس معیارهای ورود و خروج، انتخاب مطالعات صورت گرفت. علاوه بر این، فهرست منابع مطالعات مرتبط مرور شده و در مواردی که مقاله مرتبط جدیدی یافت شد، به فهرست مطالعات اضافه گردید. معیارهای ورود برای مقالات در این پژوهش عبارت بودند از بررسی ایمنی و اثربخشی داروی رمدسیویر در جمعیت بیماران دچار کووید-۱۹، مطالعات به زبان فارسی یا انگلیسی بوده و از لحاظ معیار برای نوع مطالعات نیز کلیه انواع مطالعات وارد این پژوهش گردیدند. جستجوی پایگاه‌های مذکور در تاریخ ۲ اردیبهشت ۱۳۹۹ برابر با ۲۱ آوریل ۲۰۲۰ انجام پذیرفت. به منظور شناسایی کارآزمایی‌های بالینی در حال انجام در ایران و برخی از کشورها، فهرستی از سامانه‌های ثبت کارآزمایی بالینی (جدول ۱) نیز مورد جستجو قرار گرفت.

با ظهور ویروس SARS-CoV-2، امید به اثربخشی داروی رمدسیویر مجدداً بالا گرفت. برخی مطالعات مانند مطالعه Wang و همکارانش نشان داد که این دارو در محیط آزمایشگاهی، اثربخشی قابل توجهی بر کنترل عفونت ویروسی در سلول‌های کشت شده دارد (۸). در ژانویه ۲۰۲۰، در نبود داروی تأیید شده برای درمان بیماران مبتلا به کووید-۱۹، داروی رمدسیویر بدون داشتن تأییدیه و به صورت ترحم‌آمیز (Compassionate use) در اختیار بیماران قرار گرفت. در ارزیابی نتایج این تجویز مشخص گردید که علایم بهبودی در ۳۶ نفر از ۵۳ بیماری (۶۸٪) که دارو را دریافت کرده بودند مشاهده شد. این نتایج گرچه امیدوارکننده بود اما به علت محدودیت‌های مطالعه که عبارتند از نبود گروه کنترل، مدت زمان کوتاه پیگیری مطالعه، و تعداد کم بیماران، امکان نتیجه‌گیری کلی در مورد ایمنی و اثربخشی این دارو فراهم نشده و همچنان نیاز به کارآزمایی‌های بالینی تصادفی‌سازی شده می‌باشد (۹). بر همین اساس از ابتدای ماه فوریه ۲۰۲۰، کارآزمایی‌های بالینی در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ خفیف، ملایم و شدید شروع شدند. سازمان جهانی بهداشت جهت هر چه زودتر یافتن درمان برای کووید-۱۹، کارآزمایی بزرگی به نام Solidarity را به صورت همزمان در چندین کشور راه‌اندازی کرده است که در آن چهار دارو (شامل Remdesivir، Lopinavir/Ritonavir، Interferon beta-1a و Hydroxychloroquine/Chloroquine) را در بیماران مبتلا به ویروس SARS-CoV-2 بررسی می‌کند (۱۰). در گزارش

