



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

16 SEPTEMBRE 2020

remdesivir

VEKLURY 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion et solution à diluer pour perfusion

Première évaluation

Demande de remboursement retirée par le laboratoire

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement uniquement dans la prise en charge des patients âgés de 12 ans ou plus et pesant au moins 40 kg, hospitalisés pour la COVID-19 avec une pneumonie nécessitant une oxygénothérapie à faible débit et aux posologies de l'AMM.

Avis défavorable au remboursement dans la prise en charge des patients âgés de 12 ans ou plus et pesant au moins 40 kg, hospitalisés pour la COVID-19 avec une pneumonie nécessitant une oxygénothérapie à haut débit, ou une oxygénothérapie lors de la ventilation assistée non invasive ou invasive ou une oxygénothérapie par membrane extracorporelle (ECMO).

Le maintien des conclusions de cet avis est conditionné à la soumission de données à J28 notamment des données de mortalité de l'étude américaine ACTT dès leur disponibilité et au plus tard en octobre 2020.

En date du 31 août 2020, le laboratoire Gilead a retiré sa demande de remboursement de la spécialité VEKLURY (remdesivir).

► Quel progrès ?

Pas de progrès, en l'état actuel des données.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

A ce jour, le traitement de support standard (standard of care ou SOC) demeure le traitement de référence en France de la COVID-19. Les corticoïdes (hors AMM) ont été récemment recommandés dans les formes sévères de COVID-19 (OMS, HCSP).

Place du médicament

Malgré les nombreuses incertitudes cliniques sur l'efficacité du VEKLURY (remdesivir) dans un contexte de stratégies thérapeutiques très rapidement évolutives, la place du VEKLURY (remdesivir) a été définie en considérant son utilité potentielle pour certains patients atteints d'infection sévère à SARS-CoV-2.

Ainsi, et principalement sur la base des données préliminaires de l'étude ACTT du NIAID :

- qui suggèrent une quantité d'effet au mieux faible du remdesivir *versus* placebo, en association aux soins standards : réduction de 4 jours du délai de rétablissement clinique (11 jours *versus* 15 jours ; HR=1,32 [1,12-1,55]), critère de jugement principal de pertinence clinique discutable ;
- des analyses en sous-groupe ayant montré une différence statistiquement significative sur le délai de rétablissement clinique uniquement chez les patients nécessitant une oxygénothérapie à faible débit à l'inclusion (HR de 1,47 ; IC95% [1,17; 1,84]) et l'absence de différence statistiquement significative dans les formes les plus sévères (patients nécessitant une oxygénothérapie à haut débit, une oxygénothérapie lors de la ventilation assistée non invasive ou invasive ou une oxygénothérapie par membrane extracorporelle (ECMO) ;
- et de l'absence d'impact démontré dans cette étude sur la réduction de la mortalité à J14 (7,1% dans le groupe remdesivir *versus* 11,9% dans le groupe placebo (HR = 0,70; IC95% [0,47 à 1,04], NS, critère de jugement secondaire), bien que les analyses en sous-groupe suggèrent un effet positif sur ce critère uniquement dans le sous-groupe des patients sous oxygénothérapie à faible débit ;

la Commission, dans l'attente des résultats de mortalité à J28, considère que VEKLURY (remdesivir) pourrait constituer, en association aux soins standards, une option thérapeutique dans la prise en charge des patients âgés de 12 ans ou plus et pesant au moins 40 kg, hospitalisés pour la COVID-19 avec une pneumonie nécessitant une oxygénothérapie à faible débit, à l'exclusion de l'oxygénothérapie à haut débit, de l'oxygénothérapie lors de la ventilation assistée non invasive ou invasive ou de l'oxygénothérapie par membrane extracorporelle (ECMO).

Des données supplémentaires sont nécessaires et attendues pour statuer avec un meilleur niveau de preuve sur l'efficacité, les effets indésirables et les risques du VEKLURY (remdesivir) dans l'indication de l'AMM.

La Commission rappelle qu'il n'existe aucune donnée chez les patients avec insuffisance rénale ou hépatique, ainsi que chez la femme enceinte.

L'utilisation du VEKLURY (remdesivir) doit s'accompagner d'une surveillance clinique étroite compte tenu des réactions indésirables possibles lors de l'injection (notamment hypotension artérielle) et un suivi de la fonction rénale et de la fonction hépatique (risques importants potentiels ou identifiés dans le cadre du PGR).

► Recommandations particulières

Au regard des incertitudes actuelles concernant l'efficacité, la tolérance et les modalités d'utilisation (stade clinique, durée optimale d'utilisation et suivi des patients) du VEKLURY (remdesivir), d'un contexte de stratégies thérapeutiques très rapidement évolutives, et dans la mesure où la Commission a restreint le périmètre du remboursement du VEKLURY (remdesivir) par rapport à l'AMM, elle recommande que les prescriptions soient réalisées après un avis collégial.

Motif de l'examen	Inscription
Indication concernée	Remdesivir est indiqué pour le traitement de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) chez les adultes et les adolescents (âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg) ayant une pneumonie et recevant une oxygénothérapie.
SMR	<p>La Commission considère que le service médical rendu par VEKLURY (remdesivir), est :</p> <ul style="list-style-type: none"> - FAIBLE dans la prise en charge des patients âgés de 12 ans ou plus et pesant au moins 40 kg, hospitalisés pour la COVID-19 avec une pneumonie nécessitant une oxygénothérapie à faible débit ; - INSUFFISANT dans la prise en charge par la solidarité nationale chez les patients âgés de 12 ans ou plus et pesant au moins 40 kg, hospitalisés pour la COVID-19 avec une pneumonie nécessitant une oxygénothérapie à haut débit, ou une oxygénothérapie lors de la ventilation assistée non invasive ou invasive ou une oxygénothérapie par membrane extracorporelle (ECMO). <p>La Commission conditionne le maintien de cette évaluation à la réévaluation de VEKLURY (remdesivir) notamment sur la base des données de mortalité à J28 de l'étude américaine ACTT dès leur disponibilité et au plus tard en octobre 2020.</p> <p>Cette évaluation traduit l'incertitude encore importante sur l'efficacité et la tolérance de VEKLURY (remdesivir) dans un contexte de stratégies thérapeutiques très rapidement évolutives et du besoin de santé publique.</p>
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des données cliniques disponibles limitées aux résultats de 3 études comparatives réalisées chez des patients hospitalisés (étude chinoise NCT04257656 arrêtée précocement, résultats préliminaires de l'étude américaine ACTT, étude SIMPLE sans groupe contrôle) présentant de nombreuses limites méthodologiques et des résultats discordants, - des résultats préliminaires de l'étude pivotale américaine ACTT ayant le plus grand effectif (n = 1063 patients hospitalisés avec pneumopathie, dont 88,7% de forme sévère oxygène-requérant) qui suggèrent une quantité d'effet au mieux faible du remdesivir <i>versus</i> placebo, en association aux soins standards : réduction de 4 jours du délai de rétablissement clinique (11 jours <i>versus</i> 15 jours ; HR=1,32 [1,12-1,55]), critère de jugement principal de pertinence clinique discutable, - et de l'absence d'impact démontré dans cette étude sur la réduction de la mortalité à J14 (7,1% dans le groupe remdesivir <i>versus</i> 11,9% dans le groupe placebo (HR = 0,70; IC95% [0,47 à 1,04], NS, critère de jugement secondaire), bien que les analyses en sous-groupe suggèrent un effet positif sur ce critère uniquement dans le sous-groupe des patients sous oxygénothérapie à faible débit, - de l'absence de données sur la mortalité à J28 dans l'étude ACTT, - de l'absence de données permettant de conclure de manière robuste sur l'efficacité selon le stade de la maladie et la durée optimale de traitement ; - de l'absence de démonstration de l'impact du remdesivir sur la négativation attendue de la charge virale ; - et malgré le besoin médical majeur à disposer de médicaments efficaces et bien tolérés dans le traitement curatif du COVID-19 en raison de sa gravité, de sa contagiosité et de son impact sur l'organisation des soins, en particulier sur les unités de soins intensifs, ainsi que de l'absence de traitement curatif disponible ; <p>En l'état actuel des données disponibles, la Commission considère que VEKLURY (remdesivir) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients adultes et adolescents (âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg) atteints de la COVID-19 ayant une pneumonie et recevant une oxygénothérapie à faible débit.</p>

ISP	<p>Au vu des données actuellement disponibles, VEKLURY (remdesivir) n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Malgré les nombreuses incertitudes cliniques sur l'efficacité de VEKLURY (remdesivir) dans un contexte de stratégies thérapeutiques très rapidement évolutives, la place du VEKLURY (remdesivir) a été définie en considérant son utilité potentielle pour certains patients atteints d'infection sévère à SARS-CoV-2.</p> <p>Ainsi, et principalement sur la base des données préliminaires de l'étude ACTT du NIAID :</p> <ul style="list-style-type: none"> - qui suggèrent une quantité d'effet au mieux faible du remdesivir <i>versus</i> placebo, en association aux soins standards : réduction de 4 jours du délai de rétablissement clinique (11 jours <i>versus</i> 15 jours ; HR=1,32 [1,12-1,55]), critère de jugement principal de pertinence clinique discutable ; - des analyses en sous-groupe ayant montré une différence statistiquement significative sur le délai de rétablissement clinique uniquement chez les patients nécessitant une oxygénothérapie à faible débit à l'inclusion (HR de 1,47 ; IC95% [1,17; 1,84]) et l'absence de différence statistiquement significative dans les formes les plus sévères (patients nécessitant une oxygénothérapie à haut débit, une oxygénothérapie lors de la ventilation assistée non invasive ou invasive ou une oxygénothérapie par membrane extracorporelle (ECMO) ; - et de l'absence d'impact démontré dans cette étude sur la réduction de la mortalité à J14 (7,1% dans le groupe remdesivir <i>versus</i> 11,9% dans le groupe placebo (HR = 0,70; IC95% [0,47 à 1,04], NS, critère de jugement secondaire), bien que les analyses en sous-groupe suggèrent un effet positif sur ce critère uniquement dans le sous-groupe des patients sous oxygénothérapie à faible débit ; <p>la Commission, dans l'attente des résultats de mortalité à J28, considère que VEKLURY (remdesivir) pourrait constituer, en association aux soins standards, une option thérapeutique dans la prise en charge des patients âgés de 12 ans ou plus et pesant au moins 40 kg, hospitalisés pour la COVID-19 avec une pneumonie nécessitant une oxygénothérapie à faible débit, à l'exclusion de l'oxygénothérapie à haut débit, de l'oxygénothérapie lors de la ventilation assistée non invasive ou invasive ou de l'oxygénothérapie par membrane extracorporelle (ECMO).</p> <p>Des données supplémentaires sont nécessaires et attendues pour statuer avec un meilleur niveau de preuve sur l'efficacité, les effets indésirables et les risques du VEKLURY (remdesivir) dans l'indication de l'AMM.</p> <p>La Commission rappelle qu'il n'existe aucune donnée chez les patients avec insuffisance rénale ou hépatique, ainsi que chez la femme enceinte.</p> <p>L'utilisation du VEKLURY (remdesivir) doit s'accompagner d'une surveillance clinique étroite compte tenu des réactions indésirables possibles lors de l'injection (notamment hypotension artérielle) et un suivi de la fonction rénale et de la fonction hépatique (risques importants potentiels ou identifiés dans le cadre du PGR).</p>
Population cible	<p>La population cible de VEKLURY (remdesivir) peut être estimée comme correspondant à 30% des nouveaux cas de patients hospitalisés atteints de la COVID-19.</p>
Recommandations	<p>► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge</p> <p>Au regard des incertitudes actuelles concernant l'efficacité, la tolérance et les modalités d'utilisation (stade clinique, durée optimale d'utilisation et suivi des patients) du VEKLURY (remdesivir), d'un contexte de stratégies thérapeutiques très rapidement évolutives, et dans la mesure où la Commission a restreint le périmètre du remboursement du VEKLURY (remdesivir) par rapport à l'AMM, elle recommande que les prescriptions soient réalisées après un avis collégial.</p>

► Demandes de données

Considérant que les données disponibles dans cette indication sont préliminaires avec notamment des incertitudes sur la quantification de l'apport thérapeutique de VEKLURY (remdesivir) par rapport au placebo, la Commission conditionne le maintien de son avis favorable au remboursement à la soumission des données à J28 et notamment les données de mortalité de l'étude américaine ACTT avec un dépôt attendu dès leur disponibilité et au plus tard en octobre 2020. A cette occasion, la Commission précisera les données cliniques à recueillir dans le cadre de l'utilisation en vie réelle de VEKLURY (remdesivir).

Par ailleurs, la commission de la Transparence réévaluera VEKLURY (remdesivir) dans cette indication lorsque les résultats consolidés des études cliniques seront disponibles (y compris les essais DisCoVeRy et SOLIDARITY) et dès lors que la stratégie nationale de prise en charge du COVID-19 évoluera.

Il s'agit d'une demande d'inscription de la spécialité VEKLURY (remdesivir) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication d'AMM obtenue le 3 juillet 2020 « *traitement de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) chez les adultes et les adolescents (âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg) ayant une pneumonie et recevant une oxygénothérapie* ». Cette indication inclut donc tous les patients oxygéo-requérants, qu'ils soient sous ventilation ou non.

VEKLURY (remdesivir) est un antiviral à large spectre, dérivé monophosphate d'un analogue nucléosidique de l'adénine, qui a été préalablement développé dans la maladie à virus Ebola en raison de son activité *in vitro* et dans des modèles animaux sur ce virus, mais n'a pas démontré d'activité clinique dans cette maladie chez l'homme. Cet antiviral avait été identifié en janvier 2020 comme une option à évaluer dans le développement clinique de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19), en raison de son activité en culture cellulaire et modèles animaux contre les coronavirus MERS-CoV et SARS-CoV^{1,2}. Une étude récente a documenté l'activité *in vitro* du VEKLURY (remdesivir) sur le SARS-CoV-2³.

Pour rappel, le 8 juin 2020, l'EMA⁴ avait annoncé avoir débuté l'évaluation d'une demande d'AMM conditionnelle pour le VEKLURY (remdesivir). Le CHMP a rendu un avis favorable le 25 juin. La décision finale concernant l'AMM conditionnelle de la Commission Européenne (CE) a été rendue le 3 juillet 2020.

En France, suite à une demande d'ATU de cohorte déposée le 26 mars 2020, l'ANSM a octroyé une ATU de cohorte le 2 juillet 2020 dans un périmètre similaire à l'indication de l'AMM conditionnelle, à savoir : « Le remdesivir est indiqué pour le traitement de la maladie COVID-19 chez les adultes et les adolescents (âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg) ayant une pneumonie nécessitant une oxygénothérapie (voir rubrique 5.1 du RCP). Au vu des limites de la démonstration clinique en termes d'efficacité (voir rubrique 5.1 du RCP) et de sécurité, toute initiation de traitement doit faire l'objet au préalable d'un avis collégial. »⁵

A ce jour, il s'agit du seul médicament disposant d'une AMM conditionnelle dans le traitement de la COVID-19.

Rappel sur l'utilisation du VEKLURY (remdesivir) pendant la pandémie et avant l'AMM

Avant l'obtention de l'AMM, et dès le 23 mars 2020, le Haut Conseil de santé publique (HCSP) en date du 23 mars 2020, a recommandé l'utilisation du VEKLURY (remdesivir) dans le cadre d'essais thérapeutiques sur un mode de prescription compassionnelle, dans les formes hospitalisées sévères de COVID-19 : « *en cas de pneumonie avec insuffisance respiratoire aiguë (≥ 6 L O₂ par minute) ou avec défaillance d'organes. En l'absence de défaillance multiviscérale, un traitement par remdesivir est la seule option thérapeutique formalisée bien que sans niveau de preuve, si l'excrétion virale est documentée dans les prélèvements nasopharyngés ou respiratoires profonds (e.g. crachats induits, aspiration endotrachéale, lavage bronchoalvéolaire), en l'absence de contre-indications (amines vasopressives, inotropes, catécholamines, cytolysé hépatique supérieure à 5 N, clairance < 30 mL/min ou hémodialyse) ».*

¹ Sheahan T et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Science Translational Medicine*, 2017.

² Sheahan T et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nature Communications*, 2020.

³ Wang M et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Research*, 2020.

⁴ EMA. EMA receives application for conditional authorisation of first COVID-19 treatment in the EU. 8/06/2020.

⁵ ANSM. Autorisation temporaire d'utilisation de cohorte de VEKLURY (remdesivir). Lien : <https://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-de-cohorte-en-cours/Liste-des-ATU-de-cohorte-en-cours/REMDESIVIR-100-mg-solution-a-diluer-pour-perfusion>. [Consulté le 16/07/2020].

De plus, en date du 3 avril 2020, l'agence du médicament européenne (EMA) avait fourni des recommandations sur l'usage compassionnel du VEKLURY (remdesivir) au sein des Etats Membres dans l'indication « *Traitement des patients adultes et pédiatriques à partir de 12 ans pesant au moins 40 kg nécessitant une ventilation mécanique invasive, en raison d'une infection à COVID-19 confirmée par PCR ou qui ont connu un contact avec un cas confirmé de COVID-19, avec PCR en attente* » à la posologie de 200 mg à J1 puis 100 mg pendant 9 jours^{6,7}.

En date du 11 mai 2020⁸, l'EMA a élargi les indications de l'usage compassionnel au « *traitement des patients adultes et pédiatriques à partir de 12 ans pesant au moins 40 kg ayant une infection à COVID-19 sévère (hospitalisation nécessitant de l'oxygène supplémentaire, ventilation non invasive, appareils à oxygène à haut débit, ventilation mécanique invasive ou ECMO), confirmée par PCR ou qui ont connu un contact avec un cas confirmé de COVID-19, avec PCR en attente* ».

Le 1^{er} mai 2020, la FDA a octroyé une autorisation d'utilisation (Emergency Use Authorization ou EUA)⁹ pour permettre l'utilisation en urgence du VEKLURY (remdesivir) pour le traitement des adultes et des patients pédiatriques (à partir de 3,5 kg) hospitalisés ayant une infection sévère à SARS-CoV-2 confirmée ou suspectée.

Le NICE a communiqué le 5 juin 2020 sur l'octroi d'une opinion scientifique positive de l'agence britannique MHRA en vue d'un programme d'accès rapide au remdesivir¹⁰.

Selon le laboratoire, 1 800 patients ont bénéficié de VEKLURY (remdesivir) dans le monde dont 110 en France (dont 83 patients dans le cadre du programme d'usage compassionnel).

En date du 31 août 2020, le laboratoire Gilead a retiré sa demande de remboursement de la spécialité VEKLURY (remdesivir).

02 INDICATION THERAPEUTIQUE

« VEKLURY est indiqué pour le traitement de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) chez les adultes et les adolescents (âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg) ayant une pneumonie et recevant une oxygénothérapie (voir rubrique 5.1 du RCP) ».

03 POSOLOGIE

« L'utilisation de remdesivir est réservée aux structures de soins de santé dans lesquelles les patients peuvent être surveillés étroitement (voir rubrique 4.4 du RCP).

Posologie

La posologie recommandée de remdesivir chez les patients âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg est :

- Jour 1 : une dose de charge unique de 200 mg de remdesivir, administrés par perfusion intraveineuse,
- Jour 2 et suivants : 100 mg administrés une fois par jour par perfusion intraveineuse.

La durée totale du traitement doit être au minimum de 5 jours et ne pas être supérieure à 10 jours.

Populations particulières

Personnes âgées

⁶ EMA. 3 Avril 2020. EMA provides recommendations on compassionate use of remdesivir for COVID-19.

⁷ EMA. 3 Avril 2020. Conditions of use, conditions for distribution and patients targeted and conditions for safety monitoring addressed to member states for remdesivir available for compassionate use.

⁸ EMA. 11 May 2020. EMA recommends expanding remdesivir compassionate use to patients not on mechanical ventilation.

⁹ FDA press release. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Issues Emergency Use Authorization for Potential COVID-19 Treatment. May 01, 2020.

¹⁰ <https://www.nice.org.uk/advice/es27/chapter/Key-messages> [Consulté le 22/06/2020].

