

Ο τέταρτος βραχίονας της κλινικής μελέτης ACTT ξεκινά για να συγκρίνει δυο διαφορετικές αντιφλεγμονώδεις θεραπείες σε συνδυασμό με remdesivir

Το Εθνικό Ινστιτούτο Αλλεργιών και Λοιμωδών Νοσημάτων (NIAID) των ΗΠΑ, που ανήκει στο Εθνικά Ινστιτούτο Υγείας των ΗΠΑ, ανακοίνωσε σήμερα έχει αρχίσει η ένταξη ασθενών στον τέταρτο βραχίονα της κλινικής μελέτης Adaptive COVID-19 (ACTT-4). Στην μελέτη αυτή εντάσσονται νοσηλευόμενοι ενήλικες ασθενείς με COVID-19 που χρειάζονται συμπληρωματικό οξυγόνο. Η κλινική δοκιμή, που υποστηρίζεται από τον NIAID, θα εντάξει έως 1.500 ασθενείς σε περίπου 100 κέντρα στις Ηνωμένες Πολιτείες και σε άλλες χώρες. Οι Καθηγητές της Θεραπευτικής Κλινικής της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, **Ευστάθιος Καστρίτης** και **Θάνος Δημόπουλος** (Πρύτανης ΕΚΠΑ), παρουσιάζουν το σχεδιασμό της μελέτης.

Οι συμμετέχοντες θα ενταχθούν τυχαία σε έναν από τους δύο βραχίονες θεραπείας, σε αναλογία 1:1. Η μία ομάδα θα λάβει δεξαμεθαζόνη (είδος κορτιζόνης) μαζί με το αντιϊκό φάρμακο remdesivir, ενώ η δεύτερη ομάδα θα λάβει remdesivir και baricitinib. Το τελευταίο είναι ένα αντιφλεγμονώδες φάρμακο που έχει εγκριθεί για τη θεραπεία ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα, το οποίο έχει και ειδική αντιφλεγμονώδη δράση (είναι αναστολέας των JAK κινασών, που παίζουν σημαντικό ρόλο στην φλεγμονή). Το Remdesivir έχει εγκριθεί από την Αμερικανική Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων για τη θεραπεία της COVID-19 σε ασθενείς που χρειάζονται νοσηλεία. Επίσης, μόλις στις 19 Νοεμβρίου, η Αμερικανική Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων χορήγησε άδεια χρήσης έκτακτης ανάγκης (EUA) για τον συνδυασμό του baricitinib με remdesivir για τη θεραπεία ασθενών με COVID-19 που χρειάζονται νοσηλεία και επίσης χρειάζονται συμπληρωματικό οξυγόνο, επεμβατικό μηχανικό αερισμό ή οξυγόνωση με εξωσωματικής μεμβράνη.

Η κλινική δοκιμή ACTT-4 είναι τυφλή όσον αφορά την χορήγηση της δεξαμεθαζόνης και του baricitinib, δηλαδή οι ερευνητές και οι συμμετέχοντες δεν θα γνωρίζουν ποιος λαμβάνει δεξαμεθαζόνη και ποιος λαμβάνει το baricitinib. Η δεξαμεθαζόνη χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση και το baricitinib είναι ένα δισκίο που λαμβάνεται από το στόμα. Επομένως, μια ομάδα θα λάβει από του στόματος δισκία baricitinib και εικονικό φάρμακο ενδοφλέβια και η άλλη ομάδα θα λάβει ενδοφλέβια δεξαμεθαζόνη και από του στόματος δισκία εικονικού φαρμάκου. Όλοι οι συμμετέχοντες θα λάβουν ενδοφλέβιο remdesivir.