جدول ۱. سامانه های ثبت کارآزمایی های بالینی

آدرس	سامانه های ثبت کارآزمایی های بالینی
https://www.anzctr.org.au/	Australian New Zealand Clinical Trials Registry
http://www.ensaiosclinicos.gov.br/	Brazilian Clinical Trials Registry
http://www.chictr.org.cn/index.aspx	Chinese Clinical Trial Registry
http://cris.nih.go.kr/cris/en/use_guide/cris_introduce.jsp	Clinical Research Information Service, Republic of Korea
http://ctri.nic.in/Clinicaltrials/login.php	Clinical Trials Registry – India
http://registroclinico.sld.cu/en/home	Cuban Public Registry of Clinical Trials
https://www.clinicaltrialsregister.eu/	EU Clinical Trials Register
https://www.drks.de/drks_web/	German Clinical Trials Register
https://www.irct.ir/	Iranian Registry of Clinical Trials
http://www.isrctn.com/	ISRCTN registry, a primary clinical trial registry recognised by WHO and ICMJE
https://rctportal.niph.go.jp/en/	Japan Primary Registries Network
http://lbctr.emro.who.int/	Lebanese Clinical Trials Registry
http://www.clinicaltrials.in.th/	Thai Clinical Trials Registry
https://www.trialregister.nl/	The Netherlands National Trial Register
https://pactr.samrc.ac.za/Search.aspx	Pan African Clinical Trial Registry
https://ensayosclinicos-repec.ins.gob.pe/en/	Peruvian Clinical Trial Registry
https://www.clinicaltrials.gov/	ClinicalTrials.gov
https://www.umin.ac.jp/ctr/index/htm/	UMIN Clinical Trials Registry

نتایج جستجو

دو تا از آنها به ارزیابی ایمنی و اثربخشی رمدسیویر بر کووید-۱۹ خفیف، متوسط و شدید در مقایسه با دارونما می پرداختند و مطالعه سوم رمدسیویر را با درمان روتین مقایسه کرده بود. یک مطالعه کوهورت یافت شد که توصیفی از اثربخشی رمدسیویر در تجویز به صورت compassionate use را ارائه کرده است. دو گزارش موردی از بیمارانی که این دارو را دریافت کرده اند و در آخر یک نامه به سردبیر که رمدسیویر را گزینه احتمالی مناسبی برای درمان کووید-۱۹ معرفی می کند (جدول ۲).

جستجو در پایگاه های داده ای MEDLINE و Cochrane Library، مجموعاً ۹۰ عنوان را بازیابی کرد. با حذف عناوین تکراری و در نظر گرفتن معیار ورود، ۳۲ مستند وارد مطالعه شدند که همگی در سال ۲۰۲۰ منتشر شده بودند. از این تعداد، ۲۵ مورد از آنها مطالعات مروری بوده که عمدتاً گزارشی از روند درمان بیماری کووید-۱۹ ارائه داده و بخشی را به جایگاه رمدسیویر در درمان این بیماری اختصاص داده بودند (هیچ کدام مرور نظام مند نبودند). از هفت مطالعه باقی مانده، سه مطالعه کارآزمایی بالینی به دست آمد که



جدول ۲. فهرست مطالعات واردشده

ردیف	عنوان مطالعه	نوع مطالعه	منبع
۱	A Phase 3 Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Remdesivir in Hospitalized Adult Patients With Mild and Moderate 2019-nCoV Respiratory Disease	کارآزمایی بالینی تصادفی و کنترل شده با دارونما	(۱۱)
۲	A Phase 3 Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Remdesivir in Hospitalized Adult Patients With Severe 2019-nCoV Respiratory Disease	کارآزمایی بالینی تصادفی و کنترل شده با دارونما	(۱۲)
۳	A Phase 3 Randomized Study to Evaluate the Safety and Antiviral Activity of Remdesivir (GS-5734™) in Participants With Moderate COVID-19 Compared to Standard of Care Treatment	کارآزمایی بالینی تصادفی و کنترل شده با درمان روتین	(۱۳)
۴	Delayed Initiation of Remdesivir in a COVID-19 Positive Patient	گزارش موردی	(۱۴)
۵	First case of 2019 novel coronavirus in the United States	گزارش موردی	(۱۵)
۶	Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19	کوهورت	(۹)
۷	Remdesivir as a possible therapeutic option for the COVID-19	نامه به سردبیر	(۱۶)
۸	Arguments in favour of Remdesivir for treating SARS-CoV-2 infections	مروری	(۱۷)
۹	Current knowledge about the antivirals Remdesivir (GS-5734) and GS-441524 as therapeutic options for coronaviruses	مروری	(۱۸)
۱۰	Remdesivir for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 causing COVID-19: An evaluation of the evidence	مروری	(۱۹)
۱۱	COVID-19: An Update on the Epidemiological, Clinical, Preventive and Therapeutic Evidence and Guidelines of Integrative Chinese-Western Medicine for the Management of 2019 Novel Coronavirus Disease	مروری	(۲۰)
۱۲	SARS-CoV-2: Recent Reports on Antiviral Therapies Based on Lopinavir/Ritonavir, Darunavir/Umifenovir, Hydroxychloroquine, Remdesivir, Favipiravir and Other Drugs for the Treatment of the New Coronavirus	مروری	(۲۱)
۱۳	Cardiovascular Considerations in Treating Patients with Coronavirus (COVID-19)	مروری	(۲۲)
۱۴	Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic	مروری	(۲۳)
۱۵	Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19)	مروری	(۲۴)
۱۶	Pharmacological Therapeutics Targeting RNA-Dependent RNA Polymerase, Proteinase and Spike Protein: From Mechanistic Studies to Clinical Trials for COVID-19	مروری	(۲۵)