Aucune adaptation de la posologie de remdesivir n'est nécessaire chez les patients âgés de plus de 65 ans (voir rubriques 5.1 et 5.2 du RCP).

Insuffisance rénale

La pharmacocinétique de remdesivir n'a pas été évaluée chez les patients avec insuffisance rénale. Les patients avec un DFG_e ≥ 30 mL/min ont reçu remdesivir pour le traitement de la COVID-19 sans adaptation posologique. Remdesivir ne doit pas être utilisé chez les patients ayant un DFG_e < 30 ml/min (voir rubriques 4.4 et 5.2 du RCP).

Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique de remdesivir n'a pas été évaluée chez les patients avec insuffisance hépatique. La nécessité d'une adaptation posologique chez les patients avec insuffisance hépatique n'est pas connue (voir rubriques 4.4 et 5.2 du RCP).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de remdesivir chez les enfants âgés de moins de 12 ans ou et pesant < 40 kg n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Administration par voie intraveineuse.

Le remdesivir est administré par perfusion intraveineuse après dilution.

Il ne doit pas être administré sous forme d'injection intramusculaire (IM).

Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6 du RCP. »

Tableau 1 : Débit de perfusion recommandé — pour le remdesivir solution à diluer pour perfusion après dilution

Volume de la poche de perfusion	Durée de perfusion	Débit de perfusion
250 ml	30 min	8,33 ml/min
	60 min	4,17 ml/min
	120 min	2,08 ml/min

04 BESOIN MEDICAL^{11,12,13,14}

04.1 La maladie

En décembre 2019 est constaté l'émergence d'une nouvelle maladie (COVID-19) due à un nouveau coronavirus (SARS-CoV-2) avec pour point de départ Wuhan en Chine et, qui est devenue en quelques semaines une pandémie (OMS – 11 mars 2020)¹⁵.

Au niveau mondial, 7 759 691 cas confirmés sont rapportés au 14 juin 2020 (dont 1 472 636 en Europe) avec 430 127 décès (dont 171 358 en Europe) depuis le 31 décembre 2019¹⁶.

La France est confrontée à la vague pandémique depuis février 2020. Au 7 juillet 2020, 168 810 cas confirmés (38 cas le 27 février 2020) et 29 933 décès sont rapportés par Santé Publique France¹⁶.

¹¹ <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/PointSur?clef=2> [Consulté le 22/06/2020].

¹² <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/articles/infection-au-nouveau-coronavirus-sars-cov-2-covid-19-france-et-monde> [Consulté le 15/07/2020].

¹³ <http://www.academie-medecine.fr/communiquede-lacademie-nationale-de-medecine-covid-19-tracage-epidemiologique-et-ethique-medicale/> [Consulté le 22/06/2020].

¹⁴ https://www.has-sante.fr/jcms/p_3165982/fr/coronavirus-covid-19 [Consulté le 22/06/2020].

¹⁵ <https://www.who.int/fr/news-room/detail/27-04-2020-who-timeline---covid-19> [Consulté le 22/06/2020].

¹⁶ <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/articles/infection-au-nouveau-coronavirus-sars-cov-2-COVID-19-france-et-monde#block-242818> [Consulté le 21/06/2020].

En France, comme dans de nombreux autres pays, il est difficile d'estimer le taux d'attaque réel de la COVID-19 car de très nombreux patients n'ont pas été testés et les cas suspectés par l'approche syndromique n'ont pas été déclarés. Il en va de même pour le taux de létalité (nombre de décès par rapport au nombre de personnes infectées), estimé entre 0,3 et 0,6% pour l'ensemble de la population, donc très inférieur à celui de la grippe espagnole (2 à 4 %), mais supérieur à celui de la grippe saisonnière (0,1 %). Sur la base d'un nombre de décès cumulés début juin 2020 de 28 940 pour 151 325 cas confirmés par RT-PCR, le taux de létalité serait de 19% pour un taux de mortalité de 432 par million d'habitants¹⁷.

04.2 Aspects virologiques

Les coronavirus appartiennent à l'ordre des *Nidovirales* et à la famille des *Coronaviridae*. Ce sont de grands virus enveloppés à ARN simple brin, subdivisés en 4 genres *Alpha*-, *Beta*-, *Gamma*- et *Deltacoronavirus* responsables de diverses infections chez de nombreux animaux. Dans l'espèce humaine, seuls sont pathogènes certains alpha- et bêta-coronavirus ; ils sont responsables d'infections respiratoires hautes et basses pouvant être bénignes ou sévères. Leur ARN simple brin code une volumineuse ARN polymérase ARN-dépendante (RdRp) et plusieurs protéines structurales dont une glycoprotéine de surface (S pour *Spike protein*) responsable de l'aspect en couronne du virus en microscopie électronique et permettant la liaison à un récepteur de l'hôte.

Avant le présent épisode, deux coronavirus humains ont été à l'origine d'épidémies majeures au début du XXI^{ème} siècle : le SARS-CoV (pour Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus) et le MERS-CoV (Middle-East respiratory syndrome-related coronavirus).

Le SARS-CoV-2 (initialement nommé 2019-nCoV) a émergé dans l'espèce humaine au cours du dernier trimestre de 2019 à Wuhan en Chine. Sur le plan virologique, ce virus est très proche du SARS-CoV, ce qui a conduit les taxonomistes à le placer dans la même espèce (suivi du chiffre 2 pour le différencier du précédent)¹⁸, malgré une homologie de séquences de seulement 79% entre des deux virus¹⁹.

Le SARS-CoV-2 partage deux éléments majeurs de similarité avec le SARS-CoV :

- la polymérase RdRp,
- et la glycoprotéine S, ce qui explique que les deux virus utilisent le même récepteur cellulaire, à savoir l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE) de type 2.

Le SARS-CoV-2 présente une très forte homologie (96%) de séquences avec certains virus de chauves-souris mais la source de la contamination humaine reste encore inconnue.

04.3 Modes de transmission

Bien que les premiers cas d'infection par SARS-CoV-2 aient été identifiés comme liés à des contacts avec des animaux vivants du marché aux poissons de Wuhan, la transmission interhumaine a été depuis documentée avec l'identification de clusters et d'une augmentation rapide du nombre de cas²⁰.

¹⁷ <http://www.academie-medecine.fr/COVID-19-interpretation-des-donnees-de-morbidite-et-mortalite/> [Consulté le 21/06/2020].

¹⁸ Gorbalenya AE et al., Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses – a statement of the Coronavirus Study Group. *Bio RiX* 2020.

¹⁹ Lu et al, *Lancet*, 2020 : Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020; S0140-6736(20)30251-8.

²⁰ <https://jcidc.org/index.php/journal/article/view/12425/2181>, Diseases, P.I.S.f.I. 20200110.6881082 Undiagnosed Pneumonia China (Hubei)(08): Novel Coronavirus, WHO. 2020.

Les différentes estimations de l'indice de reproduction de base (R_0) compatibles avec la dynamique initiale à Wuhan publiées à ce jour se situent globalement entre 2 et 3^{21,22}, indiquant une transmissibilité du SARS-CoV-2 supérieure à celle de la grippe saisonnière et du MERS-CoV, et comparable avec celle du SARS-CoV.

Comme pour les autres coronavirus humains, le SARS-CoV-2 est transmis lors de contacts étroits par l'inhalation de gouttelettes infectieuses émises lors d'éternuements ou de toux par le patient. Le virus est retrouvé dans les voies aériennes supérieures et potentiellement dans les voies aériennes profondes.

La transmission des coronavirus des surfaces contaminées vers les mains n'a pas été prouvée. Cependant, elle ne peut être exclue, à partir de surfaces fraîchement contaminées par les sécrétions. Par ailleurs, les coronavirus survivent jusqu'à 3 heures sur des surfaces inertes sèches et jusqu'à 6 jours en milieu humide. Ainsi la transmission manuportée à partir de l'environnement est possible. Le SARS-CoV-2 peut être retrouvé dans les liquides biologiques dont les selles. La présence de virus dans les organes tels que le foie, le cœur et les reins n'est pas documentée. Seule une étude décrit la présence de virus dans les conjonctives²³. En outre, la transmission de SARS-CoV-2 à partir de personnes asymptomatiques a été décrite dans le cadre de clusters intrafamiliaux.

04.4 Caractéristiques cliniques de l'infection à SARS-CoV-2

Selon les données disponibles à ce jour la période d'incubation serait de 4,9 jours [4,4-5,5]²⁴ à 6,4 jours²⁵ ; sa médiane est de 4 jours (2-7) dans l'étude de Guan W et al.²⁶.

Le délai d'admission en hospitalisation après le début des signes est de 6,5 jours à 8 jours.

Plus de 80 % des cas sont des formes modérées, 14 % sont des formes graves.

Le délai de survenue d'un syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA) après le début des signes est de 9 jours. Les signes cliniques les plus fréquents sont : la fièvre, la toux, des myalgies et une asthénie. Des agueusies et des anosmies ont été récemment décrites. La diarrhée semble être retrouvée plus souvent chez les personnes âgées²⁷.

Bien que la plupart des infections soient spontanément résolutive, environ 15% des adultes infectés développent une pneumonie sévère qui nécessite une oxygénation supplémentaire et environ 5% progressent vers une forme grave avec insuffisance respiratoire hypoxémique, syndrome de détresse respiratoire aiguë et défaillance multi-organique qui nécessite une assistance ventilatoire, souvent pendant plusieurs semaines. Au moins la moitié des patients atteints de COVID-19 nécessitant une ventilation mécanique invasive sont décédés à l'hôpital et la charge associée sur les systèmes de santé, en particulier les unités de soins intensifs, a été écrasante dans la plupart des pays touchés^{28,29,30,31}.

²¹ Imai N, Cori A, Dorigatti I, Baguelin M, Donnelly C, Riley S, et al. Report 3: Transmissibility of 2019-nCoV. London: Imperial College London; 2020.

²² Abbott S, Hellewell J, Munday J, Funk S. The transmissibility of novel Coronavirus in the early stages of the 2019-20 outbreak in Wuhan: Exploring initial point-source exposure sizes and durations using scenario analysis [version 1; peer review: awaiting peer review]. Wellcome Open Research 2020;5.

²³ Zhang X, Chen X, Chen L., Deng C, Zou X, Liu W et al. The infection evidence of SARS-COV- 2 in ocular surface : a single-center cross-sectional study. <https://doi.org/10.1101/2020.02.26.20027938>.

²⁴ Jiang X, Rayner S, Luo MH. Does SARS-CoV-2 has a longer incubation period than SARS and MERS? J Med Virol. 2020 Feb 13.

²⁵ Lai CC, Shih TP, Ko WC, Tang HJ, Hsueh PR. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. Int J Antimicrob Agents. 2020 Feb 17:105924.

²⁶ Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020 Feb 28;NEJMoa2002032.

²⁷ HCSP. Avis relatif aux recommandations thérapeutiques dans la prise en charge du COVID-19 (complémentaire à l'avis du 5 mars 2020). 23 mars 2020.

²⁸ Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA 2020.

²⁹ Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet 2020; 395: 507–13.

³⁰ Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet 2020; 395: 1054–62.

³¹ Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, et al. COVID-19 in critically ill patients in the Seattle region—case series. N Engl J Med 2020.

L'âge médian des patients hospitalisés est de 72 ans et un peu plus de la moitié sont des hommes³². La tomodensitométrie (TDM) thoracique identifie dans la quasi-totalité des cas des images bilatérales en verre dépoli ; de plus, des infiltrats parenchymateux ont été observés dans les formes intermédiaires et des syndromes de consolidations pulmonaires lobulaires et sous-segmentaires dans les formes réanimatoires en dehors de toute infection bactérienne ou fongique.

Sur le plan clinique, il existe différentes présentations :

- une présentation simple au cours de laquelle le virus reste indétectable dans le sang (données actuelles) : formes asymptomatiques (pouvant être contagieuses), formes paucisymptomatiques et pneumonies.
- des formes graves, d'emblée ou vers le 7^{ème} jour d'évolution, qui se traduisent par une atteinte parenchymateuse, un sepsis, des surinfections bactériennes ou fongiques. Dans ces formes graves, une virémie peut être mise en évidence, et on observe également une thrombopénie, une lymphopénie marquée et polynucléose à neutrophiles.

Les facteurs de risque d'évolution défavorable sont :

- Caractéristiques démographiques

L'âge est un facteur majeur d'évolution défavorable surtout à partir de 70 ans. La mortalité augmente avec l'âge des patients. Les données publiées mettent en évidence une mortalité nulle avant l'âge de 9 ans, de 8% dans la classe d'âge 70-79 ans et 14,8% de décès dans la classe d'âge \geq 80 ans.

- Comorbidités

o Selon les données de la littérature

- Les personnes âgées de 70 ans et plus (même si les personnes âgées de 50 ans à 70 ans doivent être surveillées de façon plus rapprochée) ;
- Les personnes avec antécédents (ATCD) cardiovasculaires : hypertension artérielle* compliquée, ATCD d'accident vasculaire cérébral ou de coronaropathie, de chirurgie cardiaque, insuffisance cardiaque stade NYHA III ou IV ;
- Les diabétiques* non équilibrés ou présentant des complications ;
- Les personnes présentant une pathologie chronique respiratoire susceptible de décompenser lors d'une infection virale ;
- Les patients présentant une insuffisance rénale chronique dialysée ;
- Les malades atteints de cancer évolutif sous traitement.

o Malgré l'absence de données dans la littérature, en raison d'un risque présumé de COVID-19 grave compte-tenu des données connues pour les autres infections respiratoires, sont également considérées à risque de COVID-19 sévère :

- Les personnes avec une immunodépression congénitale ou acquise :
 - Médicamenteuse : chimiothérapie anticancéreuse, traitement immunosuppresseur, biothérapie et/ou corticothérapie à dose immunosuppressive,
 - infection à VIH non contrôlée ou avec des CD4 $<$ 200/mm³,
 - consécutive à une greffe d'organe solide ou de cellules souches hématopoïétiques,
 - liée à une hémopathie maligne en cours de traitement ;
- Les malades atteints de cirrhose au stade B du score de Child Pugh au moins ;
- Les personnes présentant une obésité morbide (indice de masse corporelle (IMC) $>$ 40kg/m²) : par analogie avec la grippe A(H1N1) pdm09 mais aussi, en cas d'obésité avec IMC $>$ 30 kg/m² ³³,
- Un antécédent de splénectomie ou une drépanocytose homozygote en raison d'un risque accru de surinfection bactérienne ;
- S'agissant des femmes enceintes, compte tenu des données disponibles et considérant qu'elles sont très limitées, il est recommandé d'appliquer les mesures détaillées dans le document du HCSP qu'au troisième trimestre de la grossesse.

³² Santé Publique France. COVID-19 : point épidémiologique du 9 juillet 2020. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-point-epidemiologique-du-9-juillet-2020>

³³ Compte tenu de l'expérience de terrain des réanimateurs auditionnés (non publiées).

04.5 Traitements

Les attentes sont fortes pour disposer d'un traitement de cette maladie.

La recherche française et internationale se sont mobilisées avec une rapidité inédite, et plusieurs essais sont encore actuellement en cours (clinicaltrials.gov) dont plusieurs médicaments déjà disponibles dans d'autres indications et « repositionnés » dans la COVID-19. Il s'agit notamment de traitements antiviraux, antirétroviraux, immunomodulateurs.

4.5.1 Hydroxychloroquine et lopinavir/ritonavir

À titre dérogatoire et temporaire, des recommandations thérapeutiques de prise en charge curative ont été élaborées par le HCSP, les 5 et 23 mars 2020, suivies de décrets pris dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire. Le recours à l'hydroxychloroquine et au lopinavir/ritonavir a ainsi été autorisé dans les formes sévères de COVID-19, uniquement en milieu hospitalier et après décision collégiale et jusqu'au 26 mai 2020. A cette date, le HCSP a modifié ses recommandations après analyse des recommandations internationales relatives à l'utilisation de l'hydroxychloroquine dans la COVID-19, les publications sur le sujet, dont un article du Lancet³⁴, des rapports des centres régionaux de pharmacovigilance rapportant des effets indésirables potentiellement graves, en particulier cardiovasculaires, en lien avec l'utilisation de ce médicament, et a recommandé :

- « de ne pas utiliser l'hydroxychloroquine (seule ou associée à un macrolide) dans le traitement du COVID-19,
- d'évaluer le bénéfice/risque de l'utilisation de l'hydroxychloroquine dans les essais thérapeutiques,
- de renforcer la régulation nationale et internationale des différents essais évaluant l'hydroxychloroquine dans le COVID-19. »

4.5.2 Autres

Le HCSP a également recommandé, le 27 avril 2020³⁵, l'utilisation du plasma de convalescents lorsque l'inclusion d'un patient dans un essai thérapeutique n'est pas possible, en particulier pour des raisons d'éloignement géographique, en retenant les mêmes indications que celles définies par les critères d'inclusion dans les essais thérapeutiques en cours en France c'est-à-dire les formes modérées ou sévères de COVID-19, sur décision médicale collégiale au niveau de l'unité de soins où le patient est pris en charge.

Les données de l'essai RECOVERY (Randomised Evaluation of COVID-19 thERapY, NCT04381936) sur l'utilisation de la dexaméthasone ont montré un effet bénéfique sur la mortalité chez des patients ayant besoin d'une ventilation mécanique ou d'une oxygénothérapie³⁶.

Dans son avis actualisé du 23 juillet 2020, le HCSP a actualisé ses recommandations sur la prise en charge des patients atteints de COVID-19. Il conclut que les données actuelles disponibles issues de la littérature n'apportent pas la preuve d'un bénéfice sur l'évolution du COVID-19 des traitements à effet antiviral supposé, des immunomodulateurs, du plasma de convalescents ; le HCSP ne recommande pas leur usage en dehors des essais cliniques. Le HCSP préconise l'usage de la corticothérapie (dexaméthasone à la dose de 6 mg/j pour une durée maximale de 10 jours), après évaluation du rapport bénéfice/risque individuel (recommandation provisoire dans l'attente de résultats complets de l'étude RECOVERY voire d'autres études) chez les patients de moins de 70 ans oxygéno-requérants de médecine et de réanimation³⁷.

³⁴ Mehra MR et al. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. The Lancet. Published Online May 22, 2020.

³⁵ HCSP. Avis relatif à l'utilisation de plasma de convalescents chez les malades atteints de Covid-19. 27 avril 2020.

³⁶ The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 — Preliminary Report. published on July 17, 2020, at NEJM.org.

³⁷ HCSP. Rapport relatif à l'actualisation de la prise en charge des patients atteints de Covid-19. 23 juillet 2020.

En date du 2 septembre 2020, l'OMS a publié des recommandations concernant l'usage des corticoïdes suite à la réalisation d'une méta-analyse³⁸ suggérant un bénéfice sur la mortalité. Il recommande l'usage des corticoïdes par voie systémique (dexaméthasone, hydrocortisone) pour le traitement des patients ayant une COVID-19 sévère et critique³⁹. Ainsi, la corticothérapie fait partie intégrante de la panoplie du standard de soins (cf. 05.2 comparateurs non médicamenteux).

A noter que la commission de la Transparence n'a pas évalué ces médicaments qui ne disposent pas d'AMM, dans le cadre de ses évaluations en vue d'une prise en charge par la solidarité nationale. **Compte tenu du caractère parfois grave de la COVID-19, de sa contagiosité et de l'impact sur l'organisation des soins, en particulier sur les unités de soins intensifs, ainsi que de l'absence de traitement curatif disponible, il existe un besoin médical majeur à disposer de médicaments efficaces et bien tolérés dans le traitement de l'infection au SARS-CoV-2.**

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents de VEKLURY (remdesivir) sont les médicaments utilisés pour le traitement de la COVID-19 chez les adultes et les adolescents (âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg) ayant une pneumonie et recevant une oxygénothérapie.

05.1 Médicaments

A ce jour, VEKLURY (remdesivir) est le seul médicament antiviral disposant d'une AMM conditionnelle pour le traitement de la COVID-19.

Aucun autre médicament ne dispose aujourd'hui d'une AMM ni même d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) ou d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) dans la prise en charge à visée curative ou préventive (prophylaxie pré ou post exposition ou vaccination) de la COVID-19.

