

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

remdesivir

VEKLURY 100 mg,

poudre pour solution à diluer pour perfusion

Nouvelle(s) indication(s)

Adopté par la Commission de la transparence le 4 janvier 2023

→ COVID-19

→ Secteur : Hôpital

L'essentiel

Avis favorable au remboursement sous réserve de la sensibilité de la souche de SARS-CoV-2 vis-à-vis du remdesivir, dans les populations recommandées et lorsque les patients ne peuvent tirer le meilleur bénéfice du PAXLOVID (nirmatrelvir/ritonavir) notamment en raison de contre-indications ou de résistance, dans l'indication suivante : « *traitement de la maladie COVID-19 chez les adultes et les patients pédiatriques (pesant au moins 40 kg) qui ne nécessitent pas une oxygénothérapie et qui sont à risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19* ».

Quel progrès ?

Pas de progrès thérapeutique dans la prise en charge.

Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

En raison de la circulation actuelle et majoritaire en France du variant Omicron BA.5 et de ses sous-lignages, en particulier le BQ.1.1 (94 % des tests criblés) ayant conduit à l'actualisation des recommandations nationales, la stratégie de traitement curatif précoce visant à prévenir l'évolution vers une forme sévère chez les patients à risque repose sur (cf. DGS-Urgent N°2022-86 du 22/12/2022)¹ :

- **PAXLOVID (nirmatrelvir/ritonavir), en première intention quel que soit le variant ou le sous-lignage de SARS-CoV-2 à l'origine de l'infection, particulièrement à partir de 65 ans quel que soit le statut vaccinal et les éventuelles comorbidités ;**

¹ DGS Urgent N°2022-86. Point de situation sur les traitements contre la COVID-19. 22/12/2022. Disponible sur : <https://solidarites-sante.gouv.fr/professionnels/article/dgs-urgent> [Consulté le 02/01/2023].

- en cas de contre-indication au PAXLOVID (nirmatrelvir/ritonavir) notamment liée aux interactions médicamenteuses ET en l'absence de contre-indication rénale, VEKLURY (remdesivir), en deuxième intention du fait d'une efficacité in vitro maintenue quel que soit le variant.

A noter que les anticorps monoclonaux ne sont plus recommandés dans le contexte épidémique actuel. Cependant, le COVARS indique dans son avis du 19 décembre 2022 que le sotrovimab (XEVDY) peut être discuté en cas de contre-indication au PAXLOVID (nirmatrelvir/ritonavir).

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 à très haut risque d'évolution vers une forme sévère de COVID-19.

La Commission considère que VEKLURY (remdesivir) pourrait constituer une option thérapeutique dans la prise en charge des patients adultes et enfants (pesant au moins 40 kg) qui ne nécessitent pas une oxygénothérapie et qui sont à risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19 **uniquement en cas de souche de SARS-CoV-2 sensible au remdesivir, dans les populations recommandées et lorsque les patients ne peuvent tirer le meilleur bénéfice du PAXLOVID (nirmatrelvir/ritonavir) notamment en raison de contre-indications ou de résistance.**

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.

Se référer aux recommandations nationales en termes de stratégie d'utilisation des traitements prophylactiques et curatifs de la COVID-19.

La Commission rappelle qu'il existe des données limitées 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 d'un suivi de la fonction rénale et de la fonction hépatique (informations manquantes dans le cadre du PGR).

Recommandations particulières

La Commission rappelle que la mise en œuvre des traitements anti-COVID-19 ne dispense pas les patients du respect des mesures barrières et de distanciation physique dans le cadre de la lutte contre la COVID-19 et que **VEKLURY (remdesivir) n'est pas destiné à être utilisé comme substitut de la vaccination contre le SARS-CoV-2.**

La Commission relaye la demande des associations de patients sur la nécessité de faciliter l'accès au traitement contre la COVID-19 en ville.

En raison du contexte épidémiologique rapidement évolutif, la Commission souhaite une actualisation régulière des recommandations nationales afin d'adapter la stratégie de prise en charge de la COVID-19 selon les données sur la sensibilité des variants circulants aux traitements disponibles.

Motif de l'examen	Extension
Indication concernée	« Traitement de la maladie COVID-19 chez les adultes et les patients pédiatriques (pesant au moins 40 kg) qui ne nécessitent pas une oxygénothérapie et qui sont à risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19. »
SMR	FAIBLE, sous réserve de la sensibilité de la souche de SARS-CoV-2 vis-à-vis du remdesivir, dans les populations recommandées et lorsque les patients ne peuvent tirer le meilleur bénéfice du PAXLOVID (nirmatrelvir/ritonavir) notamment en raison de contre-indications ou de résistance dans l'indication suivante : « traitement de la maladie COVID-19 chez les adultes et les patients pédiatriques (pesant au moins 40 kg) qui ne nécessitent pas une oxygénothérapie et qui sont à risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19 ». 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.
ASMR	Compte tenu : – du besoin médical non satisfait chez des patients ne nécessitant pas d'oxygénothérapie du fait de la COVID-19 et étant à risque élevé d'évolution vers une forme grave de la maladie dans un contexte de données cliniques encore limitées avec les différents traitements disponibles, d'évolution de l'épidémie, de sensibilité évolutive des anticorps monoclonaux vis-à-vis des variants circulants et d'éventuels variants à venir du SARS-CoV-2 en France et des difficultés d'accessibilité de ces traitements sur l'ensemble du territoire ; – de la quantité d'effet de VEKLURY (remdesivir) en termes de réduction relative du risque d'hospitalisations liées à la COVID-19 ou de décès toutes causes à J28 de 87 % (critère de jugement principal ; étude PINETREE) ; – du profil de tolérance acceptable ; Mais considérant : – une efficacité uniquement démontrée sur le risque d'hospitalisation avec peu d'événements dans le groupe placebo (5,4 % d'hospitalisations et 0 % décès) témoignant d'une population à faible risque, – les nombreuses limites méthodologiques (dont un risque de surestimation de l'effet du traitement lié à l'arrêt prématuré des inclusions de patients ; 562 patients inclus sur les 1 264 patients prévus), – les incertitudes sur la transposabilité des résultats de l'étude clinique (patients non vaccinés et faiblement à risque) à la pratique clinique et du contexte épidémique actuel, en raison de l'absence de données d'efficacité clinique sur le variant Omicron ; – l'absence d'impact démontré sur l'amélioration des symptômes et l'aggravation des patients (nécessité d'une oxygénothérapie ou admission en unités de soins intensifs ou décès) ; – l'absence d'impact démontré à ce jour sur la diminution de la charge virale nasopharyngée, rendant la preuve de concept incertaine, 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 enfants (pesant au moins 40 kg) qui ne nécessitent pas une oxygénothérapie et qui sont à risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19, sous réserve de la sensibilité de la souche de SARS-CoV-2 vis-à-vis du remdesivir, dans les populations recommandées et lorsque les patients ne peuvent tirer le meilleur bénéfice du PAXLOVID (nirmatrelvir/ritonavir) notamment en raison de contre-indications ou de résistance.

ISP	VEKLURY (remdesivir) n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place 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 à très haut risque d'évolution vers une forme sévère de COVID-19. La Commission considère que VEKLURY (remdesivir) pourrait constituer une option thérapeutique dans la prise en charge des patients adultes et enfants (pesant au moins 40 kg) qui ne nécessitent pas une oxygénothérapie et qui sont à risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19 uniquement en cas de souche de SARS-CoV-2 sensible au remdesivir, dans les populations recommandées et lorsque les patients ne peuvent tirer le meilleur bénéfice du PAXLOVID (nirmatrelvir/ritonavir) notamment en raison de contre-indications ou de résistance. 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. Se référer aux recommandations nationales en termes de stratégie d'utilisation des traitements prophylactiques et curatifs de la COVID-19. La Commission rappelle qu'il existe des données limitées 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 d'un suivi de la fonction rénale et de la fonction hépatique (informations manquantes dans le cadre du PGR).
Population cible	La population incidente des patients éligibles à VEKLURY (remdesivir) ne peut être estimée.
Recommandations	Demandes particulières inhérentes à la prise en charge La Commission rappelle que la mise en œuvre des traitements anti-COVID-19 ne dispense pas les patients du respect des mesures barrières et de distanciation physique dans le cadre de la lutte contre la COVID-19 et que VEKLURY (remdesivir) n'est pas destiné à être utilisé comme substitut de la vaccination contre le SARS-CoV-2. La Commission relaye la demande des associations de patients sur la nécessité de faciliter l'accès au traitement contre la COVID-19 en ville. En raison du contexte épidémiologique rapidement évolutif, la Commission souhaite une actualisation régulière des recommandations nationales afin d'adapter la stratégie de prise en charge de la COVID-19 selon les données sur la sensibilité des variants circulants aux traitements disponibles. Demandes de données Compte tenu des incertitudes sur la transposabilité des résultats de l'étude clinique (cf. paragraphe résumé et discussion) et du contexte épidémique rapidement évolutif de la COVID-19, la Commission demande : – La mise en place d'une étude observationnelle commune à l'ensemble des médicaments indiqués dans le traitement de la COVID-19. Ce recueil de données devra notamment permettre : • de décrire les caractéristiques et les antécédents de traitement des patients effectivement traités par ces médicaments ; • de décrire les conditions d'utilisation de ces traitements en France en fonction de l'évolution de l'épidémie ;

- d'analyser l'efficacité en vie réelle de ces médicaments sur la mortalité et les hospitalisations en comparant les événements observés chez les patients traités par rapport à ceux non traités ayant les mêmes caractéristiques.

La Commission recommande que la réalisation de cette étude commune soit confiée à un acteur académique. La possibilité de recourir à une cohorte déjà en cours ou d'utiliser les données du SNDS devra être privilégiée.

- La mise en place d'un suivi virologique du risque de sélection de mutations de résistance.

La Commission réévaluera cette spécialité selon l'évolution de l'épidémie et sur la base des données demandées dans un délai maximum de 3 ans.

Autres demandes

La Commission souhaite que des essais cliniques sur ce traitement en association puissent être prochainement mis en place.

Sommaire

1. Contexte	7
2. Indications	8
3. Posologie	8
4. Besoin médical	10
5. Comparateurs cliniquement pertinents	15
5.1 Médicaments	15
5.2 Comparateurs non médicamenteux	16
6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international	18
7. Rappel des précédentes évaluations	18
8. Analyse des données disponibles	20
8.1 Efficacité	21
8.2 Qualité de vie	23
8.3 Tolérance	23
8.4 Activité antivirale et résistance	26
8.5 Données d'utilisation	28
8.6 Résumé & discussion	28
8.7 Programme d'études	30
9. Place dans la stratégie thérapeutique	31
10. Conclusions de la Commission	33
10.1 Service Médical Rendu	33
10.2 Amélioration du Service Médical Rendu	34
10.3 Population cible	35
11. Autres Recommandations de la Commission	36
12. Informations administratives et réglementaires	37

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Janvier 2023

1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'extension d'indication de la spécialité VEKLURY (remdesivir) 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion sur la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités dans l'indication : « **traitement de la maladie COVID-19 chez les adultes et pédiatriques (pesant au moins 40kg) qui ne nécessitent pas une oxygénothérapie et qui sont à risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19** ».