ردیف	عنوان مطالعه	نوع مطالعه	منبع
۱۷	Treatment options for COVID-19: The reality and challenges	مروری	(۲۶)
۱۸	A Comprehensive Literature Review on the Clinical Presentation, and Management of the Pandemic Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)	مروری	(۲۷)
۱۹	Potential therapeutic agents against COVID-19: What we know so far	مروری	(۲۸)
۲۰	Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV)	مروری	(۲۹)
۲۱	Compounds with therapeutic potential against novel respiratory 2019 coronavirus	مروری	(۳۰)
۲۲	Coronavirus Disease 2019 Treatment: A Review of Early and Emerging Options	مروری	(۳۱)
۲۳	Rheumatologists' perspective on coronavirus disease 19 (COVID-19) and potential therapeutic targets	مروری	(۳۲)
۲۴	Clinical trials on drug repositioning for COVID-19 treatment	مروری	(۳۳)
۲۵	COVID-2019: update on epidemiology, disease spread and management	مروری	(۳۴)
۲۶	Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review	مروری	(۳۵)
۲۷	Antiviral treatment of COVID-19	مروری	(۳۶)
۲۸	COVID-19: A Brief Overview of the Discovery Clinical Trial	مروری	(۶)
۲۹	Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods	مروری	(۳۷)
۳۰	Insight into 2019 novel coronavirus - an updated interim review and lessons from SARS-CoV and MERS-CoV	مروری	(۳۸)
۳۱	The epidemiology, diagnosis and treatment of COVID-19	مروری	(۳۹)
۳۲	Controversial treatments: An updated understanding of the coronavirus disease 2019	مروری	(۴۰)

کارآزمایی‌های بالینی

کارآزمایی‌های بالینی ثبت شده که با طراحی‌های مختلف به دنبال بررسی ایمنی و اثربخشی رمدسیویر در درمان کووید-۱۹ بودند، از سامانه‌های ثبت کارآزمایی‌های بالینی استخراج شدند (جدول ۳). از ۱۵ پروتکل بدست آمده، ۱۳ پروتکل هنوز در مراحل ابتدایی هستند. دو مطالعه دیگر فاز سه بالینی بوده که به بررسی اثر رمدسیویر در درمان بیماران مبتلا به کووید-۱۹ شدید یا متوسط/خفیف پرداخته‌اند. در سامانه ثبت کارآزمایی‌های بالینی ذکر شده است که مطالعه اول به دلیل نبود تعداد کافی بیماران مختومه اعلام شده و مطالعه دوم به حالت تعلیق درآمده است.

