

Remdesivir en el tratamiento de la COVID-19: mejor seguir buscando una solución. Por Jesús F. Sierra.

[English version below]

Desde que el 11 de marzo de 2020 la OMS declarara una pandemia por la COVID-19 (1), en España ha habido un total de casi 29.000 fallecidos y más de 410.000 casos declarados (2). La cifra de mortalidad, que ronda ahora el 7% en la población general con infección identificada por SARS-COV2, llega hasta el 21% en nuestro país en el contexto de aquellos casos en los que se requirió hospitalización (3). Una elevadísima letalidad, que hasta ahora solo la dexametasona (4) ha sido capaz de reducir discretamente. Durante las últimas semanas y meses hemos visto caer a los fármacos que han sido pieza clave del tratamiento en nuestro país. Primero fue lopinavir/ritonavir (5, 6), y más tarde le siguió hidroxicloroquina (7, 8). La evidencia sobre ambos fármacos ofrecen dudas razonables sobre su efecto sobre la supervivencia, lo que ha justificado su retirada de los protocolos de los centros hospitalarios. Más recientemente conocíamos la falta de efecto sobre la mortalidad de tocilizumab (9), aunque los datos no han sido publicados de forma completa.

En este contexto de actualización continua de la evidencia acerca de los tratamientos COVID-19, llegó en julio la aprobación por EMA del primer fármaco con indicación oficial para neumonía por SARS-COV2 (10): remdesivir. Decisión que se acompañaba menos de un mes después del cierre de un [acuerdo de 63 millones de euros por 30.000 tratamientos](#) (11), entre la Comisión Europea y el propietario del

fármaco.

Pero ¿Qué beneficios han sido demostrados para remdesivir en el tratamiento de la COVID-19? Vamos a verlo a partir de los datos.

Hay tres estudios publicados en los que remdesivir se compara con placebo o con cuidados de soporte (12-14). Hay un cuarto estudio que carece de grupo control, y que compara el uso de remdesivir durante 5 o 10 días (15), y un quinto estudio que no es aleatorizado en el que se muestran los resultados del uso del fármaco en un grupo de 61 pacientes que accedieron a un programa de uso compasivo (16). Para conocer la aportación del fármaco solo los tres primeros son válidos, pues permiten conocer la diferencia entre usar y no usar el fármaco.

El primero de los estudios publicados fue el de Wang et al (12), que incluía solo pacientes de nacionalidad china, y que contando como variable principal con la mejoría clínica de al menos dos grados en una escala de seis, y como variable secundaria con la mortalidad a los 28 días, no encontraba ninguna diferencia entre remdesivir y placebo. Un 14% de los pacientes que recibieron remdesivir y un 13% de los pacientes tratados con placebo fallecieron dentro de los primeros 28 días. El último de los estudios publicados (14), que incluyó pacientes con enfermedad leve-moderada, no encontró diferencias en mortalidad, y mostró como el 92% de los pacientes que recibieron remdesivir estaba recuperado a los 28 días, frente al 85% de los pacientes que no recibieron el fármaco.

El estudio que ha servido para dar indicación al fármaco, y que mayor número de pacientes incluyó, de una gravedad aproximada a la que hemos encontrado en la práctica en nuestro país es el de Beigel (13), cuyos resultados analizamos a continuación.

Remdesivir demuestra una reducción en la mediana de tiempo hasta alcanzar la recuperación, siendo de 15 días para el grupo placebo y de 11 días para el grupo tratado con remdesivir. Con los datos publicados no se demuestra en cambio una reducción de mortalidad a los 14 días. Los resultados de esta variable a 28 días no se han conocido aún y podrían estar disponibles en el mes de diciembre.

¿Pero es realmente esta recuperación un alta hospitalaria? En realidad no lo es. La variable medida en este estudio es el tiempo para lograr pasar desde los grados 4-7 de una escala ordinal de 8 puntos (en la que 1 es el alta hospitalaria y 8 la muerte) a los grados 1-3. Sólo el grado 1 es alta hospitalaria en situación normal, mientras que el grado 2 implica alta hospitalaria con necesidad de oxigenoterapia y/o limitación para actividades normales, y el grado 3 es hospitalización, sin requerimientos de oxígeno y cuidado médico continuo (casos en los “que la hospitalización se prolongue para controlar la infección”). Si analizamos los datos publicados, una mayoría de pacientes se encuentran en la situación 2. El alta hospitalaria a los 15 días se produjo verdaderamente en un 22,8% y un 18,5% de los pacientes tratados con remdesivir y placebo respectivamente, donde no existe diferencia real, y puede deberse al azar.