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^{2,3}. Une étude récente a documenté l'activité *in vitro* du VEKLURY (remdesivir) sur le SARS-CoV-2⁴.

Pour rappel, la spécialité VEKLURY (remdesivir) a obtenu une AMM conditionnelle en date du 3 juillet 2020 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**. Dans son avis du 16 septembre 2020, la Commission a octroyé un service médical rendu (SMR) faible pour la spécialité VEKLURY (remdesivir) « 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 »⁵. Enfin, le laboratoire Gilead a retiré sa demande de remboursement de la spécialité VEKLURY (remdesivir) le 31 août 2020.

En date du 20 décembre 2021, VEKLURY (remdesivir) a obtenu une extension d'indication dans le « traitement de la maladie COVID-19 chez les adultes qui ne nécessitent pas une oxygénothérapie et qui sont à risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19 » dans le cadre d'une AMM conditionnelle. En date du 16 septembre 2022, cette nouvelle indication a été complétée par une extension d'indication pédiatrique chez les enfants et les adolescents pesant au moins 40 kg.

A noter que depuis le 8 août 2022, VEKLURY dispose d'une AMM pleine et entière dans l'ensemble de ses indications.

Actuellement, VEKLURY (remdesivir) est disponible en France dans le cadre d'un stock d'État. Il dispose d'un agrément aux collectivités dans la première indication (patient hospitalisé et oxygéo-réquerant) depuis le 5 août 2022⁶. Par suite, Gilead France a déclaré à l'ANSM une reprise de la commercialisation le 11 août 2022.

² Sheahan T et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Science Translational Medicine*, 2017.

³ Sheahan T et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nature Communications*, 2020.

⁴ Wang M et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) *in vitro*. *Cell Research*, 2020.

⁵ Avis de la Commission de la transparence relatif à VEKLURY. 16 septembre 2020. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-09/veklury_16092020_avis_ct18745.pdf [Consulté le 08/11/2022].

⁶ JORF. Arrêté du 4 août 2022 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000046144667?init=true&page=1&query=veklury&searchField=ALL&tab_selection=all [Consulté le 02/01/2023].

2. Indications

« VEKLURY est indiqué pour le traitement de la maladie COVID-19 chez :

- les adultes et les patients pédiatriques (âgés d'au moins 4 semaines et pesant au moins 3 kg) présentant une pneumonie nécessitant une oxygénothérapie (oxygénothérapie à bas ou haut débit ou autre ventilation non invasive au début du traitement),
- **les adultes et les patients pédiatriques (pesant au moins 40 kg) qui ne nécessitent pas une oxygénothérapie et qui sont à risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19 (voir rubrique 5.1 du RCP).** »

3. Posologie

« Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite lorsqu'ils reçoivent le remdesivir (voir rubrique 4.4 du RCP).

Les patients recevant le remdesivir en ambulatoire doivent faire l'objet d'une surveillance selon la pratique médicale locale. À utiliser dans les situations dans lesquelles il est possible de traiter les réactions d'hypersensibilité sévères, notamment l'anaphylaxie.

Posologie

Tableau 1. Dose recommandée chez les adultes et les patients pédiatriques

	Administrée par perfusion intraveineuse	
	Adultes	Patients pédiatriques (pesant au moins 40 kg)
Jour 1 (dose de charge unique)	200 mg	200 mg
Jour 2 et jours suivants (une fois par jour)	100 mg	100 mg

Tableau 2. Durée du traitement

	Adultes	Patients pédiatriques (pesant au moins 40 kg)
Patients ne nécessitant pas une oxygénothérapie et présentant un risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19	Chaque jour pendant 3 jours , à commencer dès que possible après le diagnostic de la COVID-19 et dans les 7 jours suivant l'apparition des symptômes	Chaque jour pendant 3 jours , à commencer dès que possible après le diagnostic de la COVID-19 et dans les 7 jours suivant l'apparition des symptômes

Populations particulières

Personnes âgées

Aucune adaptation de la posologie du 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 du remdesivir n'a pas été évaluée chez les patients ayant une insuffisance rénale. Les patients avec un DFG_e ≥ 30 ml/min ont reçu du remdesivir pour le traitement de la COVID

19 sans aucune adaptation de la posologie. Le remdesivir ne doit pas être utilisé chez les patients avec un DFGe < 30 ml/min (voir rubriques 4.4 et 5.2 du RCP).

Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique du remdesivir n'a pas été évaluée chez les patients ayant une insuffisance hépatique. On ignore si une adaptation posologique est appropriée chez les insuffisants hépatiques (voir rubriques 4.4 et 5.2 du RCP).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du remdesivir chez les enfants âgés de moins de 4 semaines et pesant moins de 3 kg n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Population immunodéprimée

La sécurité et l'efficacité du remdesivir chez les patients immunodéprimés n'ont pas été établies. Les données disponibles sont très limitées (voir rubrique 4.4 du RCP).

Mode d'administration

Administration par voie intraveineuse.

Le remdesivir est administré par perfusion intraveineuse après reconstitution et dilution.

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

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

Tableau 3. Débit de perfusion recommandé — pour remdesivir poudre pour solution à diluer pour perfusion après reconstitution et dilution chez les adultes et les patients pédiatriques pesant au moins 40 kg

Volume de la poche de perfusion	Durée de perfusion	Débit de perfusion
250 ml	30 minutes	8,33 ml/min
	60 minutes	4,17 ml/min
	120 minutes	2,08 ml/min
100 ml	30 minutes	3,33 ml/min
	60 minutes	1,67 ml/min
	120 minutes	0,83 ml/min

4. Besoin médical

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 de 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.

Depuis le 31 décembre 2019, l'infection par le SARS-CoV-2, associée à la maladie pandémique COVID-19 (coronavirus disease-2019) est responsable à la date du 23 décembre 2022 de 651 918 402 cas et 6 656 601 décès dans le monde, dont respectivement 268 999 461 cas et 2 151 789 décès en Europe. **En France, 36 612 627 cas de COVID-19 confirmés et 156 509 décès dus à l'infection au SARS-CoV-2 ont été recensés en date du 24 octobre 2022⁷.**

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 SARS-CoV-2 est principalement responsable d'une infection des voies respiratoires haute et/ou basse. Une forme pauci-symptomatique se manifeste dans la majorité des cas. Des rares cas de pneumopathie requérant une supplémentation en oxygène, voire un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) nécessitant une hospitalisation sont rencontrés. Une cohorte portant sur environ 28 millions de français ayant un schéma vaccinal complet (2 doses de vaccin ou 1 dose de vaccin et 1 antécédent d'infection) en date du 31 juillet 2021 a estimé le taux d'hospitalisation pour COVID-19 à 87 cas pour 100 000 personne-année et le taux de décès suite à une hospitalisation pour COVID-19 à 16 cas pour 100 000 personne-année⁸.

Des symptômes prolongés au décours de la COVID-19 peuvent survenir même chez des personnes ayant fait des formes peu graves. Ces symptômes sont polymorphes, et peuvent évoluer de façon fluctuante sur plusieurs semaines ou mois⁹.

La transmission interhumaine étant très répandue, la mise en œuvre des mesures barrières ou la réduction des interactions sociales, ainsi que la vaccination jouent un rôle majeur dans la lutte contre la propagation du virus.

Les facteurs de risque d'évolution vers une forme grave de COVID-19¹⁰ :

➔ situations préalablement identifiées :

- âge ≥ 65 ans ;
- pathologies cardio-vasculaires : hypertension artérielle (HTA) compliquée (avec complications cardiaques, rénales et vasculo-cérébrales), antécédent d'accident vasculaire cérébral, antécédent de coronaropathie, antécédent de chirurgie cardiaque, insuffisance cardiaque stade NYHA III ou IV ;
- diabète non équilibré ou compliqué ;
- pathologies respiratoires chroniques susceptibles de décompenser lors d'une infection virale : broncho pneumopathie obstructive (BPCO), asthme sévère, fibrose pulmonaire, syndrome d'apnées du sommeil, mucoviscidose notamment ;

⁷ European Center for Disease Prevention and Control (ECDC). Data on the daily number of new reported COVID-19 cases and deaths by EU/EEA country. Disponible sur : <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/data-daily-new-cases-covid-19-eueea-country> [Consulté le 10/11/2022].

⁸ Semenzato L et al. Characteristics associated with the residual risk of severe COVID-19 after a complete vaccination schedule: A cohort study of 28 million people in France. Lancet Reg Health Eur. 2022 Aug;19:100441.

⁹ HAS. Symptômes prolongés suite à une Covid-19 de l'adulte - Diagnostic et prise en charge. Réponses rapides dans le cadre de la COVID-19 - Mis en ligne le 12 févr. 2021. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3237041/fr/symptomes-prolonges-suite-a-une-covid-19-de-l-adulte-diagnostic-et-prise-en-charge [Consulté le 29/11/2021].

¹⁰ HCSP. Avis relatif à l'actualisation de la liste des facteurs de risque de forme grave de COVID-19. Disponible sur : <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/AvisRapportsDomaine?clefr=942> [Consulté le 25/01/2022].