جدول ۳. فهرست مطالعات بالینی

ردیف	عنوان	طراحی مطالعه/فاز تحقیقاتی	بازوهای مقایسه‌ای	محل انجام	وضعیت
۱	A Phase 3 Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Remdesivir in Hospitalized Adult Patients With Severe COVID-19	Phase III	<ul style="list-style-type: none"> ● Remdesivir ● Placebo 	China	Terminated
۲	A Phase 3 Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Remdesivir in Hospitalized Adult Patients With Mild and Moderate COVID-19.	Phase III	<ul style="list-style-type: none"> ● Remdesivir ● Placebo 	China	Suspended
۳	Multicenter, Retrospective Study of the Effects of Remdesivir in the Treatment of Severe Covid-19 Infections	Retrospective Cohort	<ul style="list-style-type: none"> ● Remdesivir 	France	Not yet recruiting
۴	An international randomised trial of additional treatments for COVID-19 in hospitalised patients who are all receiving the local standard of care	Phase II & Phase III	<ul style="list-style-type: none"> ● chloroquine or hydroxychloroquine ● Local standard of care ● Lopinavir with Ritonavir (ditto) plus Interferon ● Lopinavir with Ritonavir (orally twice daily for 14 days) ● Remdesivir 	Argentina Brazil Canada Germany India Indonesia Iran (Islamic Republic of) Norway Peru Qatar South Africa Spain Switzerland Thailand	Open to Recruitment
۵	Expanded Access Treatment Protocol: Remdesivir (RDV;GS-5734) for the Treatment of SARS-CoV2 (CoV) Infection- COVID-19	Phase IV	<ul style="list-style-type: none"> ● Remdesivir 	France Germany Italy Spain Switzerland United Kingdom	Ongoing (Available)

ردیف	عنوان	طراحی مطالعه/فاز تحقیقاتی	بازوهای مقایسه‌ای	محل انجام	وضعیت
۶	A Phase 3 Randomized Study to Evaluate the Safety and Antiviral Activity of Remdesivir (GS-5734™) in Participants with Severe COVID-19	Phase III	<ul style="list-style-type: none"> ● Remdesivir ● Standard of Care 	China France Germany Hong Kong Italy Japan Korea, Republic of Netherlands Singapore Spain Sweden Switzerland Taiwan United Kingdom United States	Ongoing (Recruiting)
۷	A Phase 3 Randomized Study to Evaluate the Safety and Antiviral Activity of Remdesivir (GS-5734™) in Participants with Moderate COVID-19 Compared to Standard of Care Treatment	Randomized open label Phase III	<ul style="list-style-type: none"> ● Remdesivir ● Standard of Care 	China France Germany Hong Kong Italy Japan Korea Netherlands Singapore Spain Sweden Switzerland, Taiwan United Kingdom United States	Ongoing (Recruiting)
۸	A Phase 3 Randomized Study to Evaluate the Safety and Antiviral Activity of Remdesivir (GS-5734™) in Participants with Severe COVID-19	Randomized open label Phase III	<ul style="list-style-type: none"> ● Remdesivir ● Standard of Care 	China France Germany Hong Kong Italy Japan Korea, Republic of Netherlands Singapore Spain Sweden Switzerland Taiwan United Kingdom United States	Ongoing (Recruiting)
۹	Adverse Events Related to Treatments Used Against Coronavirus Disease 2019	Observational (Cross sectional case-only)	<ul style="list-style-type: none"> ● Any drug used to treat Covid-19 	France	Recruiting
۱۰	Effect of Treatments in Patients Hospitalized for Severe COVID-19 Pneumonia: a Multicenter Cohort Study	Observational (Retrospective case-only)	<ul style="list-style-type: none"> ● Any drug used to treat Covid-19 	France	Recruiting