	Remdesivir (N=538)	Placebo (N=521)
Recovery		
No. of recoveries	334	273
Median time to recovery (95% CI) — days	11 (9–12)	15 (13–19)
Rate ratio (95% CI)†	1.32 (1.12–1.55 [P<0.001])	
Mortality		
Hazard ratio (95% CI)	0.70 (0.47–1.04)	
No. of deaths by day 14	32	54
Kaplan–Meier estimate — % (95% CI)	7.1 (5.0–9.9)	11.9 (9.2–15.4)
Ordinal score at day 15 (±2 days) — no. (%)‡		
Patients with baseline and day 15 score data — no.	434	410
1	99 (22.8)	76 (18.5)
2	158 (36.4)	127 (31.0)
3	11 (2.5)	6 (1.5)
4	23 (5.3)	20 (4.9)
5	34 (7.8)	40 (9.8)
6	16 (3.7)	14 (3.4)
7	60 (13.8)	72 (17.6)
8	33 (7.6)	55 (13.4)
Odds ratio (95% CI)	1.50 (1.18–1.91 [P=0.001])	

Estas especificaciones acerca de lo que se ha llamado recuperación en este estudio podrían no tener importancia si no fuera por tres hechos:

1. Faltan los datos del 20,6 % de los pacientes, lo que podría invalidar el resultado. En concreto faltan los datos del 19,3 % de los pacientes de remdesivir y del 21,4 % de los pacientes del grupo placebo. Resulta importante de cara a la validez del análisis en una variable principal. Más cuando las diferencias son tan ajustadas.
2. La escala utilizada en la variable principal no es la escala incluida en el protocolo del ensayo. Tal y como

aparece en dicho [protocolo](#), se habían previsto 7 grados en esa escala ordinal, que podemos ver en el extracto de la publicación (el orden se ha invertido entre protocolo y publicación).

ENDPOINTS (OUTCOME MEASURES)
1. Death; 2. Hospitalized, on invasive mechanical ventilation or ECMO; 3. Hospitalized, on non-invasive ventilation or high flow oxygen devices; 4. Hospitalized, requiring supplemental oxygen; 5. Hospitalized, not requiring supplemental oxygen; 6. Not hospitalized, limitation on activities; 7. Not hospitalized, no limitations on activities

Los puntos 5 y 6 de esta escala se convirtieron en la publicación en los grados 2, 3 y 4, incorporándose al punto 6 la posibilidad de la oxigenoterapia domiciliaria, y duplicando el punto 5, creando un supuesto en el que no se requeriría oxigenoterapia ni atención COVID-19, para generar el grado 3 de la escala de la publicación.

3. Es recomendable, cuando se realiza una modificación en la variable principal de un ensayo, además de justificar el motivo del cambio, aportar un análisis complementario de los datos de acuerdo a la anterior

definición de la variable (17). Esto no sólo no se ha hecho aún, sino que no se ha explicitado el cambio. En la publicación informan de un cambio en la variable principal cuando ya se había iniciado el estudio, pero se menciona tan solo el cambio del periodo para la medición de la variable, que se pasa de 15 días a 28. No hay ninguna referencia al cambio acometido en las categorías de la escala, precisamente en puntos que tocan a la valoración del ingreso como alta, y que finalmente ha acabado siendo el elemento sobre el que pivota la aportación del fármaco.

Estos hechos, junto con la ausencia de noticias acerca de la reducción de mortalidad a 28 días, hacen de la investigación sobre remdesivir una investigación insuficiente e incompleta, y en definitiva no concluyente. Es razonable que aún no tengamos un antiviral frente a un virus que aún no ha cumplido un año entre nosotros. Podríamos debatir sobre precios, costes, influencias, y tal vez mucho más. Pero ese debate tal vez deba llegar el día en que tengamos una solución que comprar. A día de hoy remdesivir continúa sin ser esa solución. Y aunque uno de los problemas pudiera estar en lo ineficiente de su uso, resulta más problemático el riesgo de inacción que genera la ilusión de disponer ya de una solución que no ha demostrado serlo.

[Jesús F. Sierra](#) es farmacéutico hospitalario.

1. Organización Mundial de la Salud. COVID-19: cronología de la actuación de la OMS Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/detail/27-04-2020-who-timeline-covid-19>. Consultado el: 26/08/2020.
2. Situación de COVID-19 en España <https://cnecovid.isciii.es/covid19/>. Consultado el:

26/08/2020.