- insuffisance rénale chronique dialysée ;
 - obésité avec indice de masse corporelle (IMC) ≥ 30 kg/m² ;
 - cancer évolutif sous traitement (hors hormonothérapie) ;
 - cirrhose au stade B du score de Child Pugh au moins ;
 - immunodépression congénitale ou acquise ;
 - syndrome drépanocytaire majeur ou antécédent de splénectomie ;
 - maladies du motoneurone, myasthénie grave, sclérose en plaques, maladie de Parkinson, paralysie cérébrale, quadriplégie ou hémiplégie, tumeur maligne primitive cérébrale, maladie cérébelleuse progressive ;
- ➔ La précédente liste est complétée par les données récentes précisant une gradation du risque. La liste figurant ci-dessous inclut toutes les situations comportant un sur-risque significatif identifié (HR > 1) :
- Situations ou pathologies avec sur-risque significatif (HR > 1 et ≤ 3) :
 - âge de 60 à 69 ans ;
 - sexe masculin ;
 - obésité (IMC ≥ 35 kg/m²) ;
 - déprivation¹¹ matérielle ;
 - plusieurs comorbidités ;
 - diabète avec HbA1c ≥ 58 mmol.mol⁻¹ ;
 - pathologies entraînant une immunodépression ;
 - cancer des voies respiratoires ou autres cancers solides de diagnostic datant de moins de 5 ans ;
 - hémopathies malignes y compris si le diagnostic date de plus de 5 ans ;
 - chimiothérapie grade A ;
 - radiothérapie dans les 6 mois précédents ;
 - insuffisance rénale stade 3 à 5 (risque plus élevé si stade plus élevé) ;
 - maladies neurologiques autres qu'AVC dont épilepsie ;
 - BPCO, hypertension artérielle pulmonaire, asthme nécessitant la prise de corticoïdes inhalés ;
 - insuffisance cardiaque, artériopathies périphériques, fibrillation auriculaire ;
 - maladie thrombo-embolique ;
 - fracture ostéoporotique (hanche, rachis, poignet, humérus) ;
 - troubles de l'apprentissage ;
 - cirrhose du foie (sans définition de stade) ;
 - polyarthrite rhumatoïde, lupus systémique, psoriasis.
 - Situations ou pathologies avec sur-risque significatif élevé (HR >3 et ≤ 5) :
 - diabète de type 1 ;
 - drépanocytose ;
 - déficit immunitaire combiné sévère ;
 - insuffisance rénale stade 5 avec dialyse ;
 - Situations ou pathologies avec sur-risque significatif très élevé (HR > 5) :

¹¹ traduction de l'anglais de la "défavorisation sociale" que mesure l'indice de *Townsend* (*Townsend deprivation index*)

- âge ≥ 70 ans ;
- syndrome de Down (trisomie 21) ;
- greffe de cellules souches ;
- chimiothérapie grade B et C ;
- insuffisance rénale stade 5, ou greffée ;
- syndromes démentiels ;
- paralysie cérébrale ;
- Cas particulier des maladies rares
 - Par principe de précaution, les maladies rares, pouvant exposer les patients à une forme grave de COVID-19 doivent être également considérées comme des facteurs de risque, bien que n'ayant pas été évaluées, du fait d'un lien potentiel avec les pathologies citées ci-dessus.

Enfin, les multiples associations possibles de ces comorbidités, ou entre comorbidités et terrain génétique, peuvent entraîner un risque de forme grave élevé, voire supérieur, à celles des comorbidités isolées les plus à risque.

Les différents stades de gravité de la COVID-19 selon l'OMS sont présentés dans le Tableau 4¹².

Tableau 4. Classification des stades de gravité de la COVID-19 selon l'OMS

Stades de gravité de la COVID-19	Symptômes cliniques
Critique	Défini par les critères du syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), septicémie, choc septique, ou d'autres situations qui nécessitent une ventilation assistée (invasive ou non invasive) ou thérapies vasopressives.
Sévère	Défini par l'un des éléments suivants : – Saturation en oxygène $< 90\%$ sur l'air ambiant^a – Fréquence respiratoire > 30 respirations par minute chez l'adulte et enfants > 5 ans, ≥ 60 respirations / min chez les enfants < 2 mois, ≥ 50 chez les enfants de 2 à 11 mois, et ≥ 40 chez les enfants de 1 à 5 ans Signes de détresse respiratoire sévère (utilisation des muscles respiratoires accessoires, incapacité à terminer des phrases complètes, et, chez les enfants, tirage sous-costal très sévère de la paroi thoracique, grognements, cyanose centrale ou présence de tout autre signes généraux de danger).
Non sévère	Défini comme l'absence de tout signes de forme sévère ou critique.

SDRA = syndrome de détresse respiratoire aiguë ; SARS-CoV-2 = syndrome respiratoire aigu sévère à Coronavirus 2 ; SpO₂ = saturation en oxygène ; PaO₂ / FiO₂ = rapport de la pression partielle artérielle d'oxygène à la fraction d'inspiration oxygène.

^a Le panel a noté que le seuil de saturation en oxygène de 90 % pour définir un COVID-19 sévère était arbitraire et devrait être interprété avec prudence lorsqu'il est utilisé pour déterminer à quels patients des corticostéroïdes systémiques doivent être proposés. Par exemple, les cliniciens doivent utiliser leur jugement pour déterminer si une faible saturation en oxygène est un signe de gravité ou est normale pour un patient atteint d'une maladie pulmonaire chronique. De même, une saturation $> 90\text{-}94\%$ de l'air ambiant peut être anormale si le clinicien soupçonne que ce nombre est sur une tendance à la baisse. En règle générale, en cas de doute, le groupe spécial a suggéré de se tromper en considérant la maladie aussi grave.

Par ailleurs, l'OMS a élaboré une échelle à 11 points de progression clinique des patients atteints de COVID-19 (EPC-OMS), allant du score 0 (patient non infecté) à 10 (patient décédé)¹³.

¹² Lamontagne F et al. A living WHO guideline on drugs for covid-19. BMJ. 2020.

¹³ WHO Working Group on the Clinical Characterisation and Management of COVID-19 infection. A minimal common outcome measure set for COVID-19 clinical research. Lancet Infect Dis. 2020 Aug;20(8):e192-e197. Epub 2020 Jun 12. Erratum in: Lancet Infect Dis. 2020 Oct;20(10):e250.

Tableau 5. Echelle de progression clinique des patients atteints de COVID-19 (EPC-OMS)

Etat du patient	Description	Score
Non infecté	Patient non infecté ; virus à ARN non détecté	0
En ambulatoire : infection légère	Patient asymptomatique ; virus à ARN détecté	1
	Patient symptomatique, non-oxygéno-requérant	2
	Patient symptomatique, oxygéno-requérant	3
Hospitalisation : in- fection modérée	Patient hospitalisé, sans oxygénothérapie	4
	Patient hospitalisé avec oxygénation par masque ou pinces nasales	5
Hospitalisation : in- fection sévère	Patient hospitalisé avec oxygénation par VNI ou à haut débit	6
	Patient intubé et sous VM ; pO ₂ /FiO ₂ ≥ 150 ou SpO ₂ /FiO ₂ ≥ 200	7
	Patient sous VM ; pO ₂ /FiO ₂ < 150 (SpO ₂ /FiO ₂ < 200) ou vasopresseurs	8
	Patient sous VM ; pO ₂ /FiO ₂ < 150 et vasopresseurs, dialyse ou ECMO	9
Décès	Patient décédé	10

ECMO : Oxygénation par membrane extracorporelle ; FiO₂ : fraction d'inspiration oxygène ; PaO₂ = pression partielle artérielle d'oxygène ; SpO₂ = saturation en oxygène ; VM : ventilation mécanique ; VNI : ventilation non invasive.

Depuis le dernier trimestre de 2020, de nouveaux variants préoccupants du SARS-CoV-2 ont émergé dans plusieurs régions du monde : B.1.1.7 (Alpha), B.1.351 (Beta), P.1 (Gamma), B.1.427/B.1.429 (Epsilon), B.1.617.2 (Delta), B.1.1.529 (Omicron) et ses sous-lignages. Le variant Omicron se caractérise par une forte transmissibilité (supérieure à celle du variant Delta), ainsi qu'une sévérité moins importante que les variants préoccupants l'ayant précédé comme lignage majoritaire depuis le début de l'épidémie. Celles-ci seraient sensiblement les mêmes qu'il s'agisse du sous-lignage BA.1 ou des sous-lignages BA.4 et BA.5¹⁴.

Depuis juin 2021, la surveillance des variants menée par Santé Publique France (SPF) s'appuie sur :

- ➔ une stratégie globale intégrant le criblage des tests positifs permettant de suspecter de manière réactive les variants préoccupants (*variants of concern* ou VOC) connus ;
- ➔ une cartographie des types de virus circulant en France et la détection de nouveaux variants via le séquençage ;
- ➔ une surveillance épidémiologique renforcée afin de repérer tout signal épidémiologique (hausse de l'incidence, par exemple) qui pourrait constituer une alerte, compte tenu de la forte suspicion de transmissibilité accrue de ces nouveaux variants.

L'évolution de la stratégie de criblage consiste non plus à assigner l'infection à un variant spécifique mais à rechercher des mutations d'intérêt. Actuellement, trois d'entre elles sont qualifiées de mutation d'intérêt : E484K, E484Q et L452R. Les mutations E484K, E484Q et L452R ont été sélectionnées car elles sont associées à une possible augmentation de transmissibilité (L452R) ou à un possible échappement immunitaire (L452R, E484K et E484Q)¹⁵.

Le variant Omicron possède un nombre important de mutations, mais aucune des trois mutations n'était incluse dans la stratégie de criblage déployée en France jusqu'au 20 décembre 2021. Depuis

¹⁴ Shrestha LB et al. Evolution of the SARS-CoV-2 omicron variants BA.1 to BA.5: Implications for immune escape and transmission. Rev Med Virol. 2022 Jul 20:e2381.

¹⁵ Santé Publique France. Circulation des variants : nouvelle stratégie de criblage par la recherche de mutations d'intérêt. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2021/circulation-des-variants-nouvelle-strategie-de-criblage-par-la-recherche-de-mutations-d-interet> [Consulté le 23/11/2021].

cette date, le criblage repose sur une stratégie qui intègre une combinaison de mutations spécifiques à Omicron (comme la délétion 69/70 et les substitutions K417N, S371L-S373P et Q493R)¹⁶.

En semaine 51 (du 19 au 25 décembre 2022), selon les données de SPF, la circulation du SARS-CoV-2 a continué de ralentir au niveau national. Les indicateurs virologiques étaient en diminution, et ceci dans l'ensemble des classes d'âge et des régions métropolitaines. L'incidence restait particulièrement élevée chez les 80 ans et plus. Au niveau hospitalier, une baisse des indicateurs s'amorçait après plusieurs semaines d'augmentation, le nombre de nouvelles admissions restant à un niveau élevé (plus de 7 000 nouveaux patients admis). En Outre-mer, les indicateurs virologiques étaient en diminution dans la majorité des territoires et en augmentation modérée à La Réunion. Au 26 décembre, seuls 20,3 % des 60-79 ans et 22,3 % des 80 ans et plus parmi les personnes éligibles (selon le délai depuis leur dernière injection) avaient reçu une dose de rappel adapté au variant Omicron. Du fait de la circulation active de plusieurs virus respiratoires, un renforcement de la vaccination contre la COVID-19 (en particulier par un rappel avec un vaccin bivalent adapté à la souche initiale et à Omicron) et contre la grippe chez les personnes ciblées reste nécessaire. Dans ce contexte, l'adhésion aux gestes barrières, dont le port du masque, doit s'accroître, notamment pour protéger les plus vulnérables. Le suivi des autres mesures préconisées reste aussi nécessaire en cas de symptômes ou de test positif¹⁷. Le sous-lignage BA.5 a représenté 94 % des sous-lignages du variant Omicron au cours de la semaine du 5 décembre 2022.

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, il existe un besoin médical majeur à disposer de médicaments efficaces et bien tolérés dans le traitement de l'infection au SARS-CoV-2. A ce jour le besoin médical est insuffisamment couvert.

¹⁶ Santé Publique France. Variant Omicron : quelle surveillance mise en place ? Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/presse/2021/variant-omicron-quelle-surveillance-mise-en-place> [Consulté le 03/01/2022].