ردیف	عنوان	طراحی مطالعه/فاز تحقیقاتی	بازوهای مقایسه‌ای	محل انجام	وضعیت
۱۱	A Multicenter, Adaptive, Randomized Blinded Controlled Trial of the Safety and Efficacy of Investigational Therapeutics for the Treatment of COVID-19 in Hospitalized Adults	Phase III	<ul style="list-style-type: none"> ● Remdesivir ● Placebo 	Denmark Germany Greece Italy Portugal Spain United Kingdom Japan Korea, Republic of Mexico, Singapore	Ongoing (recruiting)
۱۲	Multi-centre, adaptive, randomized trial of the safety and efficacy of treatments of COVID-19 in hospitalized adults (DisCoVeRy Trial)	Phase III	<ul style="list-style-type: none"> ● Remdesivir ● Lopinavir/ritonavir ● Interferon Beta-1A ● Hydroxychloroquine ● Standard of care 	France	Ongoing (recruiting)
۱۳	A single-arm multicenter clinical trial to evaluate the safety and efficacy of Remdesivir in COVID-19 patients with progressive severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)		<ul style="list-style-type: none"> ● Standard Treatment ● Remdesivir 	Iran	Recruiting
۱۴	A Multicenter, Adaptive, Randomized Blinded Controlled Trial of the Safety and Efficacy of Investigational Therapeutics for the Treatment of COVID-19 in Hospitalized Adults	Phase III	<ul style="list-style-type: none"> ● Remdesivir ● Placebo 	USA KOREA Japan	Recruiting
۱۵	The Fleming [FMTVDM] Directed CoVid-19 Treatment Protocol	Phase II & Phase III	<ul style="list-style-type: none"> ● Hydroxychloroquine, Azithromycin ● Hydroxychloroquine, Doxycycline ● Hydroxychloroquine, Clindamycin ● Hydroxychloroquine, Clindamycin, Primaquine - low dose ● Hydroxychloroquine, Clindamycin, Primaquine - high dose ● Remdesivir ● Tocilizumab ● Methylprednisolone ● Interferon-Alpha2B ● Losartan ● Convalescent Serum 	United States,	Enrolling by invitation

در گروه کنترل ۶۴ درصد از بیماران با چنین عوارضی مواجه بوده اند. علاوه بر این ۱۲ درصد از بیماران در گروه رمدسیویر به علت بروز عوارض جانبی جدی مجبور به قطع دارو شدند در صورتی که در گروه کنترل این رخداد در ۵ درصد از بیماران رخ داد (۴۲).

با وجود انتشار نتایج کارآزمایی مذکور، به نظر میرسد نبود درمان قطعی برای کووید-۱۹، سازمان مواد غذایی و دارویی ایالات متحده آمریکا^۱ (FDA) را ناچار کرده تا در تاریخ اول ماه می ۲۰۲۰، نامه ای را منتشر کند که طی آن به شرکت گیلیاد اختیار داده می شود تا داروی خود را تحت مجوز استفاده در شرایط اضطراری (EUA^۲) توزیع نماید. بر اساس این مجوز، داروی رمدسیویر تنها در بیماران مبتلا به نوع شدید کووید-۱۹ (با علامت $SpO_2 \leq 94\%$ و نیازمند به اکسیژن مکمل یا حمایت تنفسی مکانیکی) به صورت بستری و زیر نظر متخصصان و تحت شرایط سخت گیرانه EUA قابل تجویز است.

از جمله مواردی که در این نامه بر آن تأکید شده است این است که در کلیه مطالب چاپی توصیفی از جمله مطالب تبلیغاتی مربوط به استفاده از رمدسیویر به طور واضح و آشکار باید بیان شود که:

الف) رمدسیویر تأییدیه ای از FDA دریافت نکرده است
ب) FDA اجازه استفاده از رمدسیویر را تحت EUA صادر کرده است

ج) رمدسیویر تنها تا زمانی که شرایط اضطرار باقی بماند قابلیت تجویز دارد (۴۳).

در روز ۵ اردیبهشت ۹۹ (مصادف با ۲۴ آوریل ۲۰۲۰) نتیجه کارآزمایی اول بر روی تارنمای سازمان جهانی بهداشت قرار گرفت که در آن اعلام شده بود رمدسیویر در افرادی که به خاطر نوع شدید بیماری کووید-۱۹ بستری هستند اثربخشی نداشته است. این گزارش پس از مدت زمان کوتاهی از تارنمای سازمان جهانی بهداشت حذف شد و سخنگوی آن سازمان، انتشار این مطلب را اشتباه و زودتر از موعد اعلام کرد (۴۱).