Plusieurs candidats médicaments sont actuellement en cours d'étude ciblant différents mécanismes d'action sur le SARS-CoV-2 (Annexe1) :

- des médicaments qui visent à freiner la multiplication du virus (antiviraux) ;
- des médicaments qui visent à moduler le système immunitaire : vaccins (BCG), anticorps de donneurs (plasma de convalescent)³⁵, anticorps monoclonaux (anakinra, canakinumab, sarilumab, tocilizumab), corticoïdes notamment la dexaméthasone (les données préliminaires de l'essai RECOVERY (*Randomised Evaluation of COVID-19 thERapY*, NCT04381936) ont montré un effet bénéfique sur la mortalité de l'utilisation de la dexaméthasone chez des patients ayant besoin d'une ventilation mécanique ou d'une oxygénothérapie)³⁶, interférons. En effet, le SARS-CoV-2 a la capacité d'engendrer une forte réaction inflammatoire du tissu pulmonaire liée à une libération explosive et incontrôlée de molécules (cytokines) pro-inflammatoires, souvent à l'origine de complications graves (SDRA) conduisant à une hospitalisation en réanimation avec une mortalité accrue.

En date du 2 septembre 2020, l'OMS a publié des recommandations³⁹ concernant l'usage des corticoïdes par voie systémique (dexaméthasone, hydrocortisone) pour le traitement des patients ayant une **COVID-19 sévère et critique**. Par ailleurs l'OMS souligne que : « *Au fur et à mesure que des thérapies supplémentaires émergent pour la COVID-19, notamment de nouveaux immunomodulateurs, il deviendra de plus en plus important de déterminer comment ceux-ci interagissent avec les corticostéroïdes systémiques. Toutes les thérapies expérimentales pour la COVID-19 sévère et critique (y compris le remdesivir) doivent être comparées aux corticostéroïdes systémiques ou évaluées en association avec des corticostéroïdes systémiques par rapport aux corticostéroïdes systémiques seuls.* »³⁹

³⁸ WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis. JAMA. 2020.

³⁹ Corticosteroids for COVID-19. Living guidance. OMS. 2 septembre 2020.

Ainsi, la corticothérapie fait partie intégrante de la panoplie du standard de soins mentionné ci-après.

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Le standard de soins consiste en une prise en charge hospitalière des patients symptomatiques avec des formes sévères de la COVID-19, comportant un traitement de soutien (« supportive care»), principalement pour prévenir la détérioration de la fonction respiratoire des patients. Ce traitement de soutien peut inclure : une oxygénothérapie, une ventilation mécanique, une oxygénation par membrane extracorporelle (ECMO), des stratégies de ventilation protectrice du poumon, l'utilisation de drogues inotropes, d'un traitement antibiotique pour prévenir ou traiter les infections secondaires et l'hémodialyse. Elle inclut désormais les corticoïdes dans les formes sévères et critiques de la COVID-19.

Le HCSP a précisé que le traitement de soutien constituant le standard de soins actuel, dit *standard of care* (SOC), demeure le traitement de référence, quelle que soit la gravité de la COVID-19^{Erreur ! Signet non défini.}

► Conclusion

Actuellement, il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent disposant d'une AMM. VEKLURY (remdesivir) est le seul traitement antiviral disposant d'une AMM conditionnelle dans le traitement de la COVID-19.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	AMM		PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours Si non pourquoi	Indication Idem à celle évaluée ou restreinte	Oui / Non / En cours Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Allemagne	Oui	-	En cours	-
Pays-Bas	Oui	-	En cours	-
Belgique	Oui	-	En cours	-
Espagne	Oui	-	En cours	-
Italie	Oui	-	En cours	-
Royaume-Uni*	En cours	-	En cours	-
USA**	En cours	-	En cours	-

*En date du 5 juin 2020, le NICE et l'agence britannique MHRA ont communiqué sur l'octroi d'une AMM pour le remdesivir en procédure accélérée. Le NICE a publié un « evidence summary » le 5 juin 2020 résumant les données cliniques relatives au remdesivir⁴⁰.

**Le 1^{er} mai 2020, la FDA a autorisé en urgence l'utilisation du remdesivir, sur la base des résultats préliminaires non publiés de l'étude Adaptive COVID-19 Treatment Trial (NCT04280705) du National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)⁹.

Le 24 juillet 2020, la NIH des Etats-Unis⁴¹ a émis des recommandations relatives au recours du remdesivir dans la prise en charge de la COVID-19 sévère :

« Recommendation for Prioritizing Limited Supplies of Remdesivir : Because remdesivir supplies are limited, the Panel recommends prioritizing **remdesivir** for use in hospitalized patients with COVID-19 who require supplemental oxygen but who do not require oxygen delivery through a high-flow

⁴⁰ NICE. COVID 19 rapid evidence summary: Remdesivir for treating hospitalised patients with suspected or confirmed COVID-19. Published on 5 June 2020.

⁴¹ NIH. Disponible sur : <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/antiviral-therapy/remdesivir/> [Consulté le 24/07/2020].

device, noninvasive ventilation, invasive mechanical ventilation, or extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) (BI).

Recommendation for Patients With Mild or Moderate COVID-19 : There are insufficient data for the Panel to recommend either for or against the use of **remdesivir** in patients with mild or moderate COVID-19. »

En date du 7 mai 2020, le Japon a également approuvé l'utilisation du remdesivir.

En date du 11 juin 2020, la Direction de l'évaluation des médicaments et des technologies à des fins de remboursement et de la Direction des services de santé de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) du Québec ont émis un avis sur la place du remdesivir dans le traitement de la COVID-19 (Cf. synthèse en annexe 2)⁴².

07 ANALYSE DES DONNÉES DISPONIBLES

Le plan de développement du VEKLURY (remdesivir) repose sur 5 études cliniques :

- **Essai⁴³ réalisé en Chine, dans la province de Hubei, de phase III, chez des patients atteints de COVID-19 sévère**, multicentrique, randomisé, en double aveugle, contrôlé *versus* placebo. Les patients inclus étaient âgés d'au moins 18 ans, avec une PCR positive au SARS-CoV-2, une SpO₂ ≤ 94% en air ambiant ou un ratio PaO₂/FiO₂ ≤ 300 mm Hg, et une pneumonie confirmée par l'imagerie. Ils avaient des symptômes depuis moins de 12 jours. Cette étude est terminée et publiée.
- **Essai de phase III ACTT (Adaptive COVID-19 Treatment Trial)⁴⁴, chez des patients atteints de COVID-19 modérée à sévère**, multicentrique, adaptatif, randomisé, en double aveugle, contrôlé *versus* placebo. Les patients inclus étaient âgés de plus de 18 ans, hospitalisés avec une PCR positive au SARS-CoV-2 et soit une SpO₂ ≤ 94% en air ambiant, soit des infiltrats pulmonaires confirmés par imagerie, soit un besoin en oxygénothérapie. Deux profils de patients ont été inclus dans cette étude : des patients avec une maladie dite « sévère » (88,7%) ayant soit une SpO₂ ≤ 94% en air ambiant, soit un besoin en oxygénothérapie, soit une ventilation mécanique ; des patients avec une maladie dite « modérée » (11,3%) ayant une SpO₂ > 94% et une fréquence respiratoire < 24 respirations/min sans besoin d'oxygène. Cette étude étant toujours en cours, **seuls des résultats préliminaires sont disponibles et publiés**.
- **Essai de phase III (SIMPLE)⁴⁵, chez des patients atteints de COVID-19 sévère** (GS-US-540-5774), multicentrique, randomisé, ouvert, a comparé deux schémas d'administration du remdesivir : un groupe a reçu le traitement par remdesivir administré pendant 5 jours *versus* un groupe ayant reçu un traitement par remdesivir administré pendant 10 jours. Cette étude ne comportait pas de groupe contrôle placebo ou soins standards seuls. Les patients inclus étaient âgés d'au moins 12 ans, avec une PCR positive au SARS-CoV-2 et des infiltrats pulmonaires confirmés par l'imagerie. Ces patients étaient considérés comme « sévères » car ils avaient une SpO₂ ≤ 94% ou nécessitaient une oxygénothérapie. Cette étude est terminée et publiée.
- **Essai de phase III (SIMPLE), chez des patients atteints de COVID-19 modérée** (GS-US-540-5773), multicentrique, randomisé, ouvert, a comparé deux schémas d'administration du remdesivir *versus* soins standards seuls : un groupe de traitement par remdesivir sur une durée de 5 jours ou sur une durée de 10 jours, en association aux soins standards *versus* soins standards seuls. Les patients inclus étaient âgés d'au moins de 12 ans, avec une PCR positive au SARS-CoV-2 et des infiltrats pulmonaires confirmés à l'imagerie. Les patients

⁴² COVID-19 et Remdesivir. Québec, Qc : INESSS; 2020. 48 p. https://www.inesss.gc.ca/fileadmin/doc/INESSS/COVID-19/COVID-19_remdesivir.pdf [Consulté le 21/06/2020].

⁴³ Wang Y et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial [published correction appears in Lancet. 2020 May 30;395(10238):1694]. Lancet. 2020;395(10236):1569-1578.

⁴⁴ Beigel et al. Remdesivir for the Treatment of COVID-19 — Preliminary Report. NEJM. Published Online May 22th, 2020.

⁴⁵ Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, Marks KM, Bruno R, Montejano R, et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. N Engl J Med. 27 mai 2020.

étaient considérés comme « modérés » car ils avaient une SpO₂ > 94% en air ambiant (**Population non retenue par l'AMM**). Les résultats de cette étude réalisée chez les patients atteints d'une infection modérée ne seront pas pris en compte.

- **Essai de phase III (DisCoVeRy), chez des patients atteints de COVID-19 sévère**, multicentrique, adaptatif, randomisé, ouvert, a comparé différentes stratégies thérapeutiques dont le traitement par remdesivir associé à une prise en charge standard. Les patients inclus étaient âgés de plus de 18 ans, avec une PCR positive au SARS-CoV-2 et une SpO₂ ≤ 94% en air ambiant ou nécessitant une ventilation mécanique ou une oxygénothérapie. A ce jour, le traitement étudié est le remdesivir ; les autres bras de traitement (hydroxychloroquine, lopinavir/ritonavir avec ou sans interféron β-1a) ont été arrêté. Les résultats de cette étude sont attendus et aucun résultat n'a été communiqué.

Pour cette évaluation, le laboratoire a fourni les publications des études dont les résultats sont disponibles, à savoir l'étude chinoise, l'étude ACTT, et l'étude SIMPLE chez les patients sévères, mais pas les rapports d'étude.

07.1 Efficacité

7.1.1 Etude *versus* placebo, réalisée en Chine chez des patients atteints de COVID-19 sévère.

Référence	Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial ⁴³
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT04257656
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité et la tolérance du remdesivir par rapport au placebo chez les patients adultes admis à l'hôpital pour une COVID-19 sévère.
Type de l'étude	Étude de phase III, de supériorité, multicentrique, contrôlée <i>versus</i> placebo, randomisée, double-aveugle, groupe parallèle.
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{ère} patient inclus) : 6 février 2020 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 29 mars 2020 Etude conduite dans 10 centres en Chine (Wuhan, province de Hubei).
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Âge ≥ 18 ans ; - Infection à SARS-CoV-2 confirmée par RT-PCR, ayant les complications suivantes : <ul style="list-style-type: none"> o une pneumonie confirmée par imagerie thoracique, o SpO₂ ≤ 94 % <u>ou</u> rapport PaO₂/FiO₂ ≤ 300 mm Hg ; - Apparition des symptômes depuis 12 jours ou moins.
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Grossesse ou allaitement ; - Cirrhose hépatique ; - Taux d'ALAT ou d'ASAT > 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) ; - Débit de filtration glomérulaire estimée (DFGe) < 30 mL/min ou thérapie de substitution à la fonction rénale, hémodialyse, dialyse péritonéale ; - Possibilité de transfert du patient vers un hôpital non universitaire dans les 72 heures ; - Inscription à une étude clinique pour le traitement du COVID-19 dans les 30 jours précédant le dépistage.
Traitements étudiés	<p>Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 2 :1) pour recevoir :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>remdesivir</u> par voie IV (200 mg à J1, puis 100 mg par jour de J2 à J10) ; - <u>placebo</u> par voie IV (même schéma posologique). <p><u>Traitements concomitants</u> : lopinavir-ritonavir, interféron alfa-2b et corticostéroïdes.</p> <p>La randomisation a été stratifiée selon le besoin en oxygénothérapie :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pas d'assistance respiratoire ou oxygène à faible débit (lunette, masque), - Oxygène à haut débit, ventilation non invasive, ventilation invasive ou ECMO.
Critère de jugement principal	<p>Délai d'amélioration clinique à J28, défini par une réduction de 2 points du stade clinique des patients sur une échelle ordinale à six points, ou une sortie de l'hôpital.</p> <p><u>Echelle des stades cliniques en 6 points</u> :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. sortie de l'hôpital ou ayant atteint les critères de sortie (définis comme la convalescence clinique, la normalisation de la pyrexie, la fréquence respiratoire <

	<p>24 respirations par minute, la saturation en oxygène périphérique > 94% de l'air ambiant et le soulagement de la toux, le tout maintenu pendant au moins 72 h) ;</p> <ol style="list-style-type: none"> 2. hospitalisé ne nécessitant pas d'oxygénothérapie ; 3. oxygénothérapie à faible débit (mais ne nécessitant pas une ventilation à haut débit ou une ventilation non invasive) ; 4. ventilation non invasive ou oxygénothérapie à haut débit ; 5. ventilation mécanique invasive ou ECMO ; 6. décès.
Principaux critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> - Mortalité toutes causes confondues à J28 ; - Proportions de patients avec ARN viral détecté et charge en ARN viral (mesuré par RT-PCR quantitative).
Taille de l'échantillon	<p>Afin de mettre en évidence un hazard ratio de 1,4 entre les deux groupes de traitement, le délai d'amélioration clinique attendue dans le groupe contrôle étant de 21 jours et celui dans le groupe expérimental de 15 jours (soit une différence de 6 jours), avec une puissance de 80 % et un risque alpha unilatéral de 0,05, le nombre de sujets nécessaires a été évalué à 453 (151 dans le groupe placebo et 302 dans le groupe remdesivir).</p> <p><i>Aucun patient n'a été recruté après le 12 mars 2020, en raison du contrôle de l'épidémie à Wuhan et sur la base des critères de fin d'étude spécifiés dans le protocole, le conseil indépendant de sécurité et de contrôle des données a recommandé de mettre fin à l'étude et d'analyser les données le 29 mars. Ainsi, l'analyse intermédiaire prévue au protocole a été abandonnée. La puissance statistique de l'étude a été réduite de 80 % à 58 % avec le recrutement de 236 patients (autres hypothèses statistiques non modifiées).</i></p>
Méthode d'analyse des résultats	<p><u>Analyse intermédiaire :</u> Une analyse intermédiaire était prévue après l'inclusion de 240 patients si le conseil indépendant de sécurité et de contrôle des données le demandait.</p> <p><u>Analyse des critères de jugement finales</u> Le délai d'amélioration clinique a été évalué après que tous les patients aient atteint le 28^{ème} jour ; aucune amélioration clinique au 28^{ème} jour ou décès avant le 28^{ème} jour n'a été considérée comme une censure à droite au 28^{ème} jour. Le délai d'amélioration clinique a été représenté par les courbes de Kaplan-Meier et comparé par un test de log-rank. Les HR et les intervalles de confiance à 95% (IC_{95%}) pour l'amélioration clinique et pour la détérioration clinique ont été calculés selon un modèle des risques proportionnels de Cox.</p>

Résultats :

► **Effectifs**

Au total, 237 patients ont été randomisés dans l'étude :

- 158 patients dans le groupe remdesivir ;
- 79 patients dans le groupe placebo.

Dans le groupe placebo, 1 patient est sorti de l'étude (retrait du consentement). Dans le groupe remdesivir, 3 patients n'ont pas reçu de traitement.

Au total, 155 patients ont été traités par remdesivir (dont 5 patients ayant reçu moins de 5 jours de traitement) et 78 patients ont reçu le placebo (dont 2 patients ayant reçu moins de 5 jours de traitement).

► **Principales caractéristiques des patients à l'inclusion**

L'âge médian des patients inclus dans l'étude était de 65 ans (Tableau 1). La majorité des patients était de sexe masculin (56% dans le groupe remdesivir et 65% dans le groupe placebo). La comorbidité la plus fréquente était l'hypertension artérielle, suivie du diabète et des coronaropathies. Les groupes n'étaient pas équilibrés concernant les comorbidités et la sévérité de la maladie.

A l'inclusion, le traitement concomitant à base de lopinavir-ritonavir a été administré chez 18 % (42/236) patients. La majorité des patients étaient en catégorie 3 sur l'échelle ordinale à six points de l'état clinique.

Tableau 1. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion

	Groupe RDV (N = 158)	Groupe Pbo (N = 78)
Age médian, ans (min – Max)	66 (57- 73)	64 (53 – 70)
Sexe masculin, n(%)	89 (56)	51 (65)
Hypertension artérielle, n(%)	72 (46)	30 (38)
Diabète, n(%)	40 (25)	16 (21)
Coronaropathie, n(%)	15 (9)	2 (3)
Fréquence respiratoire > 24 respirations par minute, n(%)	36 (23)	11 (14)
Echelle à 6 catégories à J1, n(%)		
2-hospitalisation, ne nécessitant pas d'oxygénothérapie	0	3 (4)
3-hospitalisation, nécessitant une oxygénothérapie	129 (82)	65 (83)
4-hospitalisation, nécessitant ventilation mécanique non invasive ou O2 haut débit	28 (18)	9 (12)
5-hospitalisation, nécessitant une ventilation mécanique invasive ou ECMO	0	1 (1)
6-décès	1 (1)	0
Charge virale des écouvillons nasopharyngés et oropharyngés, log₁₀ copies par ml		
Moyenne (ET)	4,7 (0,3)	4,7 (0,4)
Antécédents de traitements, n(%)		
Interferon alfa-2b	29 (18)	15 (19)
Lopinavir-ritonavir	27 (17)	15 (19)
Antibiotiques	121 (77)	63 (81)
Corticostéroïdes	60 (38)	31 (40)

ECMO = oxygénation par membrane extracorporelle ; ET = écart-type ; Max = maximum ; min = minimum ; Pbo = placebo ; RDV = remdesivir

Le délai médian entre l'apparition des symptômes et le début du traitement à l'étude était de 10 jours (Tableau 2). Pendant leur séjour à l'hôpital, 155 (66%) patients ont reçu des corticostéroïdes, avec un délai médian de 8 jours entre le début des symptômes et la corticothérapie ; 91 (39%) patients ont reçu des corticostéroïdes avant l'inclusion.

Tableau 2. Traitements reçus avant et après l'inclusion

	Groupe RDV (N = 158)	Groupe Pbo (N = 78)
Délai entre l'apparition des symptômes et le début du traitement expérimental, en jours, n/N (%)*		
Médiane (min – Max)	11 (9 – 12)	10 (9–12)
Précoce (≤10 jours à partir de l'apparition des symptômes)	71/155 (46)	47 (60)
Tardif (>10 jours à partir de l'apparition des symptômes)	84/155 (54)	31 (40)
Interferon alfa-2b, n (%)	46 (29)	30 (38)
Lopinavir-ritonavir, n (%)	44 (28)	23 (29)
Vasopresseurs, n (%)	25 (16)	13 (17)
Thérapie de substitution rénale, n (%)	3 (2)	3 (4)
Oxygène à haut débit, n (%)		
Ventilation mécanique non invasive	14 (9)	3 (4)
Ventilation mécanique invasive	11 (7)	10 (13)
Ventilation mécanique ou ECMO	2 (1)	0
Antibiotiques, n (%)	142 (90)	73 (94)
Corticostéroïdes, n (%)	102 (65)	53 (68)
Délai entre l'apparition des symptômes et la thérapie par corticostéroïdes, en jours		
Médiane (min – Max)	9 (7 – 11)	8 (6 – 10)
Durée de la thérapie aux corticostéroïdes, en jours		
Médiane (min – Max)	9 (5 – 15)	10 (6 – 16)

ECMO = oxygénation par membrane extracorporelle ; Max = maximum ; min = minimum ; Pbo = placebo ; RDV = remdesivir

*Trois patients n'ont pas commencé le traitement et ne sont donc pas inclus dans le temps écoulé entre l'apparition des symptômes et le début des analyses de sous-groupes.