3. Casas-Rojo JM, Antón-Santos JM, Millán-Núñez-Cortés J, Lumbreras-Bermejo C, Ramos-Rincón JM, Roy-Vallejo E, et al. En nombre del Grupo SEMI-COVID-19 Network. Clinical characteristics of patients hospitalized with COVID-19 in Spain: Results from the SEMI-COVID-19 Registry. *Rev Clin Esp.* 2020 Jul 19:S0014-2565(20)30206-X. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rce.2020.07.003.
4. Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al. RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 – Preliminary Report. *N Engl J Med.* 2020 Jul 17:NEJMoa2021436. doi: 10.1056/NEJMoa2021436.
5. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 May 7;382(19):1787-1799. doi: 10.1056/NEJMoa2001282.
6. Statement from the Chief Investigators of the Randomised Evaluation of COVid-19 thERapY (RECOVERY) Trial on lopinavir-ritonavir, 29 June 2020. Disponible en:
<https://www.recoverytrial.net/news/no-clinical-benefit-from-use-of-lopinavir-ritonavir-in-hospitalised-covid-19-patients-studied-in-recovery>. Consultado el: 26/08/2020.
7. Peter Horby, Marion Mafham, Louise Linsell, Jennifer L Bell, Natalie Staplin, Jonathan R Emberson, et al. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with COVID-19: Preliminary results from a multi-centre, randomized, controlled trial. medRxiv 2020.07.15.20151852; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.07.15.20151852>.
8. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, Azevedo LCP, Veiga VC, Avezum A, et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Jul 23:NEJMoa2019014. doi:

10.1056/NEJMoa2019014.

9. Roche provides an update on the phase III COVACTA trial of Actemra/RoActemra in hospitalised patients with severe COVID-19 associated pneumonia. Disponible en:
<https://www.roche.com/investors/updates/inv-update-2020-07-29.htm>. Consultado el: 26/08/2020.
10. European Medicines Agency. Veklury®. Disponible en:
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/veklury>. Consultado el: 26/08/2020.
11. European Commission secures EU access to Remdesivir for treatment of COVID-19. Disponible en:
https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/ip_20_1416. Consultado el: 26/08/2020.
12. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. 2020 May 16;395(10236):1569-1578. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31022-9.
13. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 – Preliminary Report. N Engl J Med. 2020 May 22:NEJMoa2007764. doi: 10.1056/NEJMoa2007764.
14. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, Arribas López JR, Cattelan AM, Soriano Viladomiu A, et al. GS-US-540-5774 Investigators. Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2020 Aug 21:e2016349. doi: 10.1001/jama.2020.16349.
15. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, Marks KM, Bruno R, Montejano R, et al GS-US-540-5773 Investigators. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. N Engl J Med. 2020 May 27:NEJMoa2015301. doi: 10.1056/NEJMoa2015301.
16. 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 Jun 11;382(24):2327-2336. doi: 10.1056/NEJMoa2007016.

17. Evans S. When and how can endpoints be changed after initiation of a randomized clinical trial? PLoS Clin Trials. 2007 Apr 13;2(4):e18. doi: 10.1371/journal.pctr.0020018.
-

[English version]

Remdesivir in the treatment of COVID-19: better to keep looking for a solution.

Since the WHO declared a COVID-19 pandemic on March 11, 2020 (1), in Spain there have been a total of almost 29,000 deaths and more than 410,000 declared cases (2). The mortality figure, which now stands at 7% in the general population with an infection identified by SARS-COV2, reaches 21% in our country in the context of those cases in which hospitalization was required (3). A very high lethality, which until now only dexamethasone (4) has been able to reduce discreetly. During the last weeks and months we have seen the drugs that have been a key part of treatment in our country fall. First it was lopinavir / ritonavir (5, 6), and later it was followed by hydroxychloroquine (7, 8). The evidence on both drugs offers reasonable doubts about their effect on survival, which has justified their withdrawal from the protocols of the hospital centers. More recently, we were aware of the lack of effect on mortality of tocilizumab (9), although the data have not been fully published.

In this context of continuous updating of the evidence about COVID-19 treatments, the EMA approved the first drug with an official indication for SARS-COV2 pneumonia (10): remdesivir. Decision that was accompanied less than a month after the closing of an agreement of [63 million euros for](#)

[30,000 treatments](#) (11), between the European Commission and the owner of the drug.

But what benefits have remdesivir been shown to treat COVID-19? Let's see it from the data.