در روز ۱۰ اردیبهشت ۹۹ (مصادف با ۲۹ آوریل ۲۰۲۰) نتایج کارآزمایی ذکر شده در فوق پس از آنکه اعتبار آن از طریق مرور همتایان سنجیده شد در مجله لنست منتشر گردید. در این مطالعه که اولین کارآزمایی بالینی تصادفی سازی شده و کنترل شده با دارونما است، ۲۳۷ بیمار به نسبت ۲:۱ بین دو گروه کنترل و رمدسیویر تقسیم شدند. نتایج بدست آمده در روز ۲۸ از شروع کارآزمایی نشان می دهد که؛ گرچه سرعت بهبودی در گروه رمدسیویر از نظر عددی بهتر از گروه دارونما بوده است (۶۵٪ در برابر ۵۸٪)، اما این تفاوت ۷ درصدی از نظر آماری معنادار نبوده [بازه اطمینان = ۵,۷۰- تا ۷,۲۰] و مطالعات بر روی تعداد بالاتری از بیماران لازم است تا معناداری این تفاوت را اثبات کند. از طرف دیگر این دارو تأثیری در کاهش بار ویروسی در نمونه های برداشت شده از مجاری تنفسی فوقانی نشان نداده است. در بررسی ایمنی داروی رمدسیویر، مطالعه Wang و همکاران نشان داد که عوارض جانبی در ۶۶ درصد از گروه دریافت کننده دارو بروز کرده است در حالی که

نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج بدست آمده از این مطالعه مرور سریع، مشخص گردید که شواهد برای تصمیم‌گیری قاطع در مورد ایمنی و اثربخشی داروی رمدسیویر در درمان کووید-۱۹ بسیار محدود می‌باشد و تنها در صورتی که کارآزمایی‌های بالینی که به صورت گسترده در کشورهای متعدد شروع شده‌اند، به نتیجه برسند، می‌توان برای تأیید یا رد تجویز این دارو تصمیم‌گیری کرد. با توجه به ابهام موجود در زمینه اثربخشی رمدسیویر، هنوز دارای تاییدیه قطعی از FDA نیست و تجویز آن تاکنون در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ تنها در کارآزمایی‌های بالینی، استفاده دلسوزانه (compassionate use) و یا استفاده در شرایط اضطراری (emergency use) بوده است.



1. Gilead Sciences. DEVELOPMENT OF REMDESIVIR 2020 [Available from: https://www.gilead.com/-/media/gilead-corporate/files/pdfs/covid-19/gilead_rdv-development-fact-sheet-2020.pdf].
2. Warren TK, Jordan R, Lo MK, Ray AS, Mackman RL, Soloveva V, et al. Therapeutic efficacy of the small molecule GS-5734 against Ebola virus in rhesus monkeys. *Nature*. 2016;531(7594):381-5.
3. Gordon CJ, Tchesnokov EP, Feng JY, Porter DP, Gotte M. The antiviral compound remdesivir potently inhibits RNA-dependent RNA polymerase from Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J Biol Chem*. 2020;295(15):4773-9.
4. Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, Menachery VD, Gralinski LE, Case JB, et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Sci Transl Med*. 2017;9(396).
5. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, Schafer A, Won J, Brown AJ, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun*. 2020;11(1):222.
6. Vanden Eynde JJ. COVID-19: A Brief Overview of the Discovery Clinical Trial. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2020;13(4).
7. Mulangu S, Dodd LE, Davey RT, Jr., Tshiani Mbaya O, Proschan M, Mukadi D, et al. A Randomized, Controlled Trial of Ebola Virus Disease Therapeutics. *N Engl J Med*. 2019;381(24):2293-303.
8. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020;30(3):269-71.
9. Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020.
10. World Health Organization. "Solidarity" clinical trial for COVID-19 treatments 2020 [<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus--ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments>].
11. NCT04252664. Mild/Moderate 2019-nCoV Remdesivir RCT. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT04252664>. 2020.
12. NCT04257656. Severe 2019-nCoV Remdesivir RCT. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT04257656>. 2020.
13. NCT04292730. Study to Evaluate the Safety and Antiviral Activity of Remdesivir (GS-5734™) in Participants With Moderate Coronavirus Disease (COVID-19) Compared to Standard of Care Treatment.