► Critère de jugement principal : délai d'amélioration clinique évalué par investigateurs (population ITT)

Il n'a pas été mis en évidence de supériorité du remdesivir par rapport au placebo en termes de délai jusqu'à l'amélioration clinique à 28 jours (médiane 21,0 jours dans le groupe remdesivir [IQR : 13,0-28,0] *versus* 23,0 jours [15,0-28,0] dans le groupe placebo ; HR = 1,23 [IC_{95%} : 0,87-1,75], NS) ; et sur la mortalité à 28 jours (14% dans le groupe remdesivir *versus* 13% dans le groupe placebo (différence = 1,1% ; IC_{95%} [-8,1 ; 10,3])).

► Critères de jugement secondaires non hiérarchisés

Il n'a pas été mis en évidence de supériorité du remdesivir par rapport au placebo sur la mortalité à 28 jours (14% dans le groupe remdesivir *versus* 13% dans le groupe placebo (différence = 1,1% ; IC_{95%} [-8,1 ; 10,3]), NS).

La charge virale SARS-CoV-2 mesurée par RT-PCR au niveau des sécrétions nasopharyngées ou oropharyngées était de 4,7 log à l'inclusion dans les deux groupes, et il n'a pas été mis en évidence de différence entre les deux groupes sur sa décroissance.

7.1.2 Etude ACTT *versus* placebo, chez des patients atteints de COVID-19 modérée à sévère (NIH/NIAID)⁴⁴

L'étude ACTT est une étude adaptative dont l'objectif général est d'évaluer l'efficacité et la tolérance des traitements du COVID-19 chez les patients hospitalisés.

Selon le protocole enregistré sur le site de Clinicaltrials.gov, l'étude ACTT compare différents agents thérapeutiques expérimentaux à un groupe témoin. Il est prévu une surveillance intermédiaire pour introduire de nouveaux groupes et permettre un arrêt précoce pour futilité, efficacité ou innocuité. Si une thérapie se révèle efficace, ce traitement peut devenir le groupe contrôle pour la comparaison avec de nouveaux traitements expérimentaux. Un tel changement serait accompagné d'une mise à jour de l'effectif de l'échantillon. Étant donné que les soins standards peuvent évoluer / s'améliorer au fil du temps à mesure que l'on en apprend davantage sur la prise en charge du COVID-19, les comparaisons de l'innocuité et de l'efficacité seront basées sur les données de patients randomisés simultanément. Un comité indépendant de surveillance des données et de la sécurité (DSMB) surveillera activement les données intermédiaires afin de formuler des recommandations sur la fermeture précoce de l'étude ou les modifications des groupes d'étude.

Les données publiées à ce jour concernent uniquement les résultats préliminaires sur VEKLURY (remdesivir).

Référence	Beigel JH et al. Remdesivir for the Treatment of COVID-19 — Preliminary Report
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT04280705
Objectif principal de l'étude	Évaluer l'efficacité du remdesivir (RDV) par rapport au placebo sur le délai de rétablissement clinique des patients atteints de COVID-19
Type de l'étude	Essai de phase III, de supériorité, multicentrique, contrôlé, randomisé, double aveugle, adaptatif, en groupes parallèles, comparatif <i>versus</i> placebo chez des patients adultes hospitalisés pour une infection au SARS-CoV-2.
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{er} patient inclus) : 21 février 2020 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 19 avril 2020 Étude conduite dans 60 centres aux États-Unis (45 sites), Danemark (8), Royaume-Uni (5), en Grèce (4), Allemagne (3), Corée (2), Mexique (2), Espagne (2), Japon (1) et Singapour (1).
Principaux critères d'inclusion	- Patients adultes (18 à 99 ans), - Hospitalisés avec des symptômes évocateurs d'une infection au SARS-CoV-2 confirmée (PCR ou autre test), - Râles / crépitements mis en évidence à l'examen ET SpO ₂ ≤ 94% sur l'air ambiant OU besoin d'oxygène supplémentaire OU nécessitant une ventilation mécanique. Les femmes en âge de procréer : autorisées si abstinence ou contraception efficace.
Principaux critères de non-inclusion	- Taux d'ALAT ou d'ASAT > 5 fois LSN, - DFG _e < 30 mL/min, - Grossesse ou allaitement,

	<ul style="list-style-type: none"> - Sortie prévue de l'hôpital ou transfert vers un autre hôpital qui n'est pas un site d'étude dans les 72 heures, - Allergie à tout médicament à l'étude.
Schéma de l'étude	<p>La randomisation a été stratifiée par site d'étude et selon le score de gravité de la maladie au moment de l'inclusion.</p>
Traitements étudiés	<p>Les patients éligibles ont été randomisés (ratio 1 : 1), pour recevoir :</p> <ul style="list-style-type: none"> - remdesivir (RDV) par voie intraveineuse avec une dose de charge de 200 mg à J1, suivi d'une dose d'entretien de 100 mg/j de J2 à J10 ou jusqu'à la sortie de l'hôpital ou le décès. - placebo par voie IV selon le même schéma posologique. <p><u>Traitements concomitants</u> : Tous les patients ont reçu des soins standards.</p>
Critère de jugement principal	<p>Le critère principal a été <u>initialement défini</u> par le pourcentage de patients rapportant chaque indice de sévérité sur une échelle ordinale à 8 points à J15 (allant de 1 : décès à 8 : non hospitalisé, aucune limitation des activités). Ce critère est devenu le critère secondaire clé*.</p> <p><u>Le critère de jugement principal, après amendement, a été défini comme :</u> Délai de rétablissement clinique, défini comme le premier jour, au cours des 28 jours suivant l'inclusion, au cours duquel un patient satisfaisait aux catégories 1, 2 ou 3 sur l'échelle ordinale à huit catégories :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Non hospitalisé, aucune limitation des activités ; 2. Non hospitalisé, limitation des activités et / ou nécessitant de l'oxygène à domicile ; 3. Hospitalisé, ne nécessitant pas d'oxygène supplémentaire - ne nécessite plus de soins médicaux continus (utilisé si l'hospitalisation a été prolongée pour des raisons de contrôle des infections) ; 4. Hospitalisé, ne nécessitant pas d'oxygène supplémentaire - nécessitant des soins médicaux continus (liés au COVID-19 ou autre) ; 5. Hospitalisé, nécessitant de l'oxygène supplémentaire ; 6. Hospitalisé, sous ventilation non invasive ou avec appareils à oxygène à haut débit ; 7. Hospitalisé, sous ventilation mécanique invasive ou ECMO ; 8. Décès. <p><i>*Selon les auteurs, le changement a été proposé le 22 mars 2020 par les statisticiens de l'essai qui n'avaient aucune connaissance des traitements alloués et des résultats. Lorsque ce changement a été proposé, 72 patients avaient été recrutés et aucune donnée intermédiaire n'était disponible. L'amendement a été finalisé le 2 avril 2020, sans aucune connaissance des résultats de l'essai et avant qu'aucune donnée intermédiaire ne soit disponible. Ce changement de critère de jugement principal a été apporté en réponse à des informations évolutives, externes à l'essai, indiquant que la COVID-19 peut avoir un cours plus prolongé que ce qui était précédemment apprécié.</i></p>
Critères de jugement secondaires, notamment	<ul style="list-style-type: none"> - Pourcentage de patients rapportant chaque indice de sévérité sur une échelle ordinale à 8 points à J15 (allant de 1 : décès à 8 : non hospitalisé, aucune limitation des activités). - Délai avant l'amélioration clinique en jours : gains d'au moins 1 point sur l'échelle ordinale à 8 points ou sortie, - Mortalité toutes causes confondues à J14 et J28, - Événements indésirables (EI) de grade 3 et 4 et EI graves.
Taille de l'échantillon	<p><u>Taille d'échantillon initiale</u> La taille initiale de l'échantillon a été estimée à 572 patients pour atteindre 400 patients avec un statut « rétablissement » (selon l'objectif principal). L'analyse primaire devait être basée sur les sujets inclus pour 400 rétablissements. Une analyse supplémentaire du sous-groupe de gravité modérée (ceux dont le statut de base est "Hospitalisé,</p>

	<p><i>nécessitant de l'oxygène supplémentaire" ou "Hospitalisé, ne nécessitant pas d'oxygène supplémentaire - nécessitant des soins médicaux continus") était également considérée comme importante pour la santé publique. Par conséquent, l'inclusion a été autorisée jusqu'à la date du 20 avril 2020 pour assurer 400 rétablissements et fournir des données supplémentaires sur cet important sous-groupe. Avec les taux d'inclusion récents, la taille totale de l'échantillon pouvait être de 600 à plus de 800.</i></p> <p><u>Nouveau calcul suite à la modification du critère de jugement principal</u></p> <p>L'étude a été conçue pour atteindre une puissance de 85% pour détecter un taux de rétablissement clinique de 1,35 avec risque de 1^{ère} espèce bilatéral de 5%.</p> <p>L'inclusion s'est poursuivie jusqu'au 19 avril 2020 pour garantir au moins 400 patients avec des données cliniques afin de pouvoir réaliser les analyses en sous-groupes. Parce que le plan d'analyse statistique ne prenait pas en compte la multiplicité des tests statistiques, les résultats pour les critères secondaires sont présentés sous forme d'estimations ponctuelles avec d'intervalles de confiance à 95%. Les largeurs des intervalles de confiance n'ont pas été ajustées pour la multiplicité et sont donc à interpréter avec précaution.</p>
<p>Méthode d'analyse des résultats</p>	<p>L'analyse principale était un test de log-rank du temps de rétablissement stratifié en fonction de la sévérité de la maladie entre les groupes RDV et placebo. Le résultat d'efficacité du traitement est le « rapport des taux de rétablissement clinique » (RDV par rapport au placebo), qui s'apparente au rapport de risque dans une analyse de survie. Les estimations de la mortalité sont présentées sur la base de l'estimateur de Kaplan-Meier car de nombreux patients étaient encore suivis au moment de l'analyse.</p> <p>L'analyse secondaire principale a testé une différence dans la distribution des scores ordinaux entre RDV et placebo à J15 en utilisant le « rapport de côtes = OR » à partir d'un modèle des risques proportionnels de Cox stratifié sur la sévérité de la maladie.</p>

Résultats :

Les résultats présentés sont issus d'une analyse préliminaire prévue au protocole. Le 27 avril 2020, le comité de surveillance des données et de la sécurité (DSMB) a examiné les résultats. Bien que cet examen ait été initialement prévu comme une analyse intermédiaire, en raison du rythme rapide des inclusions, l'examen a eu lieu après l'achèvement des inclusions alors que le suivi était toujours en cours. Au moment du rapport du DSMB, qui était basé sur la date de gel de la base de données du 22 avril 2020, un total de 482 « rétablissements » (dépassant le nombre estimatif de rétablissements nécessaires pour l'étude) et 81 décès ont été enregistrés dans la base de données. Aussi, le DSMB a recommandé que le rapport d'analyse primaire préliminaire et les données de mortalité du rapport de sécurité soient fournis aux membres de l'équipe du NIAID. Ces résultats ont ensuite été rendus publics ; le médecin traitant pouvait demander à être informé de l'affectation du traitement des patients qui n'avaient pas terminé le 29^{ème} jour si cela était cliniquement indiqué (par exemple, en raison d'une aggravation de l'état clinique), et les patients initialement inclus dans le groupe placebo pouvaient recevoir du remdesivir. Les résultats présentés sont les résultats préliminaires de cet essai toujours en cours. **Ces résultats seront ultérieurement complétés par des données incluant l'ensemble de la population d'étude et des données de mortalité à J28.**

► Effectifs

Sur les 1107 patients sélectionnés, 1063 ont été randomisés, dont 541 dans le groupe remdesivir et 522 dans le groupe placebo. Parmi ceux randomisés dans le groupe remdesivir, 531 (98,2%) ont reçu au moins une dose du traitement, 49 (9,2%) patients l'ont arrêté avant J10 en raison d'un événement indésirable ou décès (36 [6,7%]) ou d'un retrait de consentement (13 [2,4%]). Parmi ceux du groupe placebo, 518 patients (99,2%) ont reçu au moins une dose, 53 (10,2%) l'ont arrêté avant J10 en raison d'un événement indésirable ou décès (36 [6,9%]) ou d'un retrait de consentement (15 [2,9%]), ou de l'absence des critères d'inclusion (2 patients).

Au 28 avril 2020, un total de 391 (72,3%) patients du groupe remdesivir et 340 (65,1%) du groupe placebo avaient terminé l'essai jusqu'au 29^{ème} jour (incluant guérison ou décès). Il y avait 132 patients (24,4%) dans le groupe remdesivir et 169 (32,4%) dans le groupe placebo qui n'étaient pas rétablis et n'avaient pas terminé la visite de suivi au jour 29 au moment du gel de la base de données. La population analysée comprenait 1059 patients pour lesquels des données de suivies étaient disponibles (538 [99,5%] dans le groupe remdesivir et 521 [99,8%] dans le groupe placebo). Quatre des 1063 patients n'ont pas été inclus dans l'analyse principale car aucune donnée post-inclusion n'était disponible au moment du gel de la base de données.

Tableau 3. Disposition des patients (étude ACTT)

Patients	Groupe RDV	Groupe Pbo
Sélectionnés, n	1107	
Randomisés, n	541	522
Reçu au moins une dose de traitement, n(%)	531 (98,2)	518 (99,2)
Reçu les 10 doses de traitement, n(%)	180 (33,3)	185 (35,4)
Motifs de non-réception des 10 doses, n(%)	251 (46,4)	255 (48,9)
• Rétablissement	168 (31,1)	120 (23,0)
• Décès	21 (3,9)	28 (5,4)
• Dose manquée	13 (2,4)	24 (4,6)
• Arrêt pour EI ou décès	36 (6,7)	36 (6,9)
• Retrait consentement	13 (2,4)	15 (2,9)
Etude menée jusqu'à J29 (incluant guérisons et décès), n(%)	391 (72,3)	340 (65,1)
Etude terminée avant J29 (EI ou retrait consentement), n(%)	8 (1,5)	9 (1,7)
Etude en cours, n(%)	132 (24,4)	169 (32,4)
Patients analysés, n(%)	538 (99,5)	521 (99,8)

Pbo = placebo ; RDV = remdesivir

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

L'âge moyen des patients était de 58,9 ans (36,2% avait plus de 65 ans) et 64,3% étaient de sexe masculin. La plupart des patients avaient une (27,0%) ou au moins deux (52,1%) comorbidités ; les plus fréquentes étant l'hypertension artérielle (49,6%), l'obésité (37,0%) et le diabète de type 2 (29,7%).

Le délai médian entre le début des symptômes et la randomisation était de 9 jours (IQR : 6 à 12) ; 943 (88,7%) patients avaient une forme considérée comme « sévère » à l'inclusion ; 272 patients (25,6%) avaient un stade clinique de niveau 7 sur l'échelle ordinale, 197 (18,5%) un stade clinique de niveau 6, 421 (39,6%) un stade clinique de niveau 5 et 127 (11,9%) un stade clinique de niveau 4 ; 46 patients (4,3%) avaient des données manquantes concernant le score.

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient comparables entre les 2 groupes, sauf en termes de gravité initiale de la maladie : le taux de patients hospitalisés avec ventilation invasive ou ECMO (score de sévérité 7) étant plus important dans le groupe placebo (23,1% dans le groupe RDV *versus* 28,2% dans le groupe placebo) et les données manquantes sur le score de gravité étaient plus fréquentes dans le groupe RDV (5,4% *versus* 3,3%) (Tableau 4).

Tableau 4. Caractéristiques des patients à l'inclusion (étude ACTT)

Patients	Groupe RDV (N=541)	Groupe Pbo (N=522)	Total (N=1063)
Age, moyen (ET)	58,6 (14,6)	59,2 (15,4)	58,9 (15,0)
Hommes, n(%)	352 (65,1)	332 (63,6)	684 (64,3)
Race ou groupe ethnique, n(%)			
<i>Indiens d'Amérique ou originaire de l'Alaska</i>	4 (0,7)	3 (0,6)	7 (0,7)
<i>Asiatiques</i>	77 (14,2)	57 (10,9)	134 (12,6)
<i>Noirs ou Afro-américains</i>	108 (20,0)	111 (21,3)	219 (20,6)
<i>Hispanique ou latino</i>	132 (24,4)	117 (22,4)	249 (23,4)
Délai médian début symptômes/randomisation (IQR), en jours	9 (6 – 12)	9 (7 – 13)	9 (6 – 12)
Comorbidités, n/N(%)			
0	91/467 (19,5)	102/453 (22,5)	193/920 (21,0)
1	131/467 (28,1)	117/453 (25,8)	248/920 (27,0)
≥ 2	245/467 (52,5)	234/453 (51,7)	479/920 (52,1)
Hypertension	231/469 (49,3)	229/459 (51,7)	460/928 (49,6)
Obésité	177/469 (37,7)	165/456 (36,2)	342/925 (37,0)
Diabète de type 2	144/470 (30,6)	131/457 (28,7)	275/927 (29,7)
Score sur l'échelle ordinale, n(%)			
4 (hospitalisés, sans besoin en O2)	67 (12,4)	60 (11,5)	127 (11,9)
5 (hospitalisés, avec besoin en O2)	222 (41,0)	199 (38,1)	421 (39,6)
6 (hospitalisés, avec VNI ou O2 haut débit)	98 (18,1)	99 (19,0)	197 (18,5)
7 (hospitalisés, avec VI ou ECMO)	125 (23,1)	147 (28,2)	272 (25,6)
Données manquantes	29 (5,4)	17 (3,3)	46 (4,3)

ECMO = oxygénation par membrane extracorporelle ; Pbo = placebo ; RDV = remdesivir ; VNI = ventilation non invasive ; VI = ventilation invasive.

► Critère de jugement principal : délai de rétablissement (population ITT) à J28 évalué par les investigateurs

L'analyse préliminaire a mis en évidence une supériorité du remdesivir sur le placebo en termes de délai de rétablissement clinique, avec 11 jours dans le groupe remdesivir *versus* 15 jours dans le groupe placebo (rapport de rétablissement clinique « équivalent HR » = 1,32 ; IC_{95%} [1,12 ; 1,55], $p < 0,001$). Une analyse ajustée sur le score ordinal à l'inclusion a conduit à une estimation similaire de l'effet du traitement (RR de rétablissement = 1,31 ; IC_{95%} [1,12 à 1,54]).

Dans les analyses en sous-groupe selon les facteurs de stratification, une différence statistiquement significative sur le délai de rétablissement clinique n'a été observée que chez les patients au stade clinique de niveau 5 (hospitalisés avec oxygénothérapie à faible débit ; 421 patients) à l'inclusion (HR de 1,47 ; IC_{95%} [1,17 ; 1,84]). Chez les patients au stade clinique de niveau 4 (hospitalisés sans besoin en O₂ ; 127 patients) et chez ceux au stade clinique de niveau 6 (ventilation non-invasive ou oxygénothérapie à haut débit ; 197 patients) ou 7 (hospitalisés, avec ventilation invasive ou ECMO ; n =272) à l'inclusion, les différences n'ont pas été statistiquement significatives, le rapport de rétablissement clinique ayant été de 1,38 (IC_{95%} [0,94 ; 2,03]), 1,20 (IC_{95%} [0,79 ; 1,81]) et 0,95 (IC_{95%} [0,64 ; 1,42]), respectivement.

L'effet du remdesivir sur le taux de rétablissement clinique ne semblait pas différent selon le délai d'instauration du traitement (< 10 jours *versus* > 10 jours après l'apparition des symptômes).