¹⁷ Santé Publique France. COVID-19 : Point épidémiologique du 29 décembre 2022. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-point-epidemiologique-du-29-decembre-2022> [Consulté le 02/01/2023].

5. Comparateurs cliniquement pertinents

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les CCP de VEKLURY (remdesivir) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés en traitement curatif de la COVID-19 chez les adultes et enfants (pesant au moins 40 kg) qui ne nécessitent pas une oxygénothérapie et qui sont à risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19.

5.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
Biothérapie (anticorps monoclonaux)						
RONAPREVE (casirivimab/ imdevimab) <i>Roche</i>	Oui	RONAPREVE est indiqué dans le traitement de la COVID-19 chez les adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus pesant au moins 40 kg, ne nécessitant pas d'oxygénothérapie et présentant un risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19.	18/05/2022	Important en cas de souche de SARS-CoV-2 sensible au traitement (ISP)	La spécialité RONAPREVE (casirivimab/imdevimab) apporte en cas de souche de SARS-CoV-2 sensible au traitement, une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge des adultes et adolescents (âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg) atteints de la COVID-19 qui ne nécessitent pas de supplémentation en oxygène et ayant un risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19.	Oui**
XEVUDY (sotrovimab) <i>GlaxoSmithKline</i>	Oui	XEVUDY est indiqué pour le traitement des adultes et adolescents (âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg) atteints de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) qui ne nécessitent pas de supplémentation en oxygène et qui présentent un risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19.	18/05/2022	Important en cas de souche de SARS-CoV-2 sensible au traitement (ISP)	La spécialité XEVUDY (sotrovimab) apporte en cas de souche de SARS-CoV-2 sensible au traitement, une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge des adultes et les adolescents (âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg) atteints de la COVID-19 qui ne nécessitent pas de supplémentation en oxygène et ayant un risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19.	Oui**

EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) <i>AstraZeneca</i>	Oui	EVUSHELD est indiqué pour le traitement des adultes et des adolescents (âgés de 12 ans et plus pesant au moins 40 kg) atteints de la COVID-19, qui ne nécessitent pas de supplémentation en oxygène et qui présentent un risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19.	09/11/2022	Important sous réserve de la sensibilité de la souche de SARS-CoV-2 vis-à-vis d'EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) et lorsque les alternatives ne peuvent être utilisées en raison de contre-indications	La spécialité EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) apporte, sous réserve de la sensibilité de la souche de SARS-CoV-2 vis-à-vis d'EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) et lorsque les alternatives ne peuvent être utilisées en raison de contre-indications, une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des adultes et adolescents (âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg) qui ne nécessitent pas de supplémentation en oxygène et qui présentent un risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19.	Oui**
---	-----	---	------------	--	--	-------

Molécule chimique (antiviraux)

PAXLOVID (nirmatrelvir/ ritonavir) <i>Pfizer</i>	Non	PAXLOVID est indiqué dans le traitement de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) chez les patients adultes qui ne nécessitent pas de supplémentation en oxygène et qui présentent un risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19.	06/04/2022	Important (ISP)	La spécialité PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir) apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge des patients adultes atteints de la COVID-19 qui ne nécessitent pas de supplémentation en oxygène et qui présentent un risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19.	Oui
--	-----	--	------------	---------------------------	--	-----

*classe pharmaco-thérapeutique

** Actuellement, prise en charge dérogatoire dans le cadre de stock d'Etat

5.2 Comparateurs non médicamenteux

Les patients infectés par le SARS-CoV-2 doivent suivre un protocole sanitaire qui repose sur les principes suivants : s'isoler immédiatement, réaliser un test de dépistage et surveiller son état de santé.

La prise en charge des patients atteints de formes symptomatiques de la COVID-19 est principalement symptomatique. La mise en place d'un traitement de support adapté à l'état du patient constitue la référence.

Le standard de soins consiste en une prise en charge hospitalière des patients symptomatiques avec des formes graves 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 invasive, une oxygénation par membrane extra-corporelle (ECMO), des vasopresseurs, un traitement antibiotique pour prévenir ou traiter les infections secondaires et une hémodialyse. Elle inclut désormais les corticoïdes dans les formes graves 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-19¹⁸.

Conclusion

Les CCP de VEKLURY (remdesivir) dans l'indication AMM évaluée sont les médicaments cités dans le tableau, sous réserve de la sensibilité vis-à-vis du ou des variant(s) circulant(s) en France. Toutefois dans le contexte actuel de circulation du variant Omicron BA.5 et de ses sous-lignages, en particulier le BQ.1.1 et BF.7), les anticorps monoclonaux ne peuvent être retenus comme des comparateurs cliniquement pertinents, en raison d'une perte totale d'activité neutralisante vis-à-vis de ces variants. Le COVARS indique toutefois dans son avis du 19 décembre 2022 que le sotrovimab (XEVDY) peut être discuté en cas de contre-indication au PAXLOVID (nirmatrelvir/ritonavir)¹.

¹⁸ HCSP. Avis relatif à l'actualisation des recommandations thérapeutiques dans la prise en charge du Covid-19 (hors hydroxychloroquine, remdesivir et tocilizumab). 28 janvier 2021. Disponible sur : <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/AvisRapportsDomaine?clefr=980> [Consulté le 10/08/2022].

6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international

→ AMM aux Etats-Unis

Selon les informations transmises par le laboratoire, la spécialité VEKLURY (remdesivir) dispose d'un FDA approval depuis le 21 Janvier 2022 pour l'ensemble de ses indications.

→ Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	Prise en charge	
	Oui/Non/En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Non	
Allemagne	Oui	Population de l'AMM
Pays-Bas	Oui	Population de l'AMM
Belgique	Accès via l'achat de flacon par l'UE (JPA)	
Espagne	Non Utilisation uniquement dans la primo-indication	-
Italie	Accès via l'achat de flacon par l'UE (JPA)	

7. Rappel des précédentes évaluations

Date de l'avis (motif de la demande)	16 septembre 2020 (Inscription)
Indication	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	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 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.
ASMR	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.
Place dans la stratégie thérapeutique	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. 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).
Études demandées	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.
Autres recommandations	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.

8. Analyse des données disponibles

L'efficacité et la tolérance de VEKLURY (remdesivir) ont été évaluées dans une étude de phase III (PINETREE) contrôlée versus placebo, randomisée, en double aveugle et multicentrique chez des patients ayant une infection à SARS-CoV-2 confirmée à risque accru de progression de la maladie¹⁹.

La randomisation a été stratifiée selon le lieu de résidence (centre de soins infirmier spécialisé : oui ou non), la région (Etats-Unis ou autre) et l'âge (< 60 ans ou ≥ 60 ans).

A noter que cette étude n'a pas été réalisée dans le contexte épidémiologique actuel avec la circulation de nouveaux variants pouvant avoir un impact sur l'efficacité du traitement (date de recrutement du 18/09/2020 au 08/04/2021 – date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 13/08/2021).

¹⁹ Gottlieb RL et al. Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. N Engl J Med. 2022 Jan 27;386(4):305-315.

8.1 Efficacité

Méthodologie

L'étude PINETREE a été réalisée dans 4 pays et 64 centres (aucun centre français).

Les patients devaient répondre aux **critères d'inclusion** suivants :

- Âge ≥ 12 ans et poids corporel ≥ 40 kg avec au moins un facteur de risque élevé de progression, telle que défini par l'un des éléments suivants :
 - Age ≥ 60 ans,
 - Maladie pulmonaire chronique (y compris l'asthme modéré à sévère),
 - Hypertension artérielle ou pulmonaire,
 - Maladie cardiovasculaire ou cérébro-vasculaire,
 - Diabète sucré (type 1, type 2 ou gestationnel),
 - Obésité ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$),
 - Maladie immunodépressive ou utilisation de médicaments immunosuppresseurs (y compris les corticostéroïdes),
 - Maladie rénale chronique légère ou modérée,
 - Maladie hépatique chronique,
 - Cancer actif,
 - Drépanocytose,
- Infection au SARS-CoV-2 documentée par un test (PCR ou autre) avec un prélèvement datant de 4 jours ou moins avant le début de l'inclusion ;
- Ayant un ou plusieurs symptômes dans les 7 jours précédant la randomisation parmi les suivants : fièvre, toux, fatigue, essoufflement, mal de gorge, céphalées, myalgie/arthralgie ;
- Pas d'antécédent ou de nécessité à recevoir une oxygénothérapie supplémentaire pendant la durée de l'étude ;
- Patients ne nécessitant pas d'hospitalisation (≥ 24 heures de soins aigus) ;
- Contraception efficace.

Les principaux **critères de non-inclusion** comportaient les antécédents d'hospitalisation pour COVID-19 ; le traitement avec d'autres agents ayant une activité antivirale directe réelle ou possible contre le SARS-CoV-2 ou **l'administration d'un vaccin anti-SARS-CoV-2**.

Les patients ont été randomisés (ratio 1 :1) pour recevoir le remdesivir administré par voie IV d'une dose de 200 mg à J1, suivi d'une dose de 100 mg aux J2 et J3 (durée totale de traitement de 3 jours) ou le placebo par voie IV selon le même schéma posologique.

Le **critère principal de jugement (critère d'efficacité composite)** était la proportion d'hospitalisations liées à la COVID-19 (définie comme au moins 24 heures de soins aigus) ou de décès toutes causes au jour 28.

Tous les critères de jugement secondaires d'efficacité étaient analysés sans gestion de la multiplicité du risque de première espèce (analyses exploratoires) et étaient définis comme :

- Visites médicales liées à la COVID-19 ou des décès toutes causes confondues à J28,
- Décès toutes causes confondues à J28,
- Taux d'hospitalisation à J28,
- Hospitalisations liées à la COVID-19 ou des décès toutes causes confondues à J14,
- Visites médicales liées à la COVID-19 ou des décès toutes causes confondues à J14,
- Variation moyenne pondérée de la charge virale du SARS-CoV-2 entre l'inclusion et J7,

- Délai d'atténuation des symptômes (léger ou absent) de la COVID-19, évalués par les patients à l'aide du questionnaire FLU-PRO Plus,
- Proportion de patient nécessitant une supplémentation en oxygène à J28.

L'analyse principale des critères d'efficacité a été réalisée sur la population *full analysis set* (FAS) correspondant à tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose du traitement à l'étude.

Résultats

Population de l'étude

Seuls 584 patients (46 %) ont été inclus dans l'étude sur les 1 264 patients prévus. Les 584 patients ont été randomisés (ratio 1 :1) dans le groupe remdesivir (N=292) et dans le groupe placebo (N=292). Parmi eux, 562 patients ont reçu au moins une dose du médicament à l'étude (population FAS) : 279 dans le groupe remdesivir et 283 dans le groupe placebo.

Un total de 562 (96 %) patients a terminé l'étude ; les principales raisons d'arrêt du traitement à l'étude ont été le retrait du consentement par le patient et la perte de vue du patient (1,6 % chacun).