- <https://clinicaltrials.gov/show/NCT04292730>. 2020.
14. Hillaker E, Belfer JJ, Bondici A, Murad H, Dumkow LE. Delayed Initiation of Remdesivir in a COVID-19 Positive Patient. *Pharmacotherapy*. 2020.
 15. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H, et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *New England Journal of Medicine*. 2020.
 16. Al-Tawfiq JA, Al-Homoud AH, Memish ZA. Remdesivir as a possible therapeutic option for the COVID-19. *Travel Med Infect Dis*. 2020:101615.
 17. Ko WC, Rolain JM, Lee NY, Chen PL, Huang CT, Lee PI, et al. Arguments in favour of remdesivir for treating SARS-CoV-2 infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2020:105933.
 18. Amirian ES, Levy JK. Current knowledge about the antivirals remdesivir (GS-5734) and GS-441524 as therapeutic options for coronaviruses. *One Health*. 2020;9:100128.
 19. Cao YC, Deng QX, Dai SX. Remdesivir for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 causing COVID-19: An evaluation of the evidence. *Travel Med Infect Dis*. 2020:101647.
 20. Chan KW, Wong VT, Tang SCW. COVID-19: An Update on the Epidemiological, Clinical, Preventive and Therapeutic Evidence and Guidelines of Integrative Chinese-Western Medicine for the Management of 2019 Novel Coronavirus Disease. *Am J Chin Med*. 2020:1-26.
 21. Costanzo M, De Giglio MAR, Roviello GN. SARS CoV-2: Recent Reports on Antiviral Therapies Based on Lopinavir/Ritonavir, Darunavir/Umifenovir, Hydroxychloroquine, Remdesivir, Favipiravir and Other Drugs for the Treatment of the New Coronavirus. *Curr Med Chem*. 2020.
 22. Dixon DL, Van Tassell BW, Vecchie A, Bonaventura A, Talasaz A, Kakavand H, et al. Cardiovascular Considerations in Treating Patients with Coronavirus (COVID-19). *J Cardiovasc Pharmacol*. 2020.
 23. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Bondi-Zoccai G, et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020.
 24. Dong L, Hu S, Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug Discov Ther*. 2020;14(1):58-60.
 25. Huang J, Song W, Huang H, Sun Q. Pharmacological Therapeutics Targeting RNA-Dependent RNA Polymerase, Proteinase and Spike Protein: From Mechanistic Studies to Clinical Trials for COVID-19. *J Clin Med*. 2020;9(4).
 26. Jean SS, Lee PI, Hsueh PR. Treatment options for COVID-19: The reality and challenges. *J Microbiol Immunol Infect*. 2020.
 27. Kakodkar P, Kaka N, Baig MN. A Comprehensive Literature Review on the Clinical Presentation, and Management of the Pandemic Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Cureus*. 2020;12(4):e7560.
 28. Lu CC, Chen MY, Chang YL. Potential therapeutic agents against COVID-19: What we know so far. *J Chin Med Assoc*. 2020.
 29. Lu H. Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV). *Biosci Trends*. 2020;14(1):69-