Tableau 5. Résultats globaux et en fonction du stade clinique à l'inclusion - population ITT (étude ACTT)

Population	Résultats globaux ^a		Hospitalisés sans besoin en O ₂ à l'inclusion (score 4)		Hospitalisés avec besoin en O ₂ à l'inclusion (score 5)		Ventilation non-invasive ou HFO (score 6)		Ventilation invasive ou ECMO (score 7)	
	RDV (N = 538)	Pbo (N = 521)	RDV (N = 67)	Pbo (N = 60)	RDV (N = 222)	Pbo (N = 199)	RDV (N = 98)	Pbo (N = 99)	RDV (N = 125)	Pbo (N = 147)
Rétablissement clinique à J28										
Patient, n	334	273	61	47	177	128	47	43	45	51
Jours, médiane (IC _{95%})	11 (9-12)	15 (13-19)	5 (4-6)	6 (4-8)	7 (6-8)	9 (7-11)	16 (NE-10)	22 (NE-12)	NE-NE	28 (NE-22)
RR de rétablissement (IC _{95%}) ^b	1,32 (1,12-1,55) P<0,001		1,38 (0,94-2,03)		1,47 (1,17-1,84)		1,20 (0,79-1,81)		0,95 (0,64-1,42)	
Mortalité à J14										
Décès	32	54	1	1	4	19	13	13	13	19
Estimation KM % (IC _{95%})	7,1 (5,0-9,9)	11,9 (9,2-15,4)	1,5 (0,2-10,1)	2,5 (0,4-16,5)	2,4 (0,9-6,4)	10,9 (7,1-16,7)	15,2 (9,0-25,0)	14,7 (8,7-24,3)	11,3 (6,7-18,8)	14,1 (9,2-21,2)
HR (IC _{95%}) ^b	0,70 (0,47-1,04)		0,46 (0,04-5,08)		0,22 (0,08-0,58)		1,12 (0,53-2,38)		1,06 (0,59-1,92)	
Score ordinal à J15 (± 2 jours)^c, n(%)										
Patients, n	434	410	60	51	196	161	71	77	101	115
1	99 (22,8)	76 (18,5)	22 (36,7)	15 (29,4)	54 (27,6)	45 (28,0)	13 (18,3)	7 (9,1)	10 (9,9)	8 (7,0)
2	158 (36,4)	127 (31,0)	25 (41,7)	21 (41,2)	95 (48,5)	66 (41,0)	28 (39,4)	27 (35,1)	6 (5,9)	10 (8,7)
3	11 (2,5)	6 (1,5)	7 (11,7)	4 (7,8)	4 (2,0)	2 (1,2)	0	0	0	0
4	23 (5,3)	20 (4,9)	1 (1,7)	3 (5,9)	12 (6,1)	7 (4,3)	4 (5,6)	4 (5,2)	6 (5,9)	6 (5,2)
5	34 (7,8)	40 (9,8)	3 (5,0)	5 (9,8)	14 (7,1)	6 (3,7)	2 (2,8)	7 (9,1)	15 (14,9)	22 (19,1)
6	16 (3,7)	14 (3,4)	1 (1,7)	0	1 (0,5)	3 (1,9)	6 (8,5)	6 (7,8)	7 (6,9)	5 (4,3)
7	60 (13,8)	72 (17,6)	0	2 (3,9)	12 (6,1)	12 (7,5)	5 (7,0)	13 (16,9)	43 (42,6)	45 (39,1)
8	33 (7,6)	55 (13,4)	1 (1,7)	1 (2,0)	4 (2,0)	20 (12,4)	13 (18,3)	13 (16,9)	14 (13,9)	19 (16,5)
OR (IC _{95%})	1,50 (1,18 – 1,91), p=0,001		1,51 (0,76-3,00)		1,31 (0,89-1,92)		1,60 (0,89-2,86)		1,04 (0,64-1,68)	

HR = hazard ratio ; IC_{95%} = Intervalle de confiance à 95% ; NE = estimation non possible ; OR = Odds ratio ; Pbo = Placebo ; RDV = remdesivir ; RR = risque relatif

^a Les valeurs de P et les intervalles de confiance n'ont pas été ajustés pour les comparaisons multiples. ^b Les risques relatifs de rétablissement et les hazard ratio ont été calculés à partir du modèle de Cox stratifié ; les valeurs de P pour ces rapports ont été calculées avec le test de log-rank stratifié. Les risques relatifs de récupération supérieurs à 1 indiquent un bénéfice pour le remdesivir ; les hazard ratio inférieurs à 1 indiquent un bénéfice pour le remdesivir. ^c Le score ordinal au jour 15 est le pire score du patient sur l'échelle ordinale au cours de la journée précédente. Dans le groupe remdesivir, 103 patients n'avaient pas de score sur l'échelle ordinale pour la visite à J15 au moment du gel des données (11 avec une maladie légère à modérée et 92 avec une maladie grave). Dans le groupe placebo, 109 patients n'avaient pas de score sur l'échelle ordinale pour la visite à J15 au moment du gel des données (12 avec une maladie légère à modérée et 97 avec une maladie grave). Deux patients sont décédés 15 jours après la randomisation et sont inclus dans l'échelle ordinale mais pas dans l'estimation de la mortalité au 14e jour. Les scores sur l'échelle ordinale sont les suivants : 1, pas d'hospitalisation, pas de limitation des activités ; 2, pas d'hospitalisation, limitation des activités, besoin d'oxygène à domicile, ou les deux ; 3, hospitalisé, ne nécessitant pas d'oxygène supplémentaire et ne nécessitant plus de soins médicaux continus (utilisé si l'hospitalisation a été prolongée pour raisons de contrôle de l'infection) ; 4, hospitalisé, ne nécessitant pas d'oxygène supplémentaire mais nécessitant des soins médicaux continus (problèmes liés aux COVID-19 ou autres) ; 5, hospitalisé, nécessitant tout supplément d'oxygène ; 6, hospitalisé, nécessitant une ventilation non invasive ou l'utilisation de dispositifs à haut débit d'oxygène ; 7, hospitalisé, recevant une ventilation mécanique invasive ou oxygénation par membrane extracorporelle (ECMO) ; et 8, la mort. Les Odds ratios et les valeurs de P ont été calculés à l'aide d'un modèle de cotes proportionnelles. Les valeurs de OR supérieurs à 1 indiquent un bénéfice pour le remdesivir.

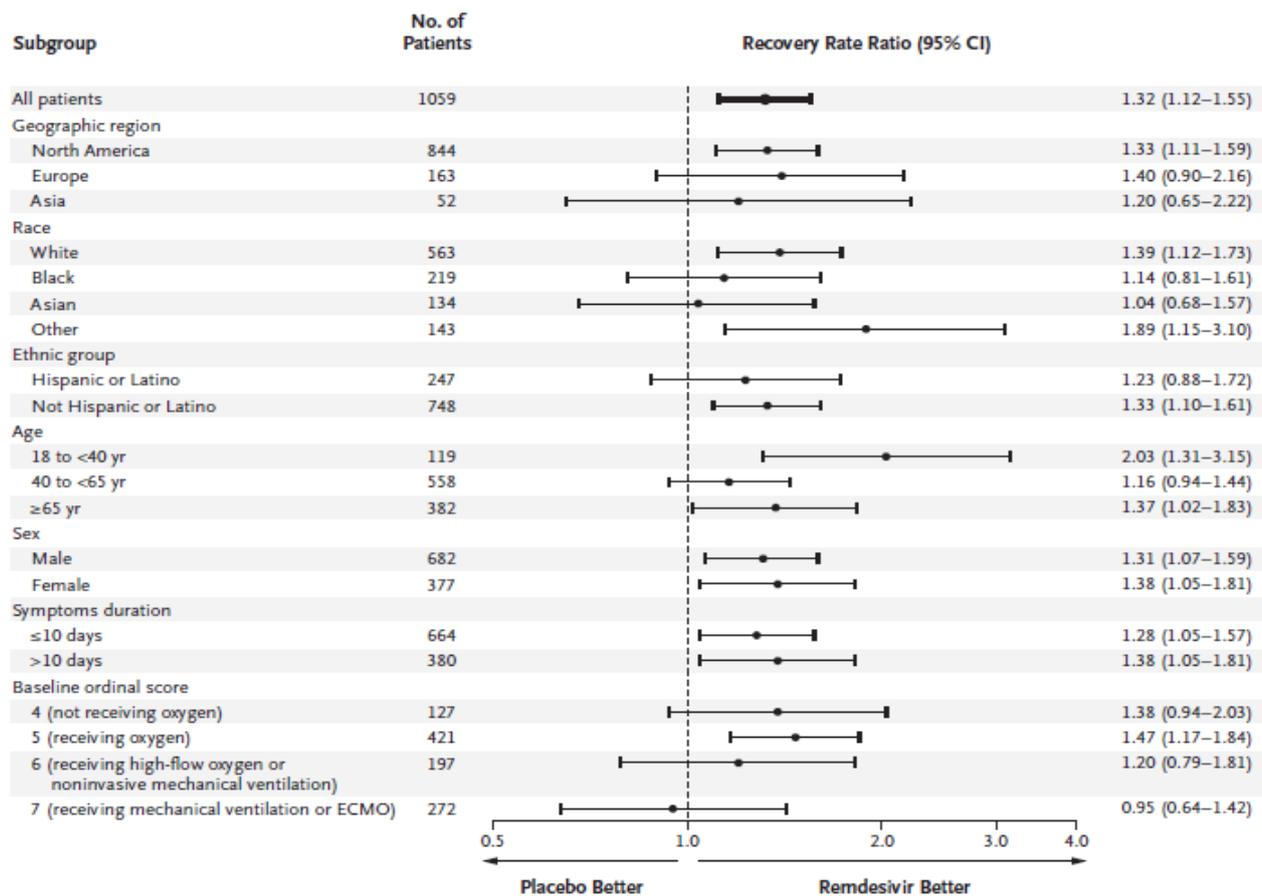


Figure 1. Analyse du taux de rétablissement clinique par sous-groupes

► Critères de jugement secondaires non hiérarchisés

- Comparaison des stades cliniques à J15

La probabilité d'une amélioration de l'état clinique du patient, mesurée par le score sur l'échelle ordinaire, à J15 a été significativement plus élevée dans le groupe RDV comparé au groupe placebo (OR = 1,50 ; IC_{95%} [1,18 ; 1,91]).

- Autre critère de jugement secondaire : la mortalité à J14

Il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative sur le taux de mortalité à 14 jours entre les 2 groupes avec 7,1% dans le groupe remdesivir *versus* 11,9% dans le groupe placebo (HR = 0,70 ; IC_{95%} [0,47 à 1,04], NS).

Les estimations du taux de mortalité à 28 jours ne sont pas rapportés dans cette analyse préliminaire, compte tenu du grand nombre de patients qui n'avaient pas encore terminé les visites à J29. Une analyse avec ajustement pour le score ordinal à l'inclusion comme variable de stratification a montré un HR de décès de 0,74 (IC_{95%} [0,50 à 1,10]).

7.1.3 Etude SIMPLE : remdesivir 5 jours *versus* 10 jours chez des patients atteints de COVID-19 sévère (GS-US-540-5773)

Référence	Goldman J et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe COVID-19. N Engl J Med. 2020 Apr 10; NEJMoA2007016 ⁴⁵
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT04292899
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'amélioration clinique à J14 et la tolérance de 2 schémas de traitement du RDV : un traitement d'une durée de 5 jours comparé à un traitement d'une durée de 10 jours.
Type de l'étude	Essai de phase III, de supériorité, multicentrique, randomisé, ouvert, chez des patients âgés d'au moins 12 ans atteints de COVID-19 sévère.
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{er} patient inclus) : 6 mars 2020 Dernière visite : 22 mars 2020 Etude conduite dans 55 centres dans 8 pays (Etats-Unis, Italie, Allemagne, Taiwan, Hong-Kong, Singapour, Corée du Sud, Espagne) dont 5 centres en France ayant inclus 27 patients.
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Hommes ou femmes âgés de plus de 18 ans pour tous les pays (≥ 12 et < 18 ans possible dans certains pays, si poids > 40 kg), - Infection confirmée par SARS-CoV-2 par PCR, - Hospitalisés, - SpO₂ \leq 94% en air ambiant ou besoin d'oxygénothérapie, - Image d'infiltrats pulmonaires confirmée par en imagerie.
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Autre traitement concomitant ayant une activité potentielle sur le SARS-CoV-2, - Ventilation mécanique ou ECMO, - Défaillance multiviscérale, - Taux ASAT/ALAT $>$ 5 fois la LSN, - DFGe $<$ 50 mL/min, - Femme enceinte ou en cours d'allaitement.
Schéma de l'étude	<p><u>Partie A :</u></p> <p>Critère Principal: Evaluation du stade clinique à J14 selon une échelle ordinaire à 7 points</p> <p>Critère Secondaire: Proportion de patients rapportant des événements indésirables</p> <p><u>Partie B :</u> évaluation de l'efficacité et de la tolérance de RDV pendant 5 à 10 jours chez 4 505 patients supplémentaires.</p>
Traitements étudiés	<p>Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1 : 1) pour recevoir :</p> <ul style="list-style-type: none"> - RDV 5 jours : 200mg IV à J1 puis 100 mg IV /jour pendant 5 jours + SOC, - RDV 10 jours : 200mg IV à J1 puis 100 mg IV /jour pendant 10 jours + SOC. <p><u>Traitements concomitants :</u> les traitements antiviraux ayant une activité potentielle sur le SARS-CoV-2 étaient prohibés, incluant le lopinavir/ritonavir.</p>
Critère de jugement principal	<p>Evaluation du stade clinique à J14 selon une échelle ordinaire à 7 points :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. décès, 2. hospitalisé, avec ventilation mécanique ou ECMO, 3. hospitalisé recevant une ventilation non-invasive (VNI) ou une oxygénothérapie à haut débit, 4. hospitalisé avec une oxygénothérapie à faible débit, 5. hospitalisé sans support en oxygène mais avec des soins médicaux, 6. hospitalisé ne nécessitant pas de soins médicaux ni support en oxygène 7. non-hospitalisé. <p>L'amélioration à J14 était définie comme une progression sur l'échelle ordinaire d'au moins 2 points.</p> <p><i>Note : Le protocole a été profondément modifié après le début des inclusions. Le critère de jugement principal, la proportion de patients apyrétiques à J14, a été</i></p>

	<i>remplacé par une évaluation à J14 de l'état clinique sur une échelle ordinale comportant 7 points.</i>
Critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> - Délai de rétablissement clinique défini par le NIAID par une évolution du stade clinique à l'initiation du traitement d'un niveau 2 à 5 vers un niveau 6 ou 7, - Délai de rétablissement clinique modifié défini par une évolution du stade clinique à l'initiation du traitement d'un niveau 2 à 4 vers un niveau 5 à 7 ou d'un niveau 5 vers un niveau 6 ou 7, - Mortalité toutes causes à 28 jours, - Tolérance.
Taille de l'échantillon	Un échantillon de 400 patients (200 dans chaque groupe) permettait d'obtenir une puissance de 85% pour obtenir un odds ratio (OR) d'amélioration de 1,75 avec un risque de 1 ^{ère} espèce bilatéral de 0,05.
Méthode d'analyse des résultats	<p>L'analyse du critère de jugement principal a été faite en intention de traiter modifiée. L'analyse principale après complétion par les patients des 14 jours de l'étude a été réalisée à l'aide d'un modèle des côtes proportionnelles avec le traitement comme variable indépendante et l'état clinique à l'inclusion comme co-variable continue.</p> <p>RDV 10 jours de traitement était supérieur à RDV 5 jours de traitement si la borne inférieure de l'intervalle de confiance bilatérale à 95% (intervalle de l'OR (10 jours vs 5 jours)) à J14 était > 1.</p> <p>Le test de rang de Wilcoxon stratifié était utilisé pour comparer les groupes de traitement si l'hypothèse de proportionnalité des risques n'était pas respectée. Pour les durées avant événements (tel que le délai d'amélioration clinique), les HR et leurs intervalles de confiance à 95% ont été estimés à partir d'un modèle de Cox avec le traitement et état clinique à l'inclusion comme variables explicatives et le risque de décès comme risque compétitif.</p>

Résultats :

► Effectifs

Sur les 408 patients sélectionnés, 402 ont été randomisés et 397 ont débuté le traitement (200 patients dans le groupe RDV 5 jours et 197 patients dans le groupe RDV 10 jours) (Tableau 6). Parmi les 200 patients du groupe RDV 5 jours, 172 (86%) ont terminé les 5 jours de traitement et 28 n'ont pas terminé le traitement principalement en raison d'une sortie d'hospitalisation (16 patients [8%]) ou une survenue d'événements indésirables (9 [4%]).

Sur les 197 patients du groupe RDV 10 jours, 86 (44%) ont terminé le traitement à 10 jours et 111 ne l'ont pas terminé principalement en raison d'une sortie d'hospitalisation (68 patients [35%]), une survenue d'événements indésirables (22 [11%]) et d'un décès (12 [6%]).

Tableau 6. Disposition des patients (étude SIMPLE patients sévères)

	Groupe RDV 5 jours	Groupe RDV 10 jours
Sélectionnés	408	
Inclus	402	
Randomisés	202	200
Au moins une dose de traitement	200	197
Terminés le traitement à J5 vs J10	172 (86%)	86 (44%)
Population d'analyse	200	197

RDV = remdesivir

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

L'âge moyen des patients était de 61 ans et 64% d'entre eux étaient des hommes ; 23% étaient diabétiques et la moitié avait une hypertension artérielle. Une durée médiane de 8 jours était observée entre le début des symptômes et la 1^{ère} dose de RDV (tableau 7).

Les caractéristiques des patients ont été comparables entre les deux groupes, excepté pour le sexe (plus d'hommes dans le groupe 10 jours) et la gravité initiale de la maladie qui était moindre dans le groupe 5 jours (26% sous ventilation dans le groupe RDV 5 jours *versus* 35% dans le groupe RDV 10 jours) ; dont 4 (2%) patients sous ventilation mécanique dans le groupe RDV 5 jours *versus* 9 (5%) dans le groupe RDV 10 jours (critère de non-inclusion).

A J14, 16 patients (8%) dans le groupe RDV 5 jours *versus* 21 patients (11%) dans le groupe RDV 10 jours étaient décédés, et 120 (60%) *versus* 103 (52%) étaient sortis de l'étude.

Tableau 7. Caractéristiques des patients à l'inclusion (étude SIMPLE patients sévères)

	Groupe RDV 5 jours (n=200)	Groupe RDV 10 jours (n=197)
Age, années (EIQ)	61 (50-69)	62 (50-71)
Sexe masculin, n (%)	120 (60)	133 (68)
Hypertension, n (%)	100 (50)	98 (50)
Diabète, n (%)	47 (24)	43 (22)
Hyperlipidémie	40 (20)	49 (25)
Asthme	27 (14)	22 (11)
Echelle ordinale à J1		
2 – Ventilation mécanique ou ECMO	4 (2)	9 (5)
3 – Ventilation non invasive ou O ₂ à haut débit	49 (24)	60 (30)
4 – O ₂ à faible débit	113 (56)	107 (54)
5 – Soins médicaux continus uniquement	34 (17)	21 (11)
Médiane des symptômes avant 1ère dose (EIQ)	8 jours (5-11)	9 jours (6-12)
Médiane d'hospitalisation avant 1ère dose (EIQ)	2 jours (1-3)	2 jours (1-3)
ASAT (U/L), médiane (EIQ)	41 (29-58)	46 (34-67)
ALAT (U/L), médiane (EIQ)	32 (22-50)	36 (23-58)
Clairance de la créatinine (mL/min), médiane (EIQ)	106 (80-142)	103 (80-140)

EIQ = espace interquartile ; RDV = remdesivir

► Critère de jugement principal : statut clinique (amélioration clinique) à J14 (population ITTm) évalué par l'investigateur

Au total, 65% des patients du groupe remdesivir 5 jours ont eu une amélioration clinique à J14 d'au moins 2 points sur l'échelle ordinale *versus* 54% des patients du groupe remdesivir 10 jours. Après ajustement, il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative entre les deux groupes de traitement (p=0,14 par le test stratifié de la somme des rangs de Wilcoxon ; différence ajustée -6,5% [IC_{95%} de -15,7% à 2,8%]). Aussi, l'hypothèse de supériorité d'une durée de traitement de 10 jours *versus* 5 jours n'est pas démontrée dans cette étude.