Η κλινική δοκιμή είναι συνέχεια των άλλων κλινικών δοκιμών ACTT: η κλινική δοκιμή ACTT-1 ξεκίνησε τον Φεβρουάριο και δοκίμασε το remdesivir σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο σε νοσηλευόμενους ενήλικες ασθενείς με COVID-19. Τα προσωρινά αποτελέσματα, που δημοσιεύθηκαν τον Μάιο, έδειξαν ότι το remdesivir μείωσε τον χρόνο έως την ανάρρωση και τα τελικά αποτελέσματα της μελέτης ACTT-1 δημοσιεύθηκαν στο New England Journal of Medicine στις 5 Νοεμβρίου. Στην κλινική δοκιμή ACTT-2 το Baricitinib δοκιμάστηκε σε συνδυασμό με remdesivir, σε 1.033 ενήλικες που νοσηλεύτηκαν με COVID-19. Τα κύρια αποτελέσματα αυτής της μελέτης ανακοινώθηκαν τον Σεπτέμβριο και δεν έχουν δημοσιευτεί πλήρως ακόμα σε ιατρικό περιοδικό. Τα ευρήματα της ACTT-2 έδειξαν ότι ο συνδυασμός του baricitinib και του remdesivir ελάττωσε τον χρόνο μέχρι την κλινική ανάκαμψη σε σχέση με τη θεραπεία με εικονικό φάρμακο και remdesivir. Η άδεια χρήσης έκτακτης ανάγκης του baricitinib βασίστηκε, εν μέρει, στην επανεξέταση της FDA των δεδομένων από τη δοκιμή ACTT-2. Η δεξαμεθαζόνη αξιολογήθηκε στην παγκόσμια κλινική δοκιμή Randomized Evaluation of COVID-19 Therapy (RECOVERY) που χρηματοδοτήθηκε από το Πανεπιστήμιο της Οξφόρδης. Τα αποτελέσματα της κλινικής αυτής δοκιμής έδειξαν ότι οι ασθενείς που έλαβαν

δεξαμεθαζόνη είχαν χαμηλότερη θνησιμότητα σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν την τότε συνήθη φροντίδα.

Μέχρι σήμερα, η δεξαμεθαζόνη και το baricitinib είναι οι μόνες δύο θεραπείες που μειώνουν τη φλεγμονή και που έχουν δείξει αποτελεσματικότητα για τη θεραπεία της COVID-19 σε ασθενείς που έχουν ανάγκη νοσηλείας σε μεγάλες, τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές. Ωστόσο, οι διαφορές στους πληθυσμούς των μελετών, στα ποσοστά θνησιμότητας και στα καταληκτικά σημεία στις δοκιμές ACTT-2 και RECOVERY καθιστούν δύσκολη την εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με την αξία των παρεμβάσεων σε διάφορους πληθυσμούς ασθενών. Η κλινική δοκιμή ACTT-4 στοχεύει στην σύγκριση του baricitinib και της δεξαμεθαζόνη, όταν χορηγούνται μαζί με remdesivir σε νοσηλευόμενους ασθενείς που χρειάζονται συμπληρωματικό οξυγόνο, όσον αφορά στην αποτροπή της εξέλιξης της COVID-19 σε βαθμό που να απαιτείται μηχανικός αερισμός ή σε θάνατο, ή εάν είναι παρόμοια.

Οι ερευνητές θα αξιολογούν την κλινική κατάσταση των συμμετεχόντων καθημερινά χρησιμοποιώντας μια κλίμακα οκτώ βαθμίδων που κυμαίνεται από την πλήρη ανάρρωση χωρίς ανάγκη νοσηλείας έως το θάνατο. Σε περίπτωση εξιτηρίου από το νοσοκομείο, τα δεδομένα σχετικά με την κλινική κατάσταση θα συλλέγονται κατά τη διάρκεια επισκέψεων σε εξωτερική βάση στις ημέρες 15, 22, 29 και 60. Η δοκιμή θα αξιολογήσει τη διαφορά στο ποσοστό των συμμετεχόντων που επιβιώνουν χωρίς να απαιτείται επεμβατικός μηχανικός αερισμός μεταξύ των δύο σκελών θεραπείας. Ένας βασικός δευτερεύων στόχος είναι η σύγκριση της συνολικής κλινικής κατάστασης την ημέρα 15 σε κάθε ομάδα συγκρίνοντας τις διαφορές στην κατανομή της οκταβάθμιας κλίμακας σε κάθε ομάδα.

Η δοκιμή αναμένεται να διαρκέσει περίπου τρεις έως τέσσερις μήνες μέχρι να ολοκληρωθεί πλήρως (περισσότερες πληροφορίες σχετικά με την κλινική αυτή δοκιμή βρίσκονται στη διεύθυνση clinicaltrials.gov και το αναγνωριστικό αναζήτησης NCT04640168).