- 71.
30. Martinez MA. Compounds with therapeutic potential against novel respiratory 2019 coronavirus. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020.
31. McCreary EK, Pogue JM. Coronavirus Disease 2019 Treatment: A Review of Early and Emerging Options. *Open Forum Infect Dis*. 2020;7(4):ofaa105.
32. Misra DP, Agarwal V, Gasparyan AY, Zimba O. Rheumatologists' perspective on coronavirus disease 19 (COVID-19) and potential therapeutic targets. *Clin Rheumatol*. 2020.
33. Rosa SGV, Santos WC. Clinical trials on drug repositioning for COVID-19 treatment. *Rev Panam Salud Publica*. 2020;44:e40.
34. Sahu KK, Mishra AK, Lal A. COVID-2019: update on epidemiology, disease spread and management. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2020;90(1).
35. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *Jama*. 2020.
36. Simsek Yavuz S, Unal S. Antiviral treatment of COVID-19. *Turk J Med Sci*. 2020;50(Si-1):611-9.
37. Wu C, Liu Y, Yang Y, Zhang P, Zhong W, Wang Y, et al. Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods. *Acta Pharm Sin B*. 2020.
38. Xie M, Chen Q. Insight into 2019 novel coronavirus - an updated interim review and lessons from SARS-CoV and MERS-CoV. *Int J Infect Dis*. 2020.
39. Zhai P, Ding Y, Wu X, Long J, Zhong Y, Li Y. The epidemiology, diagnosis and treatment of COVID-19. *Int J Antimicrob Agents*. 2020:105955.
40. Zhang C, Huang S, Zheng F, Dai Y. Controversial treatments: An updated understanding of the coronavirus disease 2019. *J Med Virol*. 2020.
41. The Guardian. First trial for potential Covid-19 drug shows it has no effect 2020 [Available from: <https://www.theguardian.com/world/2020/apr/23/high-hopes-drug-for-covid-19-treatment-failed-in-full-trial>].
42. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, Fu S, Gao L, Cheng Z, Lu Q, Hu Y. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *The Lancet*. 2020 Apr 29.
43. US Food and Drug Administration. Letter of authorization: Emergency Use Authorization (EUA) for emergency use of remdesivir for the treatment of hospitalized 2019 coronavirus disease (COVID-19) patients [Available from: <https://www.fda.gov/media/137564/download>].

مؤسسه ملی تحقیقات سلامت جمهوری اسلامی ایران، سازمانی است که برای دیده‌بانی وضعیت سلامت، تولید و ترویج به‌کارگیری شواهد علمی مورد نیاز برنامه‌ریزان و سیاستگذاران سلامت در سطح ملی ایجاد شده است.

تمرکز اصلی مؤسسه فعالیت بر روی نتایج و پیامدهای اقدامات و مداخلات انجام شده در حوزه سلامت است.

مؤسسه ملی تحقیقات سلامت جمهوری اسلامی ایران در تلاش است با عمل به رسالت خود به‌عنوان دیده‌بان سلامت کشور با استفاده از همه توان دانشی داخل کشور و به‌کارگیری ظرفیت‌های بین‌المللی، ضمن پیش‌بینی روندها و رصد شاخص‌های نظام سلامت؛ و با استفاده از تجربیات سایر نظام‌های سلامت؛ مداخلات مؤثر برای اصلاحات در نظام سلامت را طراحی و توصیه کند و در صورت اجرای آنها به ارزیابی و پایش مداخلات می‌پردازد؛ از سویی به‌عنوان مرجع و مشاور تأمین شواهد علمی تصمیم‌گیران سلامت در کشور و دیده‌بانی منطقه شناخته شده و از این طریق مجریان و متولیان حوزه سلامت را در دستیابی به جامعه سالم یاری می‌کند.

مؤسسه ملی تحقیقات سلامت جمهوری اسلامی ایران



تهران، بلوار کشاورز، خیابان وصال شیرازی، خیابان بزرگمهر شرقی، پلاک ۷۰

مؤسسه ملی تحقیقات سلامت، جمهوری اسلامی ایران

nihr.tums.ac.ir