Tableau 8. Critère de jugement principal : amélioration clinique à J14 – population ITTm (étude SIMPLE patients sévères)

	RDV 5 jours (n=200)	RDV 10 jours (n=197)	Différence ajustée P et HR [IC95]
Echelle ordinale à J14, n (%)			P=0.14
1 – Décès	16 (8)	21 (11)	
2 – Ventilation mécanique ou ECMO	16 (8)	33 (17)	
3 – Ventilation non invasive ou O ₂ à haut débit	9 (4)	10 (5)	
4 – O ₂ à faible débit	19 (10)	14 (7)	
5- Soins médicaux continus uniquement	11 (6)	13 (7)	
6 – hospitalisés sans O ₂ ni soins médicaux	9 (4)	3 (2)	
7 – Non-hospitalisé	120 (60)	103 (52)	
Délai avant amélioration clinique (jours)*	10	11	0,79 (0,61 à 1,01)
Amélioration clinique (amélioration d'au moins 2 points), n (%)			
J5	33 (16)	29 (15)	0,2 [-7,0 ; 7,5]
J7	71 (36)	54 (27)	-5,0 [-14,0 ; 4,0]
J11	116 (58)	97 (49)	-4,8 [-14,1 ; 4,6]
J14	129 (64)	107 (54)	-6,5 [-15,7 ; 2,8]

*jour médian pour 50% d'incidence

07.2 Résistance au traitement

Selon le RCP en vigueur :

« **Résistance**

Le profil de résistance au remdesivir en culture cellulaire réalisé avec le virus de l'hépatite murine CoV de rongeur a identifié 2 substitutions (F476L et V553L) dans l'ARN polymérase virale ARN-dépendante au niveau de résidus conservés dans tous les CoV qui ont conféré une sensibilité 5,6 fois plus faible au remdesivir. L'introduction des substitutions correspondantes (F480L et V557L) dans le SARS-CoV a entraîné une diminution de 6 fois la sensibilité au remdesivir en culture cellulaire et a atténué la pathogénèse du SARS-CoV dans un modèle de souris. Le développement de la résistance du remdesivir au SARS-CoV-2 en culture cellulaire n'as pas été évalué à ce jour. Aucune donnée clinique n'est disponible sur le développement de résistance du SARS-CoV-2 au remdesivir. »

07.3 Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans les études dont les données d'efficacité et de tolérance sont décrites dans le présent l'avis.

07.4 Tolérance

7.4.1 Données issues des études cliniques

7.4.1.1 *Etude versus placebo, réalisée en Chine chez des patients atteints de COVID-19 sévère⁴³*

Dans cette étude le remdesivir était administré par voie IV à la dose de 200 mg à J1, puis 100 mg par jour de J2 à J10. Des événements indésirables (EI) ont été rapportés chez 66% (102/155) des patients traités par remdesivir et 64% (55/78) des patients ayant reçu le placebo.

Les EI les plus fréquemment rapportés ($\geq 10\%$) dans le groupe remdesivir ont été la constipation (14%), l'hypoalbuminémie (13%), l'hypokaliémie (12%), l'anémie (12%), la thrombocytopenie (10%) et l'augmentation de la bilirubine totale (10%).

Les EI les plus fréquemment rapportés ($\geq 10\%$) dans le groupe placebo ont été l'hypoalbuminémie (15%), la constipation (15%), l'anémie (15%), l'hypokaliémie (14%), l'augmentation de l'ASAT (12%), l'augmentation des lipides sanguins (10%) et l'hyperlipidémie (10%).

Les EIG ont été rapportés chez 18% (28/155) des patients traités par remdesivir et 26% (20/78) dans le groupe placebo. Les EIG les plus fréquemment rapportés ont été l'insuffisance respiratoire ou le syndrome de détresse respiratoire aigu (10%) dans le groupe remdesivir et l'insuffisance cardiopulmonaire (9%) dans le groupe placebo.

Les EI ayant conduit à l'arrêt du traitement ont été plus fréquemment rapportés dans le groupe remdesivir que dans le groupe placebo : 12% versus 5%. Les arrêts de traitement ont été majoritairement provoqués à la suite d'une insuffisance respiratoire ou d'un syndrome de détresse respiratoire aigu (5%) dans le groupe remdesivir et d'une infection nosocomiale (9%) dans le groupe placebo.

L'ensemble des décès observés ont été jugés comme non reliés au traitement à l'étude par les investigateurs.

7.4.1.2 *Etude ACTT versus placebo, chez des patients atteints de COVID-19 modérée à sévère (NIH/NIAID)⁴⁴*

Dans cette étude le remdesivir était administré par voie IV avec une dose de charge de 200 mg à J1, suivi d'une dose d'entretien de 100 mg/j de J2 à J10 ou jusqu'à la sortie de l'hôpital ou le décès. Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés dans le groupe remdesivir ont été l'anémie ou une diminution de l'hémoglobine (7,9% versus 9,0% dans le groupe placebo) ;

l'insuffisance rénale aiguë, la diminution du DFGe ou la clairance de la créatinine ou l'augmentation de la créatininémie (7,4% *versus* 7,3%); la fièvre (5,0% *versus* 3,3%); hyperglycémie ou augmentation de la glycémie (4,1% *versus* 3,3%); et une augmentation des taux d'aminotransférases (4,1% *versus* 5,9%).

Des EI de grade 3 ou 4 ont été rapportés chez 28,8% (156/541) des patients traités par remdesivir et 33,0% (172/522) des patients ayant reçu le placebo.

Les EI graves (EIG) ont été rapportés chez 21,1% (114/541) des patients traités par remdesivir *versus* 27,0% (141/522) dans le groupe placebo. Les EIG les plus fréquemment rapportés ($\geq 5\%$) ont été l'insuffisance respiratoire dans les deux groupes (5,2% *versus* 8%).

Les EI considérés comme liés aux traitements étaient au nombre de 4 (2 EI dans chaque groupe), selon les investigateurs. Aucun décès n'a été considéré comme lié au traitement par les investigateurs.

7.4.1.3 Etude SIMPLE : remdesivir 5 jours versus 10 jours chez des patients atteints de COVID-19 sévère (GS-US-540-5773)⁴⁵

Des EI ont été rapportés avec une fréquence comparable entre les deux groupes : 70% (141/200) dans le groupe remdesivir 5 jours *versus* 74% (145/197) dans le groupe remdesivir 10 jours.

Les EI les plus fréquemment rapportés ($\geq 5\%$) dans le groupe remdesivir 5 jours ont été la nausée (10%), l'insuffisance respiratoire aiguë (6%), l'augmentation des taux d'ALAT (6%) et d'ASAT (5%), la constipation (6%), l'hypokaliémie (5%) et l'insomnie (5%).

Les EI les plus fréquemment rapportés ($\geq 5\%$) dans le groupe remdesivir 10 jours ont été l'insuffisance respiratoire aiguë (11%), la nausée (9%), l'augmentation des taux d'ALAT (8%) et d'ASAT (7%), les lésions rénales aiguës (8%), la constipation (7%), l'insuffisance respiratoire (7%), l'hypokaliémie (6%), l'hypotension (6%) et l'insomnie (6%).

Les EI de grade 3 ou plus ont été rapportés chez 27 % (53/195) des patients du groupe remdesivir 5 jours et chez 34 % (64/191) des patients du groupe remdesivir 10 jours.

Les EIG ont été rapportés chez 21% (42/200) des patients traités par remdesivir 5 jours *versus* 35% (68/197) des patients traités par remdesivir 10 jours. L'EIG le plus fréquemment rapporté a été l'insuffisance respiratoire aiguë dans les deux groupes (5% *versus* 9%).

Les EI conduisant à l'arrêt du traitement ont été rapportés chez 4% (9/200) des patients traités par remdesivir 5 jours et chez 10% (20/197) des patients traités par remdesivir 10 jours.

7.4.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le laboratoire a fourni le plan de gestion des risques (PGR) version 1.0 daté du 24 juin 2020. Les risques importants identifiés et potentiels, ainsi que les informations manquantes sont résumés dans le tableau suivant.

Risques importants identifiés	- Hypersensibilité incluant réaction au site d'injection
Risques importants potentiels	- Hépatotoxicité - Néphrotoxicité
Informations manquantes	- Tolérance chez les patients insuffisants hépatiques - Tolérance chez les patients insuffisants rénaux sévères - Tolérance chez les femmes enceintes et pendant l'allaitement

7.4.3 Données issues des PSUR

Sans objet.

7.4.4 Données issues du RCP

« 4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

L'effet indésirable le plus fréquent chez les volontaires sains est l'augmentation des transaminases (14 %). L'effet indésirable le plus fréquent chez les patients atteints de la COVID-19 est la nausée (4 %).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables sont répertoriés ci-dessous par classe de système d'organe et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : Très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$).

Liste récapitulative des effets indésirables

Fréquence	Effet indésirable
Affections du système immunitaire	
Rare	Hypersensibilité
Affections du système nerveux	
Fréquent	Maux de tête
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausées
Affections hépatobiliaires	
Très fréquent	Élévation des transaminases
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Eruption cutanée
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Rare	Réaction liée à la perfusion

Description de certains effets indésirables particuliers

Élévation des transaminases

Dans les études chez des volontaires sains, les augmentations de l'ALAT, de l'aspartate aminotransférase (ASAT) ou des deux chez des sujets ayant reçu du remdesivir étaient de grade 1 (10 %) ou de grade 2 (4 %). Dans une étude clinique randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo (NIAID ACTT-1) portant sur des patients atteints de COVID-19, l'incidence des événements indésirables non graves de grade ≥ 3 d'élévation des taux d'aminotransférase, notamment l'ASAT, l'ALAT ou les deux, était de 4 % chez les patients recevant le remdesivir et de 6 % chez ceux recevant le placebo. Dans une étude clinique multicentrique, randomisée, en ouvert (étude GS-US-540-5773) menée chez des patients hospitalisés atteints de COVID-19 sévère recevant du remdesivir pendant 5 (n = 200) ou 10 jours (n = 197), des anomalies biologiques de tout grade ($\geq 1,25 \times$ limite supérieure de la normale [LSN]) d'élévation des taux d'ASAT et d'ALAT sont survenues respectivement chez 40 % et 42 % des patients recevant du remdesivir. Des anomalies biologiques de grade ≥ 3 ($\geq 5,0 \times$ LSN) d'élévation des taux d'ASAT et d'ALAT sont survenues respectivement chez 7 % des patients recevant du remdesivir. Dans une étude clinique multicentrique, randomisée, en ouvert (étude GS-US-540-5774) menée chez des patients hospitalisés atteints de COVID-19 modérée recevant du remdesivir pendant 5 (n = 191) ou 10 jours (n = 193) comparé à un traitement standard (n = 200), des anomalies biologiques de tout grade d'élévation des taux d'ASAT et d'ALAT sont survenues respectivement chez 32 % et 33 % des patients recevant du remdesivir et chez 33 % et 39 % des patients recevant un traitement standard. Des anomalies biologiques de grade ≥ 3 d'élévation des taux d'ASAT et d'ALAT sont survenues respectivement chez 2 % et 3 % des patients recevant du remdesivir et chez 6 % et 7 % des patients recevant un traitement standard. »

07.5 Données d'utilisation

Le 3 avril 2020^{4,6}, puis le 11 mai 2020⁸ dans des indications élargies l'EMA a recommandé l'usage compassionnel du remdesivir au sein de l'Union européenne. Un total de 1 800 patients ont bénéficié

du remdesivir dans le monde dont 110 en France (83 patients dans le programme d'usage compassionnel et 12 dans l'Expanded Access Program (EAP) depuis le 27 janvier 2020).

En France, une ATU de cohorte⁵ a été demandée auprès de l'ANSM le 26 mars 2020 et octroyée le 2 juillet 2020 dans l'indication du « traitement de la maladie COVID-19 chez les adultes et les adolescents (âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg) ayant une pneumonie nécessitant une oxygénothérapie (voir rubrique 5.1 du RCP). Au vu des limites de la démonstration clinique en termes d'efficacité (voir rubrique 5.1 du RCP) et de sécurité, toute initiation de traitement doit faire l'objet au préalable d'un avis collégial ».

Accès via	CU	EAP	TE (=ATU)	Etude SIMPLE Patients sévères	Etude SIMPLE Patients modérés	Etude DisCoVeRy
Nombre de patients traités par remdesivir	83	8	0	27	8	150

ATU = Autorisation temporaire d'utilisation ; CU = Compassionate Use ; EAP = Expanded Access Program

Les données du programme compassionnel⁴⁶ pour les patients hospitalisés ayant une $SpO_2 \leq 94\%$ ou nécessitant une oxygénothérapie ou une ventilation mécanique ont montré qu'après un suivi médian de 18 jours à compter de la première dose de remdesivir, 36 des 53 patients (68%) ont montré une amélioration de la dépendance à l'oxygène dont 17/30 patients qui ont été extubés après ventilation mécanique.

À 28 jours de suivi, l'incidence cumulée de l'amélioration clinique, définie soit par une diminution de ≥ 2 points sur l'échelle ordinale à 6 points, soit par une sortie d'hospitalisation, était de 84% (IC_{95%} : 70% - 99%).

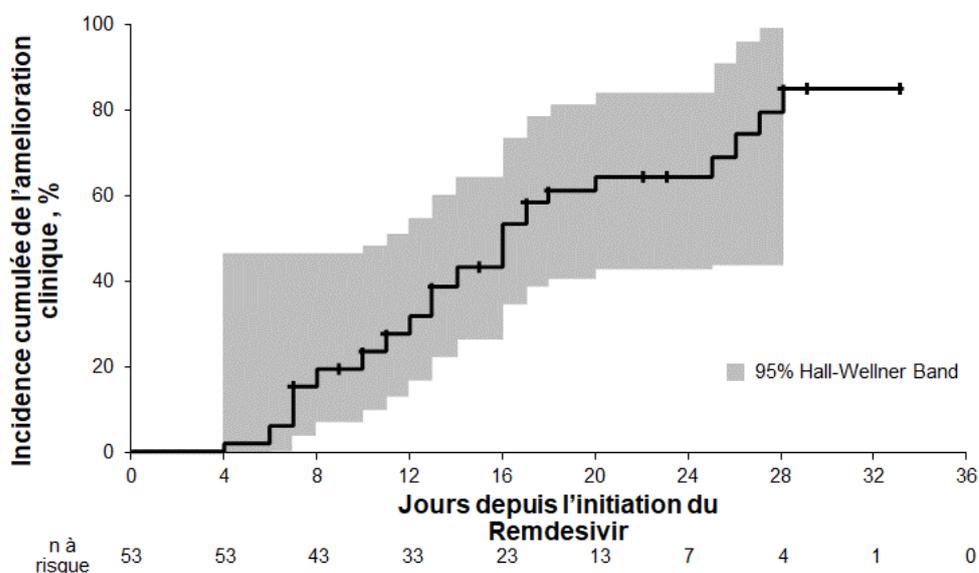


Figure 2. Amélioration clinique entre l'inclusion et J28 (programme compassionnel)

07.6 Résumé & discussion

VEKLURY (remdesivir) est un antiviral à large spectre, dérivé monophosphate d'un analogue nucléosidique de l'adénine. Cet antiviral avait été identifié en janvier 2020 comme une option à évaluer dans le développement clinique de la COVID-19, en raison de son activité en culture cellulaire et modèles animaux contre les coronavirus MERS-CoV et SARS-CoV^{1,1}. Une étude

⁴⁶ Grein J, et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. New Eng J Med. 2020. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2007016>.

récente a documenté l'activité *in vitro* du VEKLURY (remdesivir) sur le SARS-CoV-2³. Aucune donnée n'a démontré l'activité antivirale *in vivo* du VEKLURY (remdesivir).

Il s'agit du premier médicament disposant d'une AMM conditionnelle depuis le 3 juillet 2020 dans « *le traitement de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) chez les adultes et les adolescents (âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg) ayant une pneumonie et recevant une oxygénothérapie* ». La posologie recommandée par l'AMM de VEKLURY (remdesivir) est une dose initiale unique de VEKLURY (remdesivir) 200 mg le jour 1, suivie de doses d'entretien une fois par jour de 100 mg à partir du jour 2. La durée totale du traitement doit être au minimum de 5 jours et ne pas être supérieure à 10 jours.

A ce jour, aucun autre médicament dispose d'une AMM dans cette indication.

Le dossier repose sur :

- 2 études cliniques ayant évalué l'efficacité et la tolérance d'un traitement par VEKLURY (remdesivir) administré pendant 10 jours *versus* placebo, en association aux soins standards (Essai en Chine, Essai ACTT) chez des patients considérés comme « sévères » : hospitalisés ayant une PCR positive au SARS-CoV-2, une imagerie pulmonaire caractéristique d'une pneumonie ou d'infiltrats pulmonaires. Ces patients ont un taux de saturation en oxygène (SpO₂) ≤ 94% en air ambiant ou nécessitent une oxygénothérapie, ou une ventilation mécanique.
- et 1 étude ayant comparé deux schémas d'administrations du VEKLURY (remdesivir) pendant 5 *versus* 10 jours (Essais de Phase III Simple chez les patients sévères).

Pour cette évaluation, seules les publications des études ont été fournies, mais pas les rapports d'études.

► Efficacité

Etude versus placebo, réalisée en Chine chez des patients atteints de COVID-19 sévère⁴³

Il s'agit d'une de phase III, randomisée, double-aveugle, *versus* placebo, multicentrique (Wuhan, province de Hubei en Chine) chez des patients adultes (≥ 18 ans) hospitalisés ayant infection confirmée à SARS-CoV-2, avec une apparition des symptômes depuis 12 jours ou moins, un taux de saturation en O₂ ≤ 94% en air ambiant ou un rapport PaO₂/FiO₂ < 300 mmHg et une pneumonie confirmée par radiographie.

Les patients ont été randomisés (ratio 2 : 1) dans le groupe remdesivir IV (200 mg à J1, puis 100 mg de J2 à J10) ou dans un groupe placebo. A l'inclusion, les patients avaient reçu du lopinavir-ritonavir (environ 20 %), de l'interféron (environ 20 %) et des corticostéroïdes (environ 40 %). La majorité (65 % groupe remdesivir *versus* 68 % groupe placebo) des patients de l'étude ont reçu une corticothérapie avant ou après le début du traitement.

La majorité des patients inclus était de sexe masculin (56 % dans le groupe remdesivir *versus* 65 % dans le groupe placebo). La comorbidité la plus fréquente était l'hypertension artérielle, suivi du diabète et des coronaropathies. La majorité des patients inclus nécessitaient une oxygénothérapie (82% *versus* 83%) sans ventilation, une ventilation mécanique non invasive ou O₂ à haut débit (18% *versus* 12%) et aucun patient n'était sous ventilation invasive ou oxygénation par membrane extracorporelle (ECMO) dans le groupe remdesivir (*versus* 1 dans le groupe placebo).

Le critère principal de jugement a été le délai d'amélioration clinique jusqu'au 28^{ème} jour, défini par le délai (en jours) depuis la randomisation jusqu'à la diminution de 2 points sur une échelle ordinale de 6 points (1 = sortie d'hospitalisation à 6 = décès) ou la sortie vivante de l'hôpital (1^{er} événement survenu).

Entre février 2020 et mars 2020, 237 patients ont été randomisés (n=158 dans le groupe remdesivir *versus* 79 dans le groupe placebo). Un patient du groupe placebo est sorti de l'étude après randomisation et n'a pas été inclus dans la population ITT. A noter que le protocole prévoyait d'inclure 453 patients (151 sous placebo et 302 sous remdesivir), pour mettre en évidence un HR de 1,4 (soit une différence de 6 jours d'amélioration en supposant un délai d'amélioration de 21 jours dans le groupe placebo) avec une puissance statistique de 80% et un risque alpha unilatéral de 2,5%.

Il n'a pas été mis en évidence de bénéfice du remdesivir par rapport au placebo en termes de délai jusqu'à l'amélioration clinique (critère de jugement principal) : médiane 21,0 jours dans le groupe remdesivir [IQR : 13,0-28,0] *versus* 23,0 jours [15,0-28,0] dans le groupe placebo ; HR =

1,23 [IC_{95%} : 0,87–1,75], NS ; sur la mortalité à 28 jours (14% dans le groupe remdesivir *versus* 13% dans le groupe placebo (différence = 1,1% ; IC_{95%} [-8,1 ; 10,3]) et sur la décroissance de la charge virale (critères de jugement secondaires).