There are three published studies in which remdesivir is compared with placebo or supportive care (12-14). There is a fourth study that lacks a control group, comparing the use of remdesivir for 5 or 10 days (15), and a fifth study that is not randomized in which the results of the use of the drug are shown in a group of 61 patients who accessed a compassionate use program (16). To know the contribution of the drug, only the first three are valid, since they allow us to know the difference between using and not using the drug.

The first of the published studies was that of Wang et al (12), which included only patients of Chinese nationality, and that counting clinical improvement of at least two degrees on a scale of six as the main variable, and a secondary variable with 28-day mortality, found no difference between remdesivir and placebo. 14% of patients receiving remdesivir and 13% of patients treated with placebo died within the first 28 days. The last of the published studies (14), which included patients with mild-moderate disease, found no differences in mortality, and showed that 92% of the patients who received remdesivir had recovered after 28 days, compared to 85% of those who received remdesivir. patients who did not receive the drug.

The study that has served to indicate the drug, and that included the greatest number of patients, of a severity approximate to that which we have found in practice in our country, is that of Beigel (13), whose results we analyze below.

Remdesivir shows a reduction in the median time to recovery,

being 15 days for the placebo group and 11 days for the group treated with remdesivir. On the other hand, published data does not show a reduction in mortality at 14 days.

The results of this variable at 28 days have not yet been known and could be available in the month of December.

But is this recovery really a hospital discharge? Actually, it is not. The variable measured in this study is the time to go from grades 4-7 on an 8-point ordinal scale (in which 1 is discharge from hospital and 8 is death) to grades 1-3. Only grade 1 is hospital discharge in a normal situation, while grade 2 implies hospital discharge with the need for oxygen therapy and / or limitation of normal activities, and grade 3 is hospitalization, without oxygen requirements and continuous medical care (cases in which «That the hospital stay is prolonged to control the infection»). If we analyze the published data, a majority of patients are in situation 2. Hospital discharge at 15 days actually occurred in 22.8% and 18.5% of patients treated with remdesivir and placebo respectively, where there is no real difference, and it may be due to chance.

	Remdesivir (N=538)	Placebo (N=521)
Recovery		
No. of recoveries	334	273
Median time to recovery (95% CI) — days	11 (9–12)	15 (13–19)
Rate ratio (95% CI)†	1.32 (1.12–1.55 [P<0.001])	
Mortality		
Hazard ratio (95% CI)	0.70 (0.47–1.04)	
No. of deaths by day 14	32	54
Kaplan–Meier estimate — % (95% CI)	7.1 (5.0–9.9)	11.9 (9.2–15.4)
Ordinal score at day 15 (±2 days) — no. (%)‡		
Patients with baseline and day 15 score data — no.	434	410
1	99 (22.8)	76 (18.5)
2	158 (36.4)	127 (31.0)
3	11 (2.5)	6 (1.5)
4	23 (5.3)	20 (4.9)
5	34 (7.8)	40 (9.8)
6	16 (3.7)	14 (3.4)
7	60 (13.8)	72 (17.6)
8	33 (7.6)	55 (13.4)
Odds ratio (95% CI)	1.50 (1.18–1.91 [P=0.001])	

These specifications about what has been called recovery in this study might not matter were it not for three facts:

1. Data are missing for 20.6% of patients, which could invalidate the result. Specifically, data are lacking for 19.3% of remdesivir patients and 21.4% of patients in the placebo group. It is important for the validity of the analysis on a main variable. More when the differences are so tight.
2. The scale used in the primary endpoint is not the scale included in the trial protocol. As it appears in

said [protocol](#), 7 degrees had been foreseen in that ordinal scale, which we can see in the extract of the publication (the order has been reversed between protocol and publication):

ENDPOINTS (OUTCOME MEASURES)
1. Death;
2. Hospitalized, on invasive mechanical ventilation or ECMO;
3. Hospitalized, on non-invasive ventilation or high flow oxygen devices;
4. Hospitalized, requiring supplemental oxygen;
5. Hospitalized, not requiring supplemental oxygen;
6. Not hospitalized, limitation on activities;
7. Not hospitalized, no limitations on activities

Points 5 and 6 of this scale became the publication in grades 2, 3 and 4, incorporating in point 6 the possibility of home oxygen therapy, and duplicating point 5, creating an assumption in which neither oxygen therapy nor COVID-19 attention, to generate grade 3 on the publication scale.