Un total 20 patients (3,6 %) ont arrêté prématurément le traitement : 6 (2,2 %) patients dans le groupe remdesivir et 14 (4,9 %) patients dans le groupe placebo. Les principales raisons ont été la décision du patient (n = 8 ; 1,4 %) et la survenue d'un événement indésirable (n = 7 ; 1,2 %).

Au total, 4,0 % des patients ont rapporté au moins une déviation majeure au protocole (n = 26). Les plus fréquemment rapportées concernaient les critères d'éligibilité (8 patients) et le consentement (7 patients).

Principales caractéristiques des patients à l'inclusion (population FAS ; n = 562)

À l'inclusion, les caractéristiques des patients ont été comparables entre les deux groupes. L'âge médian était de 52,0 ans (dont 30,2 % ≥ 60 ans ; min-max : 13-98 ans) ; 52,1 % étaient de sexe masculin. Seuls 8 adolescents ont été inclus. Les principaux facteurs de risque de développer une forme sévère de la COVID-19 prédéfinis dans le protocole ont été le diabète (61,6 %), l'obésité (55,5 %), l'hypertension artérielle (47,7 %), une pathologie pulmonaire chronique (24 %), une maladie cardio- ou cérébrovasculaire (7,8 %), un cancer actif (5,3 %), une immunodépression (4,1 %), une maladie rénale chronique (3,2 %) et une maladie hépatique chronique (0,4 %).

La durée médiane des symptômes avant la première dose de traitement a été de 5 jours (min. – max. : 0-18) et la durée médiane entre la confirmation de l'infection par le SARS-CoV-2 et la première dose du traitement a été de 2 jours (min. – max. : 0-7). La charge virale médiane a été de 6,26 log₁₀ copies/ml (min. - max. : 2,87 – 10,56) à l'inclusion.

D'après le RCP : « l'analyse exploratoire post-hoc des échantillons de biomarqueurs facultatifs a montré que 14,8 % des patients étaient sérologiquement positifs à l'inclusion et que 37,7 % étaient sérologiquement négatifs (47,5 % n'ont pas consenti à la collecte facultative de biomarqueurs) ».

Résultats sur les critères de jugement d'efficacité

➔ Critère de jugement principal (population FAS)

La proportion d'hospitalisations liées à la COVID-19 ou décès toutes causes à J28 a été plus faible dans le groupe remdesivir que dans le groupe placebo : 0,7 % (2/279) versus 5,4 % (15/283) ; **HR = 0,134 ; IC_{95%} : [0,031 ; 0,586] ; p = 0,0076 ; soit une réduction relative du risque de 87 %**. Les résultats de l'analyse de sensibilité ont été comparables à celui du résultat principal. Aucun décès n'est survenu dans les deux groupes de traitement au cours des 28 jours de suivi.

A noter que parmi les 8 adolescents, aucun n'a été hospitalisé pour raison de COVID-19 ou n'est décédé quelle qu'en soit la cause au jour 28.

Au total 6/17 événements d'hospitalisation sont survenus chez des patients dont le statut sérologique initial était connu (sérologie positive : n = 0 dans le groupe remdesivir et n = 2 dans le groupe placebo ; sérologie négative : n = 2 dans le groupe remdesivir et n = 2 dans le groupe placebo).

➔ Autres critères de jugement secondaires exploratoires

Les résultats des critères de jugement secondaires sont détaillés dans le tableau ci-après :

Critères secondaires (analyses exploratoires)	Groupe remdesivir (n = 279)	Groupe placebo (n = 283)	Hazard Ratio [IC95%]
Visites médicales liées à la COVID-19 ou décès toutes causes confondues à J28, n (%)	4 (1,7)	21 (8,5)	0,191 [0,065 ; 0,555]
Décès toutes causes confondues à J28, n (%)	0	0	-
Taux d'hospitalisation toutes causes à J28	5 (1,8)	18 (6,4)	0,28 [0,10 ; 0,75]
Hospitalisations liées à la COVID-19 ou décès toutes causes confondues à J14, n (%)	2 (0,7)	15 (5,4)	0,134 [0,031 ; 0,586]
Visites médicales liées à la COVID-19 ou décès toutes causes confondues à J14, n (%)	2 (0,8)	20 (8,0)	0,100 [0,023 ; 0,430]
Variation de la CV nasopharyngée SARS-CoV-2 de l'inclusion à J7	-1,22 (0,06)	-1,16 (0,06)	0,07* [-0,10 ; 0,24]
Proportion de patient nécessitant une supplémentation en oxygène à J28, n (%)	1 (0,4)	5 (1,8)	-

CV = charge virale

*Cette valeur est une moyenne des moindres carrés.

Ces critères de jugement secondaires ont été testés sans gestion de la multiplicité du risque de première espèce, ne permettant pas d'obtenir une conclusion robuste. A noter qu'il n'y a pas eu de différence significative sur la réduction de la CV nasopharyngée au jour 7 entre le groupe remdesivir et le groupe placebo. Le remdesivir semble réduire les visites médicales et les hospitalisations liées à la COVID-19 par rapport au placebo.

A noter que la proportion de patient nécessitant une supplémentation en oxygène est faible dans le groupe placebo (n = 5, 1,8%) ce qui questionne sur le risque de développer une forme sévère de la COVID-19 chez les patients sélectionnés dans l'étude pouvant conduire à un risque de biais d'interprétation des résultats.

8.2 Qualité de vie

La qualité de vie a été évaluée de manière exploratoire à l'aide du questionnaire FLU-PRO Plus, aucune conclusion robuste ne peut être formulée.

8.3 Tolérance

8.3.1 Données issues de l'étude clinique PINETREE

Au total, 42,3 % (n = 118/279) des patients du groupe remdesivir et 46,3 % (n = 131/283) des patients du groupe placebo ont rapporté au moins 1 événement indésirable (EI).

Les EI les plus fréquemment rapportés (≥ 5 % des patients) ont été les nausées (30 [10,8 %] dans le groupe remdesivir versus 21 [7,4 %] dans le groupe placebo) et les céphalées (16 [5,7 %] versus 17 [6,0 %]).

Les EI de grade ≥ 3 les plus fréquemment rapportés (≥ 2 patients) ont été la pneumonie liée à la COVID-19 (0 [0 %] versus 7 [2,5 %]), la pneumonie (2 [0,7 %] versus 3 [1,1 %]), la COVID-19 (1 [0,4 %] versus 2 [0,7 %]), et la dyspnée (0 [0 %] versus 1 [0,4 %]).

Des EI graves ont été rapportés chez 5 (1,8 %) patients du groupe remdesivir et chez 19 (6,7 %) patients du groupe placebo. Les EI graves rapportés chez plus d'un patient dans le groupe remdesivir ont été : la pneumonie (2 patients) et la fibrillation atriale (2 patients).

Les EI liés au traitement selon l'investigateur ont été rapportés chez 34 (12,2 %) patients du groupe remdesivir et 25 (8,8 %) patients du groupe placebo. Le seul EI de grade ≥ 3 considéré comme lié au remdesivir a été une augmentation des ALAT et ASAT, qui s'est résolu spontanément sans autre intervention.

Des EI ayant conduit à l'arrêt prématuré du médicament ont été rapportés chez 2 (0,7 %) patients du groupe remdesivir (COVID-19, pneumonie, insuffisance respiratoire) et 5 (1,8 %) patients du groupe placebo (COVID-19, pneumonie, pneumonie liée à la COVID-19, hypoxie, dyspnée).

Aucun décès n'a été rapporté au cours des 28 jours post-randomisation et des 30 jours suivant la dernière dose de remdesivir (VEKLURY). Un patient du groupe placebo, hospitalisé le 7^{ème} jour pour aggravation de la COVID-19, est décédé des suites de la COVID-19 au jour 59.

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

Le résumé des risques du PGR de VEKLURY (remdesivir) version 5.0 du 2 septembre 2022 est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	– Aucun
Risques importants potentiels	– Aucun
Informations manquantes	– Sécurité chez les patients atteints d'insuffisance hépatique – Sécurité chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère – Sécurité chez les femmes enceintes et allaitantes

8.3.3 Données issues des PSUR

D'après le dernier PSUR/PBRER disponible (couvrant la période du 7 novembre 2021 au 6 mai 2022), 6 467 patients ont été exposés au remdesivir au cours des essais cliniques (dont 6 222 dans la COVID-19) et 3447 patients au cours des programmes d'accès dérogatoires.

L'information de référence (*Company Core Data Sheet*) a été mise à jour sur la période afin d'inclure :

- De nouvelles données issues de l'étude GS-US-540-9013 concernant l'évaluation de potentielles interactions médicamenteuses ;
- De nouvelles données sur l'activité antivirale in vitro du remdesivir contre des isolats cliniques de variants du SARS-CoV-2 et les données de sensibilité aux sous-variants Omicron/BA.2 dans les propriétés pharmacodynamiques.

Les événements suivants étaient sous étroite surveillance au cours de la période : réactions d'hypersensibilité y compris réactions liées à la perfusion, hépatotoxicité, néphrotoxicité, interactions médicamenteuses, échec du traitement dû à des variants émergents. L'examen des données n'a mis en évidence aucun nouveau problème de sécurité ; ces événements seront surveillés par le biais de la pharmacovigilance de routine.

Un signal de pancréatite aiguë a été détecté au cours de la période. Ce signal est en cours d'évaluation et sera discuté dans le prochain PSUR.

8.3.4 Données issues du RCP

« 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 présentés dans le Tableau 2 sont répertoriés ci-dessous par classe de système d'organes 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 ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau. Liste récapitulative des effets indésirables

Fréquence	Effet indésirable
Affections du système immunitaire	
Rare	Hypersensibilité
Fréquence indéterminée	Réaction anaphylactique, choc anaphylactique
Affections du système nerveux	
Fréquent	Maux de tête
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausées
Affections cardiaques	
Fréquence indéterminée	Bradycardie sinusale*
Affections hépatobiliaires	
Très fréquent	Élévation des transaminases
Affection de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Éruption cutanée
Investigations	
Très fréquent	Temps de prothrombine (TP) allongé
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Rare	Réaction liée à la perfusion

* Signalée après la commercialisation, généralement normalisée dans les 4 jours qui suivent la dernière administration de remdesivir sans intervention supplémentaire.