Etude versus placebo, chez des patients atteints de COVID-19 (ACTT)⁴⁴

Il s'agit d'une étude de phase III, randomisée, double aveugle, *versus* placebo, multicentrique réalisée chez des patients hospitalisés avec infection respiratoire basse à SARS-CoV-2. Un total de 1 063 patients a été inclus : 120 [11,3%] patients avec forme légère à modérée et 943 [88,7%] avec une forme sévère. Un total de 272 patients (25,6%) (n = 125 ont reçu du remdesivir) étaient sous ventilation mécanique ou ECMO.

Les patients ont été randomisés (ratio 1 : 1), après stratification sur la gravité de la maladie à l'inclusion, pour recevoir du remdesivir (n = 541) ou un placebo (n = 522), plus les soins standards. Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient comparables entre les 2 groupes, sauf en termes de gravité initiale de la maladie, les patients sous ventilation invasive ou ECMO étant plus fréquents dans le groupe placebo (23,1% dans le groupe RDV *versus* 28,2% dans le groupe placebo) et les données manquantes sur le score de gravité étaient plus fréquentes dans le groupe RDV (5,4% *versus* 3,3%).

Environ 33% (180/541) des patients ont reçu un traitement par remdesivir pendant une durée de 10 jours.

Le critère principal a été initialement défini par le pourcentage de patients rapportant chaque indice de sévérité sur une échelle ordinale à 8 points à J15 (allant de 1. Décès à 8. Non hospitalisé, aucune limitation des activités). Ce critère est devenu le critère secondaire clé après le changement du critère principal par le délai de rétablissement clinique, défini comme le premier jour, au cours des 28 jours suivant l'inclusion, au cours duquel un patient satisfaisait aux catégories 1, 2 ou 3 sur l'échelle ordinale à huit catégories :

1. Non hospitalisé, aucune limitation des activités ;
2. Non hospitalisé, limitation des activités et / ou nécessitant de l'oxygène à domicile ;
3. Hospitalisé, ne nécessitant pas d'oxygène supplémentaire - ne nécessite plus de soins médicaux continus (utilisé si l'hospitalisation a été prolongée pour des raisons de contrôle des infections) ;
4. Hospitalisé, ne nécessitant pas d'oxygène supplémentaire - nécessitant des soins médicaux continus (liés au COVID-19 ou autre) ;
5. Hospitalisé, nécessitant de l'oxygène supplémentaire ;
6. Hospitalisé, sous ventilation non invasive ou avec appareils à oxygène à haut débit ;
7. Hospitalisé, sous ventilation mécanique invasive ou ECMO ;
8. Décès.

Les résultats d'une analyse préliminaire ont mis en évidence une supériorité du remdesivir par rapport au placebo en termes d'amélioration du délai de rétablissement clinique, avec 11 jours dans le groupe remdesivir *versus* 15 jours dans le groupe placebo (RR = 1,32 ; IC_{95%} [1,12 à 1,55], p < 0,001).

Dans les analyses en sous-groupe selon les facteurs de stratification, une différence statistiquement significative sur le délai de rétablissement clinique n'a été observée que chez les patients au stade clinique de niveau 5 (n = 421 patients) à l'inclusion (HR de 1,47 ; IC_{95%} [1,17 ; 1,84]). Chez les patients au stade clinique de niveau 4 (n=127 patients) et chez ceux au stade clinique de niveau 6 (n = 197 patients) ou 7 (n = 272) à l'inclusion, les différences n'ont pas été statistiquement significatives, HR de 1,38 (IC_{95%} [0,94 ; 2,03]), 1,20 (IC_{95%} [0,79 ; 1,81]) et 0,95 (IC_{95%} [0,64 ; 1,42]), respectivement.

L'effet du RDV sur le taux de rétablissement clinique n'a pas été différent selon le délai d'instauration du traitement (< 10 jours *versus* > 10 jours après l'apparition des symptômes).

Il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative sur le taux de mortalité à 14 jours entre les 2 groupes avec 7,1% dans le groupe remdesivir *versus* 11,9% dans le groupe placebo (HR=0,70 ; IC_{95%} [0,47 à 1,04], NS). Une analyse avec ajustement sur le score ordinal à l'inclusion a montré un HR de décès de 0,74 (IC_{95%} [0,50 à 1,10]). Les estimations du taux de mortalité à 28 jours ne sont pas rapportés dans cette analyse préliminaire, compte tenu du grand nombre de patients qui n'avaient pas encore terminé les visites à J29. Il y avait 132 patients (24,4%)

dans le groupe remdesivir et 169 (32,4%) dans le groupe placebo qui n'étaient pas rétablis et n'avaient pas terminé la visite de suivi au jour 29 au moment du gel de la base de données. Cette étude n'a pas évalué l'évolution de la charge virale sous traitement par remdesivir.

Etude SIMPLE : remdesivir 5 jours versus 10 jours chez des patients atteints de COVID-19 sévère (GS-US-540-5773)⁴⁵

Une étude de phase III ayant inclus 397 patients atteints d'une forme sévère de COVID-19 a comparé, en ouvert, l'efficacité de 5 jours de traitement par remdesivir *versus* 10 jours. Les patients inclus étaient hospitalisés, âgés d'au moins 12 ans (âge médian 61 ans [50-71 ans], 64% d'hommes) ayant une infection à SARS-CoV-2, confirmée par PCR au cours des 4 jours avant randomisation, des infiltrats pulmonaires radiologiques et soit une $SpO_2 \leq 94\%$ en air ambiant, soit une oxygénothérapie. Les critères de non-inclusion étaient la ventilation mécanique ou une ECMO, des signes de défaillance multiviscérale ou un traitement par d'autres agents ayant une activité putative contre le SARS-CoV-2.

Quatre cent deux patients ont été inclus et randomisés (ratio 1 : 1) ; 397 ont débuté le traitement, 200 dans le groupe remdesivir 5 jours et 197 dans le groupe remdesivir 10 jours. Les caractéristiques des patients ont été comparables entre les deux groupes, excepté pour le sexe (plus d'hommes dans le groupe 10 jours) et la gravité initiale de la maladie qui était moindre dans le groupe 5 jours (26% sous ventilation dans le groupe RDV 5 jours *versus* 35% dans le groupe RDV 10 jours) ; dont 4 (2%) patients sous ventilation mécanique dans le groupe RDV 5 jours *versus* 9 (5%) dans le groupe RDV 10 jours (critère de non-inclusion).

Le critère de jugement principal était l'état clinique à J14, évalué selon une échelle ordinale comportant 7 points (1 = décès à 7 = sortie d'hospitalisation). L'amélioration à J14 était définie comme une progression sur l'échelle ordinale d'au moins 2 points.

Au total, 65% des patients du groupe 5 jours ont eu une amélioration clinique à J14 *versus* 54% dans le groupe 10 jours. Après ajustement, il n'y a pas eu de différence statistiquement significative entre les deux groupes de traitement ($p=0,14$ par le test stratifié de la somme des rangs de Wilcoxon ; différence ajustée -6,5%, $IC_{95\%}$: [-15,7% ; 2,8%]). Aussi l'hypothèse de supériorité d'une durée de traitement de 10 jours *versus* 5 jours n'est pas démontrée dans cette étude. De plus, l'absence de groupe contrôle placebo et le fait que l'étude ait été réalisée en ouvert sont des limites de cette étude.

► Tolérance

Dans l'ensemble des essais disponibles, le profil de tolérance du remdesivir administré pendant 5 ou 10 jours a été favorable, l'incidence des événements (en particulier rénaux et hépatiques) ayant été comparable à celle observée avec le placebo ou les soins standards seuls. A noter que les critères de non-inclusion dans les essais incluaient un DFGe < 30 ml/min ou 50 ml/min et un taux d'ALAT ou d'ASAT > 5 fois la limite supérieure de la normale. Le suivi des patients traités par remdesivir doit notamment comprendre une surveillance clinique étroite compte tenu des réactions possibles lors de l'injection (notamment l'hypotension artérielle) et un suivi de la fonction rénale et de la fonction hépatique (risques importants potentiels ou identifiés dans le cadre du PGR).

► Discussion

Au total, les données disponibles reposent sur 3 études (dont 1 toujours en cours) comportant de nombreuses limites (populations hétérogènes en termes de sévérité et effectifs limités pour les analyses en sous-groupes, déséquilibres entre les groupes, changement de critère de jugement principal, études ouvertes pour les schémas thérapeutiques...) aux résultats discordants (1 étude positive [étude ACTT] et 2 études négatives [étude chinoise et étude SIMPLE]).

Ces données suggèrent une quantité d'effet au mieux faible de VEKLURY (remdesivir) *versus* placebo en association aux soins standards, en termes de réduction du délai de rétablissement clinique (4 jours, étude ACTT), sans impact démontré sur la réduction de la mortalité ou de l'aggravation de la maladie et la sortie d'hospitalisation.

La Commission souligne que le critère de jugement principal peut être critiqué. D'une part il est fondé sur une catégorisation non consensuelle de l'état clinique global du patient et de pertinence clinique discutable. De plus, en définissant le succès comme le premier jour auquel le patient satisfait à un état correspondant aux catégories 1, 2 ou 3 et non comme le

retour à un état satisfaisant dans un délai fixe après le diagnostic (par exemple à J28), le critère est ici un critère de type "time to event" qui fait l'hypothèse implicite qu'un patient qui atteint par exemple l'état 3 précocement ne va ensuite plus se dégrader (même si une dégradation ultérieure survient, cet exemple de patient serait considéré comme un succès). Ce critère ainsi mesuré est un critère précoce, non un critère clinique d'évaluation d'un état après un délai fixe approprié.

Ces données ne permettent pas de conclure de manière robuste sur l'efficacité selon le stade de la maladie ni sur la durée optimale de traitement. Toutefois, elles suggèrent un bénéfice potentiel en termes de délai de rétablissement et de mortalité uniquement dans le sous-groupe des patients hospitalisés et requérant une oxygénothérapie à faible débit.

La Commission regrette et s'étonne que l'activité antivirale du VEKLURY (remdesivir) n'ait pas été évaluée dans les études fournies, en dehors de l'étude chinoise dans laquelle il n'a pas été mis en évidence d'activité du VEKLURY (remdesivir) sur la charge virale.

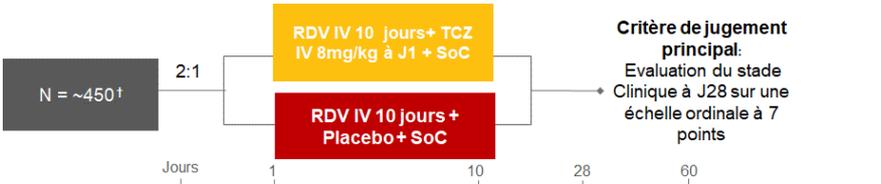
Etant donné que l'AMM est conditionnelle et que les résultats de l'étude ACTT sont préliminaires, des données complémentaires sont nécessaires pour statuer avec un meilleur niveau de preuve sur l'efficacité et sur les risques liés à l'utilisation de VEKLURY (remdesivir). Par conséquent, le laboratoire devra soumettre à la Commission de la Transparence les résultats finaux sur la mortalité de l'étude ACTT dès leur disponibilité et les rapports finaux des études en cours au plus tard en décembre 2020 (cf. Rubrique 011 Informations administratives et réglementaires).

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles et de la difficile transposabilité des résultats, il n'existe pas de donnée robuste permettant d'étayer un impact du VEKLURY (remdesivir) sur la réduction de la morbi-mortalité, de la charge virale et sur l'amélioration de la qualité de vie des patients atteints de la COVID-19. On ne dispose pas de donnée sur un éventuel impact de VEKLURY (remdesivir) sur l'organisation des soins notamment en termes de réduction de la durée d'hospitalisation ou de taux de transfert en unité de soins intensifs ou en réanimation.

En conséquence, VEKLURY (remdesivir) apporte une réponse partielle au besoin médical non couvert uniquement dans le sous-groupe des patients hospitalisés et requérant une oxygénothérapie à faible débit.

07.7 Programme d'études

Le programme des études cliniques évaluant le VEKLURY (remdesivir) dans le traitement de la COVID-19 est présenté dans le tableau suivant.

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
<p>Etude REMDACTA</p>	<p>Etude multicentrique, de phase III, randomisée, réalisée en double aveugle de la combinaison du Tocilizumab avec le RDV chez des patients hospitalisés, âgés de plus de 12 ans atteints de COVID 19 de forme sévère</p>  <p>Critère de jugement principal: Evaluation du stade Clinique à J28 sur une échelle ordinale à 7 points</p>	NA
<p>Etude ACTT-2</p>	<p>Etude multicentrique, de phase III, randomisée, contrôlée, réalisée en double aveugle de la combinaison du Baricitinib avec le RDV chez des patients adultes hospitalisés, atteints de COVID 19 de forme modérée à sévère</p>  <p>Critère de jugement Principal Délai de recouvrement Clinique [entre le Jour 1 et le Jour 29]</p>	NA
<p>Etude CARAVAN</p>	<p>Etude multicentrique de phase II/III, simple bras, en ouvert de l'efficacité, la tolérance et la pharmacocinétique du RDV chez des patients âgés de de 0 à 18 ans atteints de COVID-19 de formes modérées à sévères</p>  <p>Critère de jugement principal: Evaluation de la tolérance et de la PK du RDV Critère de jugement secondaire: Amélioration du stade clinique sur une échelle ordinale à 7 points</p>	NA

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

8.1.1 Recommandations du Haut Conseil de Santé Publique (HCSP)

À titre dérogatoire et temporaire, des recommandations thérapeutiques de prise en charge curative ont été élaborées par le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP), les 5 et 23 mars 2020, suivies de décrets pris dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire.

Les avis du HCSP ont évolué au fur et à mesure de l'amélioration des connaissances médicales. Plusieurs avis ont été émis, seules les dernières recommandations sont présentées ci-contre.

Dans son courrier du 20 mai 2020⁴⁷Erreur ! Signet non défini., mis en ligne le 2 juin 2020, le HCSP a réactualisé ses avis des 5 et 23 mars 2020 compte tenu de l'évolution des données relatives aux traitements pouvant être prescrits dans la COVID-19. Le HCSP recommande :

- que le traitement de soutien constituant le standard de soin actuel, dit *standard of care* (SOC), demeure le traitement de référence, quelle que soit la gravité de la COVID-19 ;
- qu'en dehors de l'inclusion dans un essai clinique prospectif, comparatif, contrôlé, randomisé, le recours aux médicaments cités dans son avis doit être fondé sur une décision collégiale, et que le patient doit être suivi dans la cohorte Izaric (ou french cohort study) ou un registre officiel, ou une ATU s'il devait en exister. Le HCSP appelle ainsi à la mise en place en urgence d'essais cliniques académiques, afin d'évaluer l'intérêt, l'efficacité et la sécurité d'emploi des différents traitements antiviraux, mais également des anti-IL6, des interféron-bêta, et des corticoïdes etc, notant qu'il n'existe aucun traitement validé à ce jour.

Pour les interventions allant au-delà du traitement symptomatique de support constituant le standard de soin, le HCSP a proposé des orientations. Le HCSP précise que ces orientations sont fondées davantage sur la collégialité d'avis d'experts et des expériences cliniques de terrain que sur des preuves.

Par ailleurs, **dans son avis du 15 mai 2020**⁴⁸ mis en ligne le 15 juin 2020, le HCSP a répondu à une saisine de la Direction générale de la santé (DGS) lui demandant de proposer une démarche à adopter afin d'organiser de manière adaptée la répartition des doses de VEKLURY (remdesivir). Le HCSP a estimé que les données actuelles étaient insuffisantes pour estimer un rapport bénéfique/risque, en fonction des sous-groupes de patients.

« En particulier, les données fournies ne comportent pas les caractéristiques des patients inclus dans l'étude NIAID-ACTT (en termes de données démographiques, cliniques dont les comorbidités et la gradation de la sévérité de l'atteinte respiratoire), et ne fournissent pas les résultats de l'analyse stratifiée d'efficacité et de tolérance en fonction de ces caractéristiques, en particulier les critères de sévérité et les critères de transfert en réanimation ».

Le HCSP a donc souligné la difficulté à établir une priorisation des groupes de patients pour un traitement par VEKLURY (remdesivir) et constate ainsi l'inadéquation entre le nombre de patients hospitalisés en réanimation, le nombre de nouveaux cas hospitalisés au 14 mai 2020, la persistance de la circulation du virus et le nombre de traitements mis à disposition.

Recommandations du HCSP en fonction du statut des patients actualisées en date du 23 juillet 2020.

En date 23 juillet 2020³⁷, le HCSP a actualisé ses recommandations thérapeutiques dans la COVID-19. Il conclut que les données actuelles disponibles issues de la littérature n'apportent pas la preuve d'un bénéfice sur l'évolution de la COVID-19 des traitements à effet antiviral supposé, des immunomodulateurs, du plasma de convalescents ; le HCSP ne recommande pas leur usage en dehors des essais cliniques.

⁴⁷ HCSP. Courrier relatif à l'actualisation des recommandations thérapeutiques dans la prise en charge du Covid-19. 20 mai 2020.

⁴⁸ HCSP. Avis relatif à la répartition des doses de remdesivir pour les patients atteints de Covid-19. 15 mai 2020.

Patients atteints de la COVID-19 pris en charge en ambulatoire :

- La mise en place d'un traitement symptomatique ;
- L'abstention de prescription d'un traitement spécifique, sauf dans le cadre d'un essai thérapeutique⁴⁹.

Patients atteints de la COVID-19 hospitalisés en médecine (avec pneumonie oxygène-requérante) ou en réanimation :

- La mise en place d'un traitement symptomatique de support dit « Standard of Care » (SOC) adapté à l'état du patient, qui constitue la référence ;
- L'inclusion prioritaire dans un essai thérapeutique pour les traitements spécifiques⁴⁹;
- Pour les patients non éligibles à l'inclusion dans un essai thérapeutique, le SOC est la référence ;
- La prescription de tout médicament spécifique⁴⁹, est laissée à l'appréciation du prescripteur, après l'évaluation du rapport bénéfice/risque et sur décision collégiale (usage compassionnel) ;
- Corticothérapie : la dexaméthasone à la dose de 6 mg/j pour une durée maximale de 10 jours peut être proposée, après évaluation du rapport bénéfice/risque individuel (recommandation provisoire dans l'attente de résultats complets de l'étude RECOVERY voire d'autres études) chez les patients de moins de 70 ans oxygène-requérants de médecine et de réanimation.

8.1.2 Place de VEKLURY (remdesivir) dans la stratégie thérapeutique

Malgré les nombreuses incertitudes cliniques sur l'efficacité du VEKLURY (remdesivir) dans un contexte de stratégies thérapeutiques très rapidement évolutives, la place du VEKLURY (remdesivir) a été définie en considérant son utilité potentielle pour certains patients atteints d'infection sévère à SARS-CoV-2.

Ainsi, et principalement sur la base des données préliminaires de l'étude ACTT du NIAID :

- qui suggèrent une quantité d'effet au mieux faible du remdesivir versus placebo, en association aux soins standards : réduction de 4 jours du délai de rétablissement clinique (11 jours versus 15 jours ; HR=1,32 [1,12-1,55]), critère de jugement principal de pertinence clinique discutable ;
- des analyses en sous-groupe ayant montré une différence statistiquement significative sur le délai de rétablissement clinique uniquement chez les patients nécessitant une oxygénothérapie à faible débit à l'inclusion (HR de 1,47 ; IC95% [1,17 ; 1,84]) et l'absence de différence statistiquement significative dans les formes les plus sévères (patients nécessitant une oxygénothérapie à haut débit, une oxygénothérapie lors de la ventilation assistée non invasive ou invasive ou une oxygénothérapie par membrane extracorporelle (ECMO) ;
- et de l'absence d'impact démontré dans cette étude sur la réduction de la mortalité à J14 (7,1% dans le groupe remdesivir versus 11,9% dans le groupe placebo (HR = 0,70; IC95% [0,47 à 1,04], NS, critère de jugement secondaire), bien que les analyses en sous-groupe suggèrent un effet positif sur ce critère uniquement dans le sous-groupe des patients sous oxygénothérapie à faible débit ;

la Commission, dans l'attente des résultats de mortalité à J28, considère que VEKLURY (remdesivir) pourrait constituer, en association aux soins standards, une option thérapeutique dans la prise en charge des patients âgés de 12 ans ou plus et pesant au moins 40 kg, hospitalisés pour la COVID-19 avec une pneumonie nécessitant une oxygénothérapie à faible débit, à l'exclusion de l'oxygénothérapie à haut débit, de l'oxygénothérapie lors de la ventilation assistée non invasive ou invasive ou de l'oxygénothérapie par membrane extracorporelle (ECMO).