3. It is recommended, when a modification is made in the main variable of a trial, in addition to justifying the reason for the change, provide a complementary analysis of the data according to the previous definition of the variable (17). Not only has this not been done yet, but the change has not been made explicit. In the publication they report a change in the main variable when the study had already started, but only the change in the period for measuring the variable is mentioned, which goes from 15 days to 28 days. There is no reference to the change undertaken

in the categories of the scale, precisely at points that touch on the assessment of admission as discharge, and which has finally ended up being the element on which the contribution of the drug pivots.

These facts, together with the absence of news about the reduction in mortality to 28 days, make the investigation on remdesivir an insufficient and incomplete investigation, and ultimately inconclusive. It is reasonable that we still do not have an antiviral against a virus that has not yet reached a year among us. We could discuss prices, costs, influences, and maybe much more. But that debate may have to come the day when we have a solution to buy. To this day remdesivir continues not to be that solution. And although one of the problems could be in the inefficiency of its use, the risk of inaction generated by the illusion of already having a solution that has not proven to be so is more problematic.

[Jesús F. Sierra](#) is hospital pharmacist.

1. World Health Organization. COVID-19: timeline of WHO action Available at: <https://www.who.int/es/news-room/detail/27-04-2020-who-timeline-covid-19>. Accessed on: 08/26/2020.
2. Situation of COVID-19 in Spain <https://cnecovid.isciii.es/covid19/>. Accessed on: 08/26/2020.
3. Casas-Rojo JM, Antón-Santos JM, Millán-Núñez-Cortés J, Lumbreras-Bermejo C, Ramos-Rincón JM, Roy-Vallejo E, et al. On behalf of the SEMI-COVID-19 Network Group. Clinical characteristics of patients hospitalized with COVID-19 in Spain: Results from the SEMI-COVID-19 Registry. Rev Clin Esp. 2020 Jul 19: S0014-2565 (20) 30206-X. English Spanish. doi: 10.1016 / j.rce.2020.07.003.

4. Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al. RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 – Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2020 Jul 17: NEJMoa2021436. doi: 10.1056 / NEJMoa2021436.
5. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 May 7; 382 (19): 1787-1799. doi: 10.1056 / NEJMoa2001282.
6. Statement from the Chief Investigators of the Randomized Evaluation of COVid-19 thERapY (RECOVERY) Trial on lopinavir-ritonavir, June 29, 2020. Available at:
<https://www.recoverytrial.net/news/no-clinical-benefit-from-use-of-lopinavir-ritonavir-in-hospitalized-covid-19-patients-studied-in-recovery>. Accessed on: 08/26/2020.
7. Peter Horby, Marion Mafham, Louise Linsell, Jennifer L Bell, Natalie Staplin, Jonathan R Emberson, et al. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with COVID-19: Preliminary results from a multi-center, randomized, controlled trial. medRxiv 2020.07.15.20151852; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.07.15.20151852>.
8. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, Azevedo LCP, Veiga VC, Avezum A, et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Jul 23: NEJMoa2019014. doi: 10.1056 / NEJMoa2019014.
9. Roche provides an update on the phase III COVACTA trial of Actemra / RoActemra in hospitalized patients with severe COVID-19 associated pneumonia. Available at:
<https://www.roche.com/investors/updates/inv-update-2020-07-29.htm>. Accessed on: 08/26/2020.
10. European Medicines Agency. Veklury®. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vekl>

ury. Accessed on: 08/26/2020.

11. European Commission secures EU access to Remdesivir for treatment of COVID-19. Available at: https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/ip_20_1416. Accessed on: 08/26/2020.
12. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2020 May 16; 395 (10236): 1569-1578. doi: 10.1016 / S0140-6736 (20) 31022-9.
13. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 – Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2020 May 22: NEJMoa2007764. doi: 10.1056 / NEJMoa2007764.
14. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, Arribas López JR, Cattelan AM, Soriano Viladomiu A, et al. GS-US-540-5774 Investigators. Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020 Aug 21: e2016349. doi: 10.1001 / jama.2020.16349.
15. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, Marks KM, Bruno R, Montejano R, et al GS-US-540-5773 Investigators. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 May 27: NEJMoa2015301. doi: 10.1056 / NEJMoa2015301.
16. 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 Jun 11; 382 (24): 2327-2336. doi: 10.1056 / NEJMoa2007016.
17. Evans S. When and how can endpoints be changed after initiation of a randomized clinical trial? *PLoS Clin Trials*. 2007 Apr 13; 2 (4): e18. doi: 10.1371 / journal.pctr.0020018.