Description de certains effets indésirables particuliers

Élévation des transaminases

Dans les études chez des volontaires sains, les augmentations de l'alanine aminotransférase (ALAT) et 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, des élévations des taux d'ASAT et d'ALAT de tout grade ($\geq 1,25 \times$ limite supérieure de la normale [LSN]) sont survenues respectivement chez 33 % et 32 % des patients recevant du remdesivir contre

respectivement 44 % et 43 % des patients recevant le placebo. Des élévations des taux d'ASAT et d'ALAT de grade ≥ 3 ($\geq 5,0 \times \text{LSN}$) sont survenues respectivement chez 6 % et 3 % des patients recevant du remdesivir contre respectivement 8 % et 6 % des patients 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 élévations des taux d'ASAT et d'ALAT de tout grade sont survenues respectivement chez 40 % et 42 % des patients recevant du remdesivir. Des élévations des taux d'ASAT et d'ALAT de grade ≥ 3 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 modéré recevant du remdesivir pendant 5 (n = 191) ou 10 jours (n = 193) comparé à un traitement standard (n = 200), des élévations des taux d'ASAT et d'ALAT de tout grade sont survenues respectivement chez 32 % et 33 % des patients recevant du remdesivir et chez 33 % et 39 % des patients recevant un traitement standard. Des élévations des taux d'ASAT et d'ALAT de grade ≥ 3 sont survenues respectivement chez 2 % et 3 % des patients recevant du remdesivir et chez 6 % et 8 % des patients recevant un traitement standard.

Temps de prothrombine allongé

Dans une étude clinique (NIAID ACTT-1) portant sur des patients atteints de COVID-19, l'incidence d'un temps de prothrombine (TP) allongé ou d'un *international normalized ratio* (INR) élevé (principalement de grades 1 et 2) était plus importante chez les patients ayant reçu du remdesivir que ceux ayant reçu le placebo, aucune différence d'incidence n'ayant été observée pour les événements hémorragiques entre les deux groupes. Le TP doit faire l'objet d'une surveillance pendant le traitement par remdesivir selon l'appréciation clinique.

Dans l'étude GS-US-540-9012, l'incidence des augmentations du TP ou de l'INR était similaire chez les patients traités par le remdesivir et chez ceux ayant reçu le placebo ».

8.4 Activité antivirale et résistance

Selon le RCP en vigueur (cf. Rubrique 5.1 Propriétés pharmacodynamiques) :

« **Activité antivirale**

Le remdesivir a présenté une activité *in vitro* contre un isolat clinique du SARS-CoV-2 dans des cellules épithéliales bronchiques humaines avec une concentration efficace à 50 % (CE50) de 9,9 nM après 48 heures de traitement. Le remdesivir a inhibé la réplication du SARS-CoV-2 dans les lignées cellulaires épithéliales pulmonaires humaines continues Calu-3 et A549-hACE2 avec des valeurs de la CE50 de 280 nM après 72 heures de traitement et de 115 nM après 48 heures de traitement, respectivement. Les valeurs de la CE50 du remdesivir par rapport au SARS-CoV-2 dans les cellules Vero étaient de 137 nM à 24 heures et de 750 nM à 48 heures après le traitement.

L'activité antivirale du remdesivir était antagonisée par le phosphate de chloroquine de façon dose-dépendante lorsque les deux médicaments étaient co-incubés à des concentrations cliniquement pertinentes dans des cellules HEp-2 infectées par le virus respiratoire syncytial (VRS). Des valeurs supérieures de CE50 du remdesivir ont été observées à des concentrations croissantes de phosphate de chloroquine. L'augmentation des concentrations de phosphate de chloroquine a réduit la formation de triphosphate de remdesivir dans les cellules épithéliales bronchiques humaines A549-hACE2, HEp-2 et normales.

D'après les tests *in vitro*, le remdesivir a conservé une activité antivirale comparable (variation $< 2,5$ fois) contre les isolats cliniques des variants du SARS-CoV-2 contenant la substitution P323L dans la polymérase virale, notamment les variants Alpha (B.1.1.7), Bêta (B.1.351), Gamma (P.1), Epsilon

(B.1.429), Kappa (B.1.617.1), Lambda (C.37), Iota (B.1.526) et Zêta (P.2) par rapport aux isolats des lignées antérieures du SARS-CoV-2 (lignée A). Pour les isolats cliniques des variants Delta (B.1.617.2) et Omicron (B.1.1.529 sous-lignées BA.1 et BA.2), le remdesivir a également conservé une activité antivirale (variation < 0,6 fois) par rapport aux isolats de la lignée A du SARS-CoV-2. L'activité antivirale du remdesivir contre les variants du SARS-CoV-2 est présentée dans le Tableau ci-après.

Tableau. Activité antivirale du remdesivir contre les isolats cliniques des variants du SARS-CoV-2

Lignée du SARS-CoV-2	Pays de première détection	Nomenclature de l'OMS	Substitutions clés	Remdesivir CE50 (nM)	Facteur de variation de la sensibilité	Variation de la sensibilité
A	Etats-Unis	-	-	110	1,0	
B.1.1.7	Royaume-Unis	Alpha	P323L	192	1,58	Pas de variation ^a
B.1.351	Afrique du Sud	Bêta	P323L	141	1,19	Pas de variation ^a
P.1	Brésil	Gamma	P323L	97	0,82	Pas de variation ^a
B.1.617.2	Inde	Delta	P323L, G671S	70	0,59	Pas de variation ^a
B.1.429	Etats-Unis	Epsilon	P323L	210	1,94	Pas de variation ^a
P.2	Brésil	Zêta	P323L	151	1,17	Pas de variation ^a
B.1.526	Etats-Unis	Iota	P323L	258	2,33	Pas de variation ^a
B.1.617.1	Inde	Kappa	P323L	77	0,63	Pas de variation ^a
C.37	Pérou	Lambda	P323L	175	1,37	Pas de variation ^a
B.1.1.529	Afrique du Sud	Omicron				
BA.1			P323L	44	0,45	Pas de variation ^a
BA.2			P323L	25	0,23	Pas de variation ^a

^a facteur de variation : < 2,5 n'est pas significatif. Aucun variant n'a montré de diminution de la sensibilité.

Résistance

En culture cellulaire

Les isolats du SARS-CoV-2 présentant une sensibilité plus faible au remdesivir ont été sélectionnés en culture cellulaire. Dans une sélection par le GS-441524, le nucléoside parent du remdesivir, des groupes de virus exprimant les associations des substitutions d'acides aminés V166A, N198S, S759A, V792I, C799F et C799R dans l'ARN polymérase ARN-dépendante virale sont apparus, conférant des variations de la CE50 de 2,7 à 10,4 fois. Une diminution de la sensibilité au remdesivir de 1,7 à 3,5 fois a été observée lorsqu'ils ont été individuellement introduits dans un virus recombinant de type sauvage par mutagenèse dirigée. Dans une deuxième sélection par le remdesivir utilisant un isolat du SARS-CoV-2 contenant la substitution P323L dans la polymérase virale, la substitution d'un seul acide aminé V166L est apparue. Les virus recombinants présentant les substitutions P323L seules ou l'association P323L+V166L ont montré des variations de la sensibilité au remdesivir de 1,3 et 1,5 fois, respectivement.

Le profil de résistance au remdesivir en culture cellulaire réalisé avec le virus de l'hépatite murine CoV de rongeur a identifié deux 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 pathogenèse du SARS-CoV dans un modèle de souris. L'introduction individuelle des

substitutions correspondantes F480L et V557L dans le virus recombinant du SARS-CoV-2 ont chacune conféré une sensibilité 2 fois plus faible au remdesivir.

Dans les essais cliniques

Dans l'étude NIAID ACTT-1 (CO-US-540-5776), parmi 61 patients pour lesquels on dispose de données de séquençage à l'inclusion et après l'inclusion, le taux de substitutions apparaissant dans l'ARN polymérase virale ARN-dépendante était similaire chez les patients traités par VEKLURY et chez ceux recevant le placebo. Les substitutions présentes dans l'ARN polymérase ARN-dépendante précédemment identifiées dans des expériences de sélection de la résistance (V792I ou C799F) et associées à un faible facteur de variation de la sensibilité au remdesivir ($\leq 3,4$ fois) ont été observées chez 2 patients traités par VEKLURY. Aucune autre substitution de l'ARN polymérase ARN-dépendante observée chez les patients traités par VEKLURY n'a été associée à une résistance au remdesivir.

Dans l'étude GS-US-540-5823, parmi les patients pour lesquels on dispose de données de séquençage à l'inclusion et après l'inclusion, des substitutions dans l'ARN polymérase virale ARN-dépendante (A656P et G670V) ont été observées chez un des 23 patients traités par remdesivir. Les substitutions observées n'ont pas été associées à une résistance au remdesivir. »

8.5 Données d'utilisation

Sans objet.

8.6 Résumé & discussion

Dans le cadre de cette évaluation, les données d'efficacité et de tolérance de VEKLURY (remdesivir) reposent sur les résultats de l'étude PINETREE de phase III contrôlée versus placebo, randomisée, en double aveugle et multicentrique.

→ Efficacité (dont qualité de vie)

L'étude PINETREE a évalué l'efficacité et la tolérance du remdesivir (VEKLURY) chez 562 patients non hospitalisés atteints de la COVID-19 à un stade précoce pour lesquels un diagnostic d'infection à SARS-CoV-2 a été confirmé en laboratoire, non oxygène-requérants et à risque accru de progression de la maladie vers une forme sévère selon les critères prédéfinis par le protocole. La randomisation a été stratifiée selon le lieu de résidence (centre de soins infirmier spécialisé : oui ou non), la région (Etats-Unis ou autre) et l'âge (< 60 ans ou ≥ 60 ans).

VEKLURY (remdesivir) a été administré par voie intraveineuse sur une durée de 3 jours : une dose de 200 mg à J1 puis une dose de 100 mg aux jours 2 et 3.

À l'inclusion, les caractéristiques des patients ont été comparables entre les deux groupes. L'âge médian était de 52,0 ans (dont 30,2 % ≥ 60 ans ; min-max : 13-98 ans) ; 52,1 % étaient de sexe masculin. Seuls 8 adolescents ont été inclus. Les principaux facteurs de risque de développer une forme sévère de la COVID-19 prédéfinis dans le protocole ont été le diabète (61,6 %), l'obésité (55,5 %), l'hypertension artérielle (47,7 %), une pathologie pulmonaire chronique (24 %), une maladie cardio- ou cérébrovasculaire (7,8 %), un cancer actif (5,3 %), une immunodépression (4,1 %), une maladie rénale chronique (3,2 %) et une maladie hépatique chronique (0,4 %).

La durée médiane des symptômes avant la première dose de traitement a été de 5 jours (min. – max. : 0-18) et la durée médiane entre la confirmation de l'infection par le SARS-CoV-2 et la première dose du traitement a été de 2 jours (min. – max. : 0-7). La charge virale médiane a été de 6,26 $\log_{10}$ copies/ml (min. - max. : 2,87 – 10,56) à l'inclusion.

D'après le RCP : « l'analyse exploratoire post-hoc des échantillons de biomarqueurs facultatifs a montré que 14,8 % des patients étaient sérologiquement positifs à l'inclusion et que 37,7 % étaient sérologiquement négatifs (47,5 % n'ont pas consenti à la collecte facultative de biomarqueurs) ».