⁴⁹ La liste des médicaments spécifiques définie par le HCSP sont :

- Les antiviraux : remdesivir ; lopinavir/ritonavir ; oseltamivir ; umifénovir ; favipiravir ;
- L'immunothérapie : plasma de convalescents ; immunoglobulines polyvalentes ; immunomodulateurs (anti-IL6 : tocilizumab, sarilumab ; anti-IL1 : anakinra) ; interféron (et ribavirine) ; corticoïdes ;
- Autres médicaments dits « en repositionnement » : chloroquine et hydroxychloroquine (associées ou non à l'azithromycine) ; ivermectine ; diltiazem et baricitinib.

Des données supplémentaires sont nécessaires et attendues pour statuer avec un meilleur niveau de preuve sur l'efficacité, les effets indésirables et les risques du VEKLURY (remdesivir) dans l'indication de l'AMM.

La Commission rappelle qu'il n'existe aucune donnée chez les patients avec insuffisance rénale ou hépatique, ainsi que chez la femme enceinte.

L'utilisation du VEKLURY (remdesivir) doit s'accompagner d'une surveillance clinique étroite compte tenu des réactions indésirables possibles lors de l'injection (notamment hypotension artérielle) et un suivi de la fonction rénale et de la fonction hépatique (risques importants potentiels ou identifiés dans le cadre du PGR).

La prescription de VEKLURY (remdesivir) doit faire l'objet au préalable d'un avis collégial.

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

09.1 Service Médical Rendu

► La maladie à SARS-CoV-2 est une maladie virale aiguë, pouvant menacer le pronostic vital principalement dans sa forme grave, par la suite de complications. Il s'agit d'un problème majeur santé publique de portée mondiale en raison de son caractère de contagiosité, de gravité, et de l'impact sur l'organisation du système de santé, en particulier les unités de soins intensifs.

► VEKLURY (remdesivir) est un traitement antiviral à visée curative.

► Le rapport efficacité/effets indésirables du VEKLURY (remdesivir) est à ce jour mal établi. Cependant, les données préliminaires (étude du ACTT) suggèrent un intérêt clinique :

- faible chez les patients hospitalisés pour la COVID-19, avec pneumonie, supplémentés en O₂ à faible débit, mais non ventilés,
- incertain dans les autres situations cliniques couvertes par le libellé de l'AMM (oxygénothérapie à haut débit, ventilation non invasive ou invasive, ECMO).

Des données supplémentaires sont nécessaires et attendues, notamment sur la mortalité à 28 jours pour statuer avec un meilleur niveau de preuve sur l'efficacité, les effets indésirables et les risques du VEKLURY (remdesivir) dans l'indication de l'AMM.

► Il n'existe pas de traitement de référence antiviral dans le traitement de la COVID-19. Le traitement de support standard (*standard of care* ou *SOC*) demeure le traitement de référence quelle que soit la gravité du COVID-19. Les corticoïdes doivent désormais être considérés dans les soins supports standards pour les formes sévères.

► VEKLURY (remdesivir) pourrait constituer, en association aux soins standards, une option thérapeutique dans la prise en charge des patients âgés de 12 ans ou plus et pesant au moins 40 kg, hospitalisés pour la COVID-19 avec une pneumonie nécessitant une oxygénothérapie à faible débit, à l'exclusion de l'oxygénothérapie à haut débit, de l'oxygénothérapie lors de la ventilation assistée non invasive ou invasive ou dans le cadre d'une oxygénothérapie par membrane extracorporelle (ECMO).

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- du caractère de gravité, de contagiosité, de l'impact sur l'organisation des soins, en particulier les unités de soins intensifs et de l'Urgence de Santé Publique de Portée Internationale (USPPI),
- du besoin médical majeur à disposer de médicaments efficaces et bien tolérés dans le traitement de l'infection au SARS-CoV-2, en raison de l'absence de traitement curatif disponible,
- de l'impact clinique modeste, de portée incertaine, observé surtout chez des patients hospitalisés, avec atteinte respiratoire nécessitant une oxygénothérapie à faible débit et de l'absence de donnée robuste à ce jour en termes de mortalité,
- de l'absence de donnée à ce stade permettant d'étayer un impact du VEKLURY (remdesivir) sur la réduction de la charge virale et sur l'amélioration de la qualité de vie des patients atteints de COVID-19,
- de l'absence de donnée permettant d'étayer un éventuel impact de VEKLURY (remdesivir) sur l'organisation des soins notamment en termes de réduction de la durée d'hospitalisation ou de taux de transfert en unité de soins intensifs ou en réanimation,

Au vu des données actuellement disponibles, VEKLURY (remdesivir) n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par VEKLURY (remdesivir), est :

- **faible dans la prise en charge des patients âgés de 12 ans ou plus et pesant au moins 40 kg, hospitalisés pour la COVID-19 avec une pneumonie nécessitant une oxygénothérapie à faible débit ;**
- **insuffisant dans la prise en charge par la solidarité nationale chez les patients âgés de 12 ans ou plus et pesant au moins 40 kg, hospitalisés pour la COVID-19 avec une pneumonie nécessitant une oxygénothérapie à haut débit, ou une oxygénothérapie lors de la ventilation assistée non invasive ou invasive ou une oxygénothérapie par membrane extracorporelle (ECMO).**

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de VEKLURY (remdesivir) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans la prise en charge des patients âgés de 12 ans ou plus et pesant au moins 40 kg, hospitalisés pour la COVID-19 avec une pneumonie nécessitant une oxygénothérapie à faible débit et aux posologies de l'AMM.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans la prise en charge des patients âgés de 12 ans ou plus et pesant au moins 40 kg, hospitalisés pour la COVID-19 avec une pneumonie nécessitant une oxygénothérapie à haut débit, ou une oxygénothérapie lors de la ventilation assistée non invasive ou invasive ou dans le cadre d'une oxygénothérapie par membrane extracorporelle (ECMO).

La Commission conditionne le maintien de cette évaluation à la réévaluation de VEKLURY (remdesivir) notamment sur la base des données de mortalité à J28 de l'étude américaine ACTT dès leur disponibilité et au plus tard en octobre 2020.

Cette évaluation traduit l'incertitude encore importante sur l'efficacité et la tolérance de VEKLURY (remdesivir) dans un contexte de stratégies thérapeutiques très rapidement évolutives et du besoin de santé publique.

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- **des données cliniques disponibles limitées aux résultats de 3 études comparatives réalisées chez des patients hospitalisés (étude chinoise NCT04257656 arrêtée précocement, résultats préliminaires de l'étude américaine ACTT, étude SIMPLE sans**

groupe contrôle) présentant de nombreuses limites méthodologiques et des résultats discordants,

- des résultats préliminaires de l'étude pivotale américaine ACTT ayant le plus grand effectif (n = 1063 patients hospitalisés avec pneumopathie, dont 88,7% de forme sévère oxygène-requérant) qui suggèrent une quantité d'effet au mieux faible du remdesivir *versus* placebo, en association aux soins standards : réduction de 4 jours du délai de rétablissement clinique (11 jours *versus* 15 jours ; HR=1,32 [1,12-1,55]), critère de jugement principal de pertinence clinique discutable,
- et de l'absence d'impact démontré dans cette étude sur la réduction de la mortalité à J14 (7,1% dans le groupe remdesivir *versus* 11,9% dans le groupe placebo (HR = 0,70; IC95% [0,47 à 1,04], NS, critère de jugement secondaire), bien que les analyses en sous-groupe suggèrent un effet positif sur ce critère uniquement dans le sous-groupe des patients sous oxygénothérapie à faible débit,
- de l'absence de données sur la mortalité à J28 dans l'étude ACTT,
- de l'absence de données permettant de conclure de manière robuste sur l'efficacité selon le stade de la maladie et la durée optimale de traitement ;
- de l'absence de démonstration de l'impact du remdesivir sur la négativation attendue de la charge virale ;
- et malgré le besoin médical majeur à disposer de médicaments efficaces et bien tolérés dans le traitement curatif du COVID-19 en raison de sa gravité, de sa contagiosité et de son impact sur l'organisation des soins, en particulier sur les unités de soins intensifs, ainsi que de l'absence de traitement curatif disponible ;

En l'état actuel des données disponibles, la Commission considère que VEKLURY (remdesivir) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients adultes et adolescents (âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg) atteints de la COVID-19 ayant une pneumonie et recevant une oxygénothérapie à faible débit.

09.3 Population cible

La population cible de VEKLURY (remdesivir) est constituée, dans la stratégie de prise en charge hospitalière, des patients adultes et adolescents (âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg) atteints de la COVID-19 avec une pneumonie nécessitant une oxygénothérapie à faible débit, à l'exclusion de l'oxygénothérapie à haut débit, de l'oxygénothérapie lors de la ventilation assistée non invasive ou invasive ou dans le cadre d'une oxygénothérapie par membrane extracorporelle (ECMO).

La population de patients atteints de COVID-19 est par définition très difficilement estimable par anticipation. En effet, des études de modélisation sont disponibles mais comportent des incertitudes compte tenu de l'évolution des connaissances, de la dynamique de l'épidémie et des stratégies de contrôle de l'épidémie mises en place.

Il est donc particulièrement hasardeux de tenter de prévoir l'évolution de cette pandémie en France et de définir, même de façon approximative, une valeur absolue de la taille de la population cible pouvant bénéficier d'un traitement par VEKLURY (remdesivir).

Dans une publication⁵⁰ concernant 5700 patients atteints de COVID-19 et hospitalisés à New York, la population cible décrite plus haut représentait 27,8% (IC_{95%} de 26,6% à 29,0%) des patients.

La population cible de VEKLURY (remdesivir) peut être estimée comme correspondant à 30% des nouveaux cas de patients hospitalisés atteints de la COVID-19.

⁵⁰ Richardson S et al, and the Northwell COVID-19 Research Consortium. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with covid-19 in the New York City area. JAMA 2020.

► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

Au regard des incertitudes actuelles concernant l'efficacité, la tolérance et les modalités d'utilisation (stade clinique, durée optimale d'utilisation et suivi des patients) du VEKLURY (remdesivir), d'un contexte de stratégies thérapeutiques très rapidement évolutives, et dans la mesure où la Commission a restreint le périmètre du remboursement du VEKLURY (remdesivir) par rapport à l'AMM, elle recommande que les prescriptions soient réalisées après un avis collégial.

► Demandes de données

Considérant que les données disponibles dans cette indication sont préliminaires avec notamment des incertitudes sur la quantification de l'apport thérapeutique de VEKLURY (remdesivir) par rapport au placebo, la Commission conditionne le maintien de son avis favorable au remboursement à la soumission des données à J28 et notamment les données de mortalité de l'étude américaine ACTT avec un dépôt attendu dès leur disponibilité et au plus tard en octobre 2020. A cette occasion, la Commission précisera les données cliniques à recueillir dans le cadre de l'utilisation en vie réelle de VEKLURY (remdesivir).

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 8 juillet 2020 Date d'adoption : 22 juillet 2020 Date d'examen des observations du laboratoire : 16 septembre 2020
Parties prenantes / expertise externe	Oui
Présentations concernées	<u>VEKLURY (remdesivir) 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion B/1 Flacon (verre) (CIP : 34009 550 742 6 7)</u> <u>VEKLURY (remdesivir) 100 mg, solution à diluer pour perfusion B/1 Flacon (verre) – 20 ml (5 mg/ml) (CIP : 34009 550 742 7 4)</u>
Demandeur	GILEAD SCIENCES
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	AMM conditionnelle (procédure centralisée) : 3 juillet 2020
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Liste en sus ATU de cohorte : 2 juillet 2020 Médicament réservé à l'usage hospitalier (RH)
Code ATC	J05AB16 Antiviraux à usage systémique, antiviraux à action directe, autres antiviraux

► Obligation de mise en place de mesures post-autorisation pour l'AMM conditionnelle⁵¹

Mesures post-autorisation	Date d'échéance
Chez les patients sous ventilation mécanique invasive ou ECMO, soumission des données finales publiées sur la mortalité à J28 par catégories d'échelle ordinale de l'étude CO-US-540-5776 (NIAID-ACTT1). Discussion du déséquilibre potentiel dans l'utilisation des corticostéroïdes et de la modification des effets dans l'étude NIAID-ACTT1.	Août 2020
Soumission du rapport d'étude clinique (CSR) final de l'étude CO-US-540-5776 (NIAID-ACTT1).	Décembre 2020
Soumission du CSR final pour la partie A (jour 28) de l'étude GS-US-540-5773 (SIMPLE sévère).	Décembre 2020
Soumission du CSR final pour la partie A (jour 28) de l'étude GS-US-540-5774 (SIMPLE modéré).	Décembre 2020
Présentation dans le module 2.7.4 d'une analyse de toutes les données de tolérance disponibles provenant des essais cliniques CO-US-540-5776, GS-US-540-5773, GS-US-540-5774 et CO-US-540-5758 lorsqu'ils sont terminés, y compris des séries de cas, des informations détaillées sur les effets indésirables et les données sur l'exposition, ainsi qu'une analyse de l'occurrence et de l'aggravation des EI, des EIG et des EI liés au traitement associés à une exposition croissante.	Décembre 2020

⁵¹ S'agissant d'une autorisation de mise sur le marché conditionnelle et conformément à l'article 14 bis, paragraphe 4, du règlement (CE) n° 726/2004, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit prendre, dans les délais impartis, les mesures suivantes. Seules les mesures concernant l'efficacité et la tolérance sont mentionnées dans le tableau. Cf. Annexes 2 du RCP.

Annexe 1. Liste non exhaustive des autres des traitements à l'étude dans le traitement de la COVID-19 (sous réserve de nouvelles études ou en cours de publication)

Traitement à l'étude	Stade de développement et recommandations
Antiviraux	
Lopinavir / ritonavir (+/- Interféron β -1a)	Etude en cours Retrait des recommandations en dehors des études cliniques
Favipiravir	Etude en cours Retrait des recommandations en dehors des études cliniques
Autres	
Hydroxychloroquine (+/- azithromycine)	Etude en cours Retrait des recommandations en dehors des études cliniques
Nivolumab (anti-PD1)	Etude en cours
Supplémentation en vitamine D	Etude en cours Inclut dans des recommandations
Immunomodulateurs	
Plasma des patients convalescents	Etude en cours
Anticorps spécifiques anti-SARS-CoV-2	Etude en cours
Interféron	Etude en cours
Anti-inflammatoires	
Tocilizumab (anti-IL6)	Etude en cours
Sarilimab (anti-IL6)	Etude en cours
Anakarina (anti-IL1)	Etude en cours
Baricitinib (anti-JAK1&2)	Etude en cours
Prednisone (corticostéroïdes)	Etude en cours
Dexaméthasone (corticostéroïdes)	Etude en cours Inclut dans des recommandations
Hydrocortisone (corticostéroïdes)	Etude en cours Inclut dans des recommandations

COVID-19 et REMDÉSIVIR

CONTEXTE

Le présent document ainsi que les constats qu'il énonce ont été rédigés en réponse à une interpellation du ministère de la Santé et des Services sociaux dans le contexte de l'urgence sanitaire liée à la maladie à coronavirus (COVID-19) au Québec. L'objectif est de réaliser une recension sommaire des données publiées et de mobiliser les savoirs clés afin d'informer les décideurs publics et les professionnels de la santé et des services sociaux. Bien que les constats reposent sur un repérage exhaustif des données scientifiques publiées, la sélection et l'évaluation de la qualité méthodologique des études ne reposent pas sur une méthode systématique selon les normes habituelles à l'INESSS. Par ailleurs, les positions ne découlent pas d'un processus de consultation élaboré. Dans les circonstances d'une telle urgence de santé publique, l'INESSS reste à l'affût de toutes nouvelles données susceptibles de lui faire modifier cette réponse.

POSITION DE L'INESSS

Basé sur la documentation scientifique disponible au moment de sa rédaction, et sur les consultations menées, malgré l'incertitude existante dans cette documentation et dans la démarche utilisée, l'INESSS estime que :

PROPHYLAXIE

- L'absence de données d'efficacité concernant l'utilisation du remdesivir en prophylaxie pré- ou post- exposition de l'infection par le SRAS-CoV-2 ne permet pas de recommander son usage dans ce contexte en dehors d'un protocole de recherche.

L'état actuel des connaissances scientifiques ne permet pas d'apprécier l'effet de l'usage du remdesivir en prophylaxie pré- ou post- exposition au SRAS-CoV-2. [Niveau de preuve scientifique insuffisant]

Aucun essai clinique n'est en cours de réalisation quant à l'usage du remdesivir en prophylaxie pré- ou post- exposition.

TRAITEMENT

COVID-19 confirmée, patients non hospitalisés

- Aucune donnée ne permet de recommander l'usage du remdesivir en dehors d'un protocole de recherche chez les patients ayant un diagnostic confirmé de COVID-19 dont la condition clinique n'exige pas une hospitalisation.

L'état actuel des connaissances scientifiques ne permet pas d'apprécier l'effet du remdesivir chez des patients COVID-19 dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation. [Niveau de preuve scientifique insuffisant]

⁵² COVID-19 et Remdesivir. Québec, Qc : INESSS; 2020. 48 p. https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/COVID-19/COVID-19_remdesivir.pdf

Aucun essai clinique n'est en cours de réalisation quant à l'usage du remdésivir chez les patients ayant un diagnostic confirmé de COVID-19 dont la condition clinique n'exige pas une hospitalisation.

COVID-19 confirmée, patients hospitalisés dans un état grave ou critique

- Bien qu'encourageantes, les données documentant l'efficacité, l'innocuité et le contexte de disponibilité de ce médicament au Canada ne permettent pas de recommander l'usage du remdésivir en dehors d'un protocole de recherche chez les patients ayant un diagnostic confirmé de COVID-19 dont l'état clinique nécessite une hospitalisation.

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur trois ECRA, suggère que l'usage du remdésivir pourrait amener une amélioration clinique significative chez des patients (≥ 12 ans) atteints de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation. [Niveau de preuve scientifique : Modéré].

- *Les patients ayant des symptômes depuis moins de 10 jours et les patients associés à un stade sévère de la COVID-19 seraient plus susceptibles de bénéficier du traitement au remdésivir en ce qui concerne l'amélioration clinique.*

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur deux ECRA, suggère que l'usage du remdésivir permettrait de réduire le temps avant un rétablissement pour un plus grand nombre de patients (≥ 12 ans) atteints de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation. [Niveau de preuve scientifique : Modéré].

- *Les patients hospitalisés nécessitant une oxygénation à faible débit et les patients associés à un stade sévère de la COVID-19 seraient plus susceptibles de bénéficier du traitement au remdésivir en ce qui concerne le rétablissement.*

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur trois ECRA, suggère que l'usage du remdésivir ne semble pas amener de différence statistiquement significative sur le taux de mortalité des patients (≥ 12 ans) atteints de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation. [Niveau de preuve scientifique : Modéré].

- *Les patients hospitalisés nécessitant une oxygénation à faible débit seraient plus susceptibles de bénéficier du traitement au remdésivir en ce qui concerne le risque de mortalité.*

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur trois ECRA conduits dans le contexte de la COVID-19 chez des patients hospitalisés, semble indiquer que l'usage du remdésivir comparativement à un placebo n'entraîne pas d'effets indésirables majeurs supplémentaires. [Niveau de preuve scientifique : Faible].

Des essais cliniques sont toujours en cours de réalisation au Canada et à l'international; ils permettront de mieux apprécier les effets du remdésivir seul ou en combinaison avec d'autres agents thérapeutiques dans l'évolution clinique de la COVID-19 et d'augmenter le niveau de preuve scientifique.