La proportion d'hospitalisations liées à la COVID-19 ou décès toutes causes à J28 (critère de jugement principal) a été plus faible dans le groupe remdesivir que dans le groupe placebo : 0,7 % (2/279) versus 5,4 % (15/283) ; **HR = 0,134** ; **IC_{95%} : [0,031 ; 0,586]** ; **p = 0,0076** ; **soit une réduction relative du risque de 87 %**. Les résultats de l'analyse de sensibilité ont été comparables à celui du résultat principal. Aucun décès n'est survenu dans les deux groupes de traitement au cours des 28 jours de suivi.

A noter que parmi les 8 adolescents, aucun n'a été hospitalisé pour raison de COVID-19 ou n'est décédé quelle qu'en soit la cause au jour 28.

Tous les critères de jugement secondaires ont été testés sans gestion de la multiplicité du risque de première espèce, ne permettant pas d'obtenir une conclusion robuste. A noter qu'il n'y a pas eu de différence significative sur la réduction de la CV nasopharyngée au jour 7 entre le groupe remdesivir et le groupe placebo. Le remdesivir semble réduire les visites médicales et les hospitalisations liées à la COVID-19 par rapport au placebo.

A noter que la proportion de patient nécessitant une supplémentation en oxygène a été faible dans le groupe placebo (n = 5 ; 1,8 %) ce qui questionne sur le risque de développer une forme sévère de la COVID-19 chez les patients sélectionnés dans l'étude pouvant conduire à un risque de biais d'interprétation des résultats.

→ Tolérance

Globalement, le profil de tolérance de VEKLURY (remdesivir) a été favorable dans l'étude clinique PINETREE. Aucun risque important n'a été identifié dans le cadre du PGR.

→ Activité antivirale et résistance

D'après les tests *in vitro*, aucun variant n'a montré de diminution de la sensibilité du remdesivir ; il a conservé une activité antivirale (variation < 0,6 fois) par rapport aux isolats de la lignée A du SARS-CoV-2 pour les isolats cliniques des variants Delta (B.1.617.2) et Omicron (B.1.1.529 sous-lignées BA.1 et BA.2). Concernant le profil de résistance au remdesivir dans les essais cliniques, les substitutions observées n'ont pas été associées à une résistance au remdesivir.

→ Discussion

Au total, compte tenu :

- du besoin médical non satisfait chez des patients ne nécessitant pas d'oxygénothérapie du fait de la COVID-19 et étant à risque élevé d'évolution vers une forme grave de la maladie dans un contexte de données cliniques encore limitées avec les différents traitements disponibles, d'évolution de l'épidémie, de sensibilité des anticorps monoclonaux vis-à-vis des variants circulants et d'éventuels variants à venir du SARS-CoV-2 en France et des difficultés d'accessibilité de ces traitements sur l'ensemble du territoire ;
- de la quantité d'effet de VEKLURY (remdesivir) en termes de réduction relative du risque d'hospitalisations liées à la COVID-19 ou de décès toutes causes à J28 de 87 % (étude PINETREE) ;
- du profil de tolérance acceptable ;

Mais :

- une efficacité uniquement démontrée sur le risque d'hospitalisation avec peu d'événements dans le groupe placebo (5,4 % d'hospitalisations et 0 % décès) témoignant d'une population à faible risque,
- les nombreuses limites méthodologiques (dont un risque de surestimation de l'effet du traitement lié à l'arrêt prématuré des inclusions de patients ; 562 patients inclus sur les 1 264 patients prévus),
- les incertitudes sur la transposabilité des résultats de l'étude clinique (patients non vaccinés et faiblement immunodéprimés) à la pratique clinique et du contexte épidémique actuel, en raison de l'absence de données d'efficacité clinique sur le variant Omicron ;
- l'absence d'impact démontré sur l'amélioration des symptômes et l'aggravation des patients (nécessité d'une oxygénothérapie ou admission en unités de soins intensifs ou décès) ;
- l'absence d'impact démontré sur la diminution de la charge virale nasopharyngée, ce qui discutable pour un antiviral,

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 atteint de la COVID-19.

En conséquence, VEKLURY (remdesivir) apporte une réponse partielle au besoin médical insuffisamment couvert. Cependant, son profil d'efficacité dépendra de la sensibilité vis-à-vis des variants circulants du SARS-CoV-2 en France. Aussi, l'intérêt de ce traitement pourra évoluer selon le contexte épidémique.

8.7 Programme d'études

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier, le plan de développement de VEKLURY (remdesivir) comporte seulement 2 études cliniques dans d'autres indications :

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
GS-US-540-5912	Etude de phase 3, multicentrique, randomisée, en double aveugle, évaluant l'efficacité et la sécurité du remdesivir chez les patients hospitalisés pour la COVID-19 avec une atteinte sévère de la fonction rénale.	T4 2022
GS-US-540-5823	Phase II/III mono-bras, en ouvert, pour évaluer la sécurité, la tolérance, la pharmacocinétique du remdesivir chez des patients < 18 ans atteints de la COVID-19.	T1 2023

9. Place dans la stratégie thérapeutique

Pour rappel, la maladie évolue classiquement en deux phases :

- une phase initiale d'environ une semaine à date de la contamination, au cours de laquelle prédomine la réplication virale,
- et une phase secondaire dominée par les phénomènes inflammatoires.

La prise en compte de ces deux phases est importante pour prescrire au mieux les thérapeutiques. Ainsi, des antiviraux d'efficacité prouvée seraient plus utiles au cours de la première phase, alors que des traitements immunomodulateurs d'efficacité prouvée pourraient être utiles lors de la phase inflammatoire secondaire²⁰.

Antiviraux

Le VEKLURY (remdesivir) est un antiviral qui a obtenu une AMM européenne le 20 décembre 2021 dans le traitement de la maladie COVID-19 chez les adultes qui ne nécessitent pas une oxygénothérapie et qui sont à risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19. Puis une extension d'indication pédiatrique dans cette même indication en date du 16 septembre 2022.

Le PAXLOVID (nirmatrelvir/ritonavir) 150 mg/ 100 mg en comprimés pelliculés, est actuellement pris en charge par la solidarité nationale pour le traitement de la COVID-19 chez les adultes ne nécessitant pas d'oxygénothérapie et étant à risque élevé d'évolution vers une forme grave de la COVID-19²¹. Ce médicament a obtenu une AMM européenne en date du 28 janvier 2022²².

Ces antiviraux semblent conserver une activité sur les différents variants du SARS-CoV-2²³.

Anticorps monoclonaux

L'immunisation passive par l'intermédiaire d'anticorps monoclonaux neutralisant la protéine de spicule (S) du SARS-CoV-2 est une option thérapeutique offerte dans le traitement curatif de la COVID-19 confirmée par un test PCR positif, chez les patients âgés de 12 ans et plus et à risque élevé d'évolution vers une forme grave de la maladie (patients immunodéprimés, à risque de complications ou âgés de plus de 80 ans) ne nécessitant pas d'oxygénothérapie du fait de la COVID-19, et dans un délai maximum de 5 à 7 jours après le début des symptômes.

Cependant, les données actuelles concernant les sous-lignage BA.4 et BA.5 d'Omicron, suggèrent une perte d'activité neutralisante in vitro importante de la plupart des anticorps monoclonaux^{1,24,25}. L'utilisation de ces anticorps est donc conditionnée par l'évolution des variants (et sous-lignages) au cours de la pandémie.

En raison de la circulation actuelle et majoritaire en France du variant Omicron BA.5 et de ses sous-lignages, en particulier le BQ.1.1 (94 % des tests criblés) ayant conduit à l'actualisation des recommandations nationales, la stratégie de traitement curatif précoce visant à prévenir l'évolution vers une forme sévère chez les patients à risque repose sur (cf. DGS-Urgent N°2022-86 du 22/12/2022)¹ :

²⁰ HCSP. Avis relatif à l'actualisation des recommandations thérapeutiques dans le Covid-19. 25 novembre 2020.

²¹ HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir). COVID-19. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3334227/fr/paxlovid-pf-07321332-/-ritonavir-covid-19 [Consulté le 28/04/2022].

²² EMA. Human medicine European public assessment report (EPAR): Paxlovid. Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/paxlovid> Consulté le [01/02/2022].

²³ Takashita E et al. Efficacy of Antiviral Agents against the SARS-CoV-2 Omicron Subvariant BA.2. N Engl J Med. 2022 Apr 14;386(15):1475-1477.

²⁴ Avis du COVARS. Point d'actualité sur la COVID-19. 16/12/2022. Disponible sur : <https://www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/fr/avis-covars-point-actualite-covid-19-88606> [Consulté le 02/01/2023].

²⁵ EMA. Emergency Task Force (ETF) warns that monoclonal antibodies may not be effective against emerging strains of SARS-CoV-2. 09/12/2022. Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/news/etf-warns-monoclonal-antibodies-may-not-be-effective-against-emerging-strains-sars-cov-2> [Consulté le 02/01/2023].

- **PAXLOVID (nirmatrelvir/ritonavir), en première intention quel que soit le variant ou le sous-lignage de SARS-CoV-2 à l'origine de l'infection, particulièrement à partir de 65 ans quel que soit le statut vaccinal et les éventuelles comorbidités ;**
- **en cas de contre-indication au PAXLOVID (nirmatrelvir/ritonavir) notamment liée aux interactions médicamenteuses ET en l'absence de contre-indication rénale, VEKLURY (remdesivir), en deuxième intention du fait d'une efficacité in vitro maintenue quel que soit le variant.**

A noter que les anticorps monoclonaux ne sont plus recommandés dans le contexte épidémique actuel. Cependant, le COVARIS indique dans son avis du 19 décembre 2022 que le sotrovimab (XEVDY) peut être discuté en cas de contre-indication au PAXLOVID (nirmatrelvir/ritonavir).

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 à très haut risque d'évolution vers une forme sévère de COVID-19.

La Commission considère que VEKLURY (remdesivir) pourrait constituer une option thérapeutique dans la prise en charge des patients adultes et enfants (pesant au moins 40 kg) qui ne nécessitent pas une oxygénothérapie et qui sont à risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19 **uniquement en cas de souche de SARS-CoV-2 sensible au remdesivir, dans les populations recommandées et lorsque les patients ne peuvent tirer le meilleur bénéfice du PAXLOVID (nirmatrelvir/ritonavir) notamment en raison de contre-indications ou de résistance.**

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.

Se référer aux recommandations nationales en termes de stratégie d'utilisation des traitements prophylactiques et curatifs de la COVID-19.

La Commission rappelle qu'il existe des données limitées 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 d'un suivi de la fonction rénale et de la fonction hépatique (informations manquantes dans le cadre du PGR).

10. Conclusions de la Commission

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

10.1 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.
- ➔ La spécialité VEKLURY (remdesivir) est un traitement antiviral à visée curative.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est à ce jour mal établi. Cependant les données limitées (étude PINETREE) suggèrent un intérêt clinique faible, chez les patients adultes et enfants (pesant au moins 40 kg) qui ne nécessitent pas une oxygénothérapie et qui sont à risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19, sous réserve de la sensibilité de la souche de SARS-CoV-2.
- ➔ Il existe peu d'alternatives médicamenteuses notamment la spécialité antivirale PAXLOVID (nirmatrelvir/ritonavir), sous réserve de la sensibilité de la souche de SARS-CoV-2.
- ➔ VEKLURY (remdesivir) pourrait constituer une option thérapeutique dans la prise en charge des patients adultes et enfants (pesant au moins 40 kg) qui ne nécessitent pas une oxygénothérapie et qui sont à risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19 uniquement en cas de souche de SARS-CoV-2 sensible au traitement, dans les populations recommandées et lorsque la spécialité PAXLOVID (nirmatrelvir/ritonavir) ne peut être utilisée en raison de contre-indications ou de résistance.
- ➔ **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 des patients atteints de la COVID-19 légère à modérée et à haut risque de progression vers une forme sévère de la COVID-19,
- des données cliniques limitées sur le plan méthodologique (arrêt précoce des inclusions) et structurel (patients inclus non vaccinés et faiblement immunodéprimés) suggérant un impact de VEKLURY (remdesivir) sur la réduction de la morbi-mortalité et sur l'organisation des soins (réduction du risque d'hospitalisations liées à la COVID-19 ou de décès toutes causes à J28),
- de l'absence de donnée robuste permettant d'étayer un impact du VEKLURY (remdesivir) sur la réduction de la charge virale nasopharyngée et sur l'amélioration de la qualité de vie des patients atteints de COVID-19,

au vu des données actuellement disponibles, VEKLURY (remdesivir) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire 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 sous réserve de la sensibilité de la souche de SARS-CoV-2 vis-à-vis du remdesivir, dans les populations recommandées et lorsque les

patients ne peuvent tirer le meilleur bénéfice du PAXLOVID (nirmatrelvir/ritonavir) notamment en raison de contre-indications ou de résistance, dans l'indication de l'AMM.

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.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM, dans les populations recommandées et lorsque les patients ne peuvent tirer le meilleur bénéfice du PAXLOVID (nirmatrelvir/ritonavir) notamment en raison de contre-indications ou de résistance.

10.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- du besoin médical non satisfait chez des patients ne nécessitant pas d'oxygénothérapie du fait de la COVID-19 et étant à risque élevé d'évolution vers une forme grave de la maladie dans un contexte de données cliniques encore limitées avec les différents traitements disponibles, d'évolution de l'épidémie, de sensibilité évolutive des anticorps monoclonaux vis-à-vis des variants circulants et d'éventuels variants à venir du SARS-CoV-2 en France et des difficultés d'accessibilité de ces traitements sur l'ensemble du territoire ;
- de la quantité d'effet de VEKLURY (remdesivir) en termes de réduction relative du risque d'hospitalisations liées à la COVID-19 ou de décès toutes causes à J28 de 87 % (critère de jugement principal ; étude PINETREE) ;
- du profil de tolérance acceptable ;

Mais considérant :

- une efficacité uniquement démontrée sur le risque d'hospitalisation avec peu d'événements dans le groupe placebo (5,4 % d'hospitalisations et 0 % décès) témoignant d'une population à faible risque,
- les nombreuses limites méthodologiques (dont un risque de surestimation de l'effet du traitement lié à l'arrêt prématuré des inclusions de patients ; 562 patients inclus sur les 1 264 patients prévus),
- les incertitudes sur la transposabilité des résultats de l'étude clinique (patients non vaccinés et faiblement à risque) à la pratique clinique et du contexte épidémique actuel, en raison de l'absence de données d'efficacité clinique sur le variant Omicron ;
- l'absence d'impact démontré sur l'amélioration des symptômes et l'aggravation des patients (nécessité d'une oxygénothérapie ou admission en unités de soins intensifs ou décès) ;
- l'absence d'impact démontré à ce jour sur la diminution de la charge virale nasopharyngée, rendant la preuve de concept incertaine,

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 enfants (pesant au moins 40 kg) qui ne nécessitent pas une oxygénothérapie et qui sont à risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19, sous réserve de la sensibilité de la souche de SARS-CoV-2 vis-à-vis du remdesivir, dans les populations recommandées et lorsque les patients ne peuvent tirer le meilleur bénéfice du PAXLOVID (nirmatrelvir/ritonavir) notamment en raison de contre-indications ou de résistance.

10.3 Population cible

La population cible de VEKLURY (remdesivir) dans le cadre de l'AMM comprend le traitement des adultes et enfants (pesant au moins 40 kg) qui ne nécessitent pas une oxygénothérapie et qui sont à risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19.

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).

A noter que l'épidémiologie pourrait évoluer favorablement dans les prochains mois en raison d'une moindre sévérité de l'infection par le variant Omicron, la progression de la campagne de rappel vaccinal en population générale, cette dose supplémentaire restant efficace pour éviter les formes sévères et la circulation du virus plus importante chez les sujets plus jeunes, moins à risque de forme grave. Cependant, l'émergence et la propagation de nouveaux variants du SARS-CoV-2 plus contagieux engendrant une possible aggravation des tensions hospitalières n'est pas à exclure.

D'après les données d'incidence de Santé publique France, le nombre de nouveaux cas de COVID-19 âgés de plus de 12 ans entre la semaine 21 de l'année 2020 et la semaine 44 de l'année 2021 représentaient environ 93 % du nombre total des cas recensés. La distribution du poids de cette population reste très majoritairement supérieure à 40 kg.

Selon les données de l'assurance maladie²⁶ et de l'étude EPI-PHARE²⁷, environ 30 à 35 % de la population française a au moins une comorbidité. Aussi, si on considère que l'âge et/ou de la présence d'une ou plusieurs pathologie chroniques représentent les principaux facteurs de risque d'évolution vers une forme grave de la maladie, la population adulte et adolescent à risque ne devrait pas excéder 30 % des nouveaux cas de COVID-19.

D'après une enquête de la DREES²⁸, seuls 8 % des cas vus par les médecins généralistes étaient associés à un niveau de gravité important ou très important. Il paraît donc raisonnable d'estimer qu'au moins 90 % des cas vus en consultation ne nécessitent pas un supplément d'oxygène.

Compte tenu de ces éléments, la population incidente des patients éligibles à VEKLURY (remdesivir) peut ainsi être estimée à un maximum de 20 % du nombre de nouveaux cas de COVID-19.

²⁶ Assurance maladie. Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses. Proposition de l'assurance maladie pour 2022. Disponible sur : https://assurance-maladie.ameli.fr/sites/default/files/2021-07_rapport-propositions-pour-2022_assurance-maladie_3.pdf [Consulté le 27/10/2022].

²⁷ EPI-PHARE. Maladies chroniques, états de santé et risque d'hospitalisation et de décès hospitalier pour COVID-19 : analyse comparative de données des deux vagues épidémiques de 2020 en France à partir d'une cohorte de 67 millions de personnes. Disponible sur : <https://www.epi-phare.fr/rapports-detudes-et-publications/covid-19-facteurs-risques-2/#:~:text=Dans%20une%20population%20de%2066,environ%20une%20personne%20sur%20cinq> [Consulté le 27/10/2022].

²⁸ Enquête DREES. Comment les médecins généralistes prennent-ils en charge les patients atteints de la Covid-19 ?

N°1177. Janvier 2021. Disponible sur : <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/publications/etudes-et-resultats/comment-les-medecins-generalistes-prennent-ils-en-charge-les> [Consulté le 27/10/2022].

11. Autres Recommandations de la Commission

→ Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

→ Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

La Commission rappelle que la mise en œuvre des traitements anti-COVID-19 ne dispense pas les patients du respect des mesures barrières et de distanciation physique dans le cadre de la lutte contre la COVID-19 et que **VEKLURY (remdesivir) n'est pas destiné à être utilisé comme substitut de la vaccination contre le SARS-CoV-2.**

La Commission relaye la demande des associations de patients sur la nécessité de faciliter l'accès au traitement contre la COVID-19 en ville.

En raison du contexte épidémique rapidement évolutif, la Commission souhaite une actualisation régulière des recommandations nationales afin d'adapter la stratégie de prise en charge de la COVID-19 selon les données sur la sensibilité des variants circulants aux traitements disponibles.

→ Demandes de données

Compte tenu des incertitudes sur la transposabilité des résultats de l'étude clinique (cf. paragraphe résumé et discussion) et du contexte épidémique rapidement évolutif de la COVID-19, la Commission demande :

La mise en place d'une étude observationnelle commune à l'ensemble des médicaments indiqués dans le traitement de la COVID-19.

Ce recueil de données devra notamment permettre :

- de décrire les caractéristiques et les antécédents de traitement des patients effectivement traités par ces médicaments ;
- de décrire les conditions d'utilisation de ces traitements en France en fonction de l'évolution de l'épidémie ;
- d'analyser l'efficacité en vie réelle de ces médicaments sur la mortalité et les hospitalisations en comparant les événements observés chez les patients traités par rapport à ceux non traités ayant les mêmes caractéristiques.

La Commission recommande que la réalisation de cette étude commune soit confiée à un acteur académique. La possibilité de recourir à une cohorte déjà en cours ou d'utiliser les données du SNDS devra être privilégiée.

La mise en place d'un suivi virologique du risque de sélection de mutations de résistance.

La Commission réévaluera cette spécialité selon l'évolution de l'épidémie et sur la base des données demandées dans un délai maximum de 3 ans. Ces données devront être déposées à la HAS annuellement qui jugera l'opportunité de réévaluer de manière anticipée ce médicament selon la teneur des résultats et de l'évolution de l'épidémie.

→ Autres demandes

La Commission regrette que les études cliniques avec ces antiviraux n'aient pas inclus des sujets à haut risque (immunodéprimé sévère) pour lesquels ces traitements sont particulièrement destinés.

Par ailleurs, la Commission souhaite que des essais cliniques sur ce traitement en association puissent être prochainement mis en place.

12. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 18 octobre 2022. Date d'examen : 16 novembre 2022. Date d'adoption : 30 novembre 2022. Date d'audition du laboratoire : 4 janvier 2023.
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Oui
Expertise externe	Oui
Présentation concernée	VEKLURY 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion – 1 flacon en verre de 20 ml (CIP : 34009 550 742 6 7)
Demandeur	GILEAD SCIENCES
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 03/07/2020 Date des rectificatifs et teneur : – Extension d'indication dans le traitement des patients adultes à risque accru de forme sévère et ne nécessitant pas d'oxygénothérapie : 20/12/2021 – AMM conditionnelle levée le 8 août 2022 – Date de l'extension d'indication chez les patients pédiatriques (pesant au moins 40 kg) à risque accru de forme sévère et ne nécessitant pas d'oxygénothérapie : 16/09/2022 – PGR européen
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament en réserve hospitalière (RH)
Code ATC	J05AB16 remdesivir

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire