

5 août 2020

Réponse rapide

COVID-19 et Remdésivir

Une production de l'Institut
national d'excellence en santé
et en services sociaux (INESSS)

Cette réponse mise à jour a été préparée par les professionnels scientifiques de la Direction des services de santé de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

RESPONSABILITÉ

L'INESSS assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitif de ce document au moment de sa publication. Les positions qu'il contient ne reflètent pas forcément les opinions des personnes consultées aux fins de son élaboration.

MISE À JOUR

Suivant l'évolution de la situation, les conclusions de cette réponse pourraient être appelées à changer.

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2020

Bibliothèque et Archives Canada, 2020

978-2-550-86376-2 (PDF) INESSS

© Gouvernement du Québec, 2020

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit COVID-19 et Remdésivir. Québec, Qc : INESSS; 2020. 62 p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

COVID-19 et REMDÉSIVIR

CONTEXTE

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

POSITION DE L'INESSS

En respect de l'évaluation des cinq critères prévus par la Loi et en attente d'un avis d'inscription aux Listes des médicaments, l'INESSS, basé sur la documentation scientifique disponible au moment de sa rédaction, sur les consultations menées et malgré l'incertitude existante dans cette documentation et dans la démarche utilisée, estime que:

PROPHYLAXIE

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

L'état actuel des connaissances scientifiques ne permet pas d'apprécier l'effet de l'usage du remdésivir en prophylaxie pré- ou post- exposition au SRAS-CoV-2.

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

TRAITEMENT

COVID-19 confirmée, patients non hospitalisés

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

L'état actuel des connaissances scientifiques ne permet pas d'apprécier l'effet du remdésivir chez des patients COVID-19 dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation

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

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

L'état actuel des connaissances scientifiques est encourageant et positionne le remdésivir comme un traitement à visée thérapeutique potentiel chez certains patients COVID-19 de 12 ans et plus et pesant plus de 40 kg, hospitalisés avec une pneumonie et dont l'état nécessite le recours à une oxygénothérapie. Or, malgré l'octroi de l'avis de conformité avec conditions par Santé Canada, le contexte de disponibilité de ce médicament au Canada ne permet pas de recommander d'emblée l'usage de ce médicament pour cette population. Pour les patients qui ne pourront entrer dans des protocoles de recherche, mais qui correspondent à la population qui bénéficierait le plus du médicament, la décision de recourir au remdésivir devra se prendre au cas par cas si les bénéfices escomptés surpassent les risques. Une vigilance devra s'exercer pour détecter toutes atteintes hépatiques ou rénales associées à la prise de ce nouvel antiviral.

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur trois ECRA et une étude observationnelle comparant deux cohortes, suggère que l'usage du remdésivir pourrait conduire à une amélioration clinique significative plus importante chez des patients (≥ 12 ans) atteints de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation et un apport en oxygène comparativement à ceux recevant le standard de soins [Niveau de preuve scientifique : modéré].

L'appréciation clinique de l'amélioration clinique est basée sur une échelle ordinale en fonction du stade de la maladie et des besoins en oxygénothérapie. Les patients ayant des symptômes depuis moins de 10 jours et les patients associés à un stade sévère de la COVID-19, mais non sous ventilation mécanique invasive au moment de l'amorce du traitement seraient plus susceptibles de bénéficier du traitement au remdésivir en ce qui concerne l'amélioration clinique.

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur deux ECRA et une étude observationnelle comparant deux cohortes, suggère que l'usage du remdésivir permettrait un rétablissement plus rapide des patients (≥ 12 ans) atteints de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation et un apport en oxygène comparativement à ceux recevant le standard de soins [Niveau de preuve scientifique : modéré].

Les patients hospitalisés nécessitant une ventilation mécanique invasive au moment de l'amorce du traitement seraient moins susceptibles de bénéficier du traitement au remdésivir en ce qui concerne le rétablissement.

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur deux ECRA et une étude observationnelle comparant deux cohortes, suggère que l'usage du remdésivir chez des sujets atteints de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation, pourrait, bien que la tendance soit modeste, réduire le taux de sujets atteints de la

COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation d'avoir besoin de recourir à une ventilation mécanique ou ECMO lors de l'épisode de soins comparativement à ceux recevant le standard de soins [Niveau de preuve scientifique : faible]. L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur une étude observationnelle comparant deux cohortes ainsi qu'une sous-analyse des résultats d'un ECRA en fonction des besoins en oxygénothérapie, suggère que l'usage du remdésivir pourrait, bien que l'effet soit modeste, réduire la mortalité à 14 jours des patients (≥ 18 ans) atteints de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation et un apport en oxygène comparativement à ceux ayant reçu le standard de soins [Niveau de preuve scientifique : faible].

Les patients hospitalisés nécessitant une ventilation mécanique invasive au moment de l'amorce du traitement seraient moins susceptibles de bénéficier du traitement au remdésivir en ce qui concerne le risque de mortalité. Les patients sous oxygénation extracorporelle par membrane (ECMO) ont été exclus de l'étude de cohorte alors que dans l'ECRA de Beigel et coll. aucun bénéfice sur la mortalité par le remdésivir n'a été démontré lorsque les sujets étaient sous ECMO ou une ventilation mécanique invasive ou les deux.

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur un ECRA à devis ouvert, suggère qu'un traitement d'une durée de 5 jours apporterait des bénéfices similaires à 10 jours sur l'amélioration clinique et le rétablissement des patients (≥ 12 ans) atteints de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation [Niveau de preuve scientifique : faible].

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur dix études dont trois ECRA conduits dans le contexte de la COVID-19 chez des patients hospitalisés, semble indiquer que l'usage du remdésivir comparativement au standard de soins ou un placebo n'entraîne pas d'effets indésirables majeurs supplémentaires et que les effets indésirables les plus fréquents consistent en une augmentation des transaminases (ALT, AST) et en l'apparition d'atteintes rénales aiguës [Niveau de preuve scientifique : faible].

Des essais cliniques sont toujours en cours de réalisation au Canada et à l'international; ils permettront de mieux apprécier les effets du remdésivir seul ou en combinaison avec d'autres agents thérapeutiques dans l'évolution clinique de la COVID-19, de déterminer les populations qui en bénéficieraient le plus tout en ciblant celles pour lesquelles il pourrait être délétère et d'augmenter le niveau de preuve scientifique.

PRÉSENTATION DE LA DEMANDE

Il a été demandé à l'INESSS d'analyser la place du remdésivir dans le traitement de la COVID-19 et d'assurer une veille scientifique pour actualiser l'état des connaissances le cas échéant. Après les États-Unis (1^{er} mai 2020), le Japon (7 mai 2020), le Royaume-Uni (26 mai 2020), et l'Union européenne (25 juin 2020), le Canada a émis un avis de conformité avec conditions permettant une mise en marché du remdésivir (Veklury®) par le fabricant Gilead Sciences le 28 juillet dernier [European Medicines Agency, 2020b; FDA, 2020c; Kiyoshi Takenaka, 2020; Santé Canada, 2020c; UK Department of Health & Social Care, 2020b]. Jusqu'à maintenant, outre par le biais de l'enrôlement dans un protocole de recherche, le remdésivir était seulement accessible par un programme d'accès spécial de Santé Canada [Gilead Sciences, 2020a; Santé Canada, 2020b]. Toutefois, en raison d'une augmentation exponentielle du nombre de demandes d'utilisation compassionnelle du remdésivir à l'échelle internationale, l'accessibilité à ce dernier était limitée aux demandes précédemment approuvées et aux demandes d'utilisation compassionnelle chez des femmes enceintes ou des personnes de moins de 18 ans avec COVID-19 confirmé et des manifestations graves de la maladie [Gilead Sciences, 2020c; Liu, 2020].

Compte tenu de la publication de nouvelles études cliniques [Humeniuk *et al.*, 2020; Montastruc *et al.*, 2020; Olender *et al.*, 2020; Vasylyeva *et al.*, 2020] et de nouvelles prises de position sur l'usage du remdésivir comme traitement à visée thérapeutique par le Canada et d'autres pays, il a été convenu par l'INESSS de mettre à jour cette réponse.

1. MÉTHODOLOGIE

Questions d'évaluation-Dimensions efficacité et innocuité

Comparativement aux standards de soins, est-ce que le remdésivir est efficace et sécuritaire pour

- prévenir l'infection et les manifestations cliniques de la COVID-19?
- traiter les patients (adulte, enfant, femme enceinte) COVID-19 confirmés dont l'état n'exige pas une hospitalisation?
- traiter les patients (adulte, enfant, femme enceinte) COVID-19 confirmés dont l'état exige une hospitalisation avec ou sans oxygénothérapie?

Est-ce qu'une durée de traitement de 5 jours de remdésivir est aussi efficace que le schéma thérapeutique de 10 jours pour traiter les patients (adulte, enfant, femme enceinte) COVID-19 confirmés dont l'état exige une hospitalisation avec ou sans oxygénothérapie?

Quelle est la position des sociétés savantes, des agences réglementaires, des agences de santé publique et des agences d'évaluation des technologies en santé sur l'usage du remdésivir dans le traitement de la COVID-19?

Type de revue de littérature : revue rapide non systématique

Repérage des publications :

La stratégie de recherche et le repérage des documents tirés de la littérature scientifique ont été réalisés par un bibliothécaire en utilisant notamment les mots clés suivants : remdesivir, *COVID-19*, *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*, SRAS-CoV-2. La stratégie est disponible à l'annexe A. Pour les études cliniques en cours, le repérage a été effectué par un professionnel scientifique en utilisant le nom des médicaments. Pour la physiopathologie de la COVID-19 un professionnel scientifique a effectué le repérage scientifique en utilisant notamment les mots clés suivants : clinical characteristics, clinical feature, *COVID-19*, *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*, SRAS-CoV-2.

Bases de données consultées (à partir du 17 mars 2020, mise à jour 28 juillet 2020) : PubMed, EMBASE, EBM Reviews, Tripdatabase, Cochrane, plateforme medRxIV, ClinicalTrials,

Autres sources de données (à partir du 17 mars 2020, mise à jour 29 juillet 2020) : Agences de santé publique (Québec, Canada, France), sites web de ministères de la santé d'autres pays (Royaume-Uni, Australie, Belgique, France), Organisation mondiale de la santé (OMS), *Centers for disease control* aux États-Unis (CDC).

Le moteur de recherche Google a aussi été utilisé ainsi que la base de données des médicaments Micromedex¹, Mothertobaby², CRAT³, InfantRiskCenter⁴, des ouvrages et ressources de référence en grossesse et allaitement [Ferreira *et al.*, 2013; Briggs *et al.*, 2009], LactMed Drugs and lactation database/UKTIS UK Teratology information service⁵) et des ressources spécialisées en pédiatrie [AAP, 2018]. Uptodate et Vigilance ont aussi été consultés. La monographie du remdésivir [Gilead Sciences, 2020e] ainsi que des bases de référence concernant les interactions médicamenteuses des médicaments antirétroviraux ont également été consultées.

Sélection des publications :

La sélection à partir du titre et du résumé des documents permettant de répondre aux questions d'évaluation a été effectuée par un seul professionnel scientifique. La sélection à partir de la lecture complète des articles scientifiques a été faite par un professionnel scientifique et validées par un second. Les critères de sélection pour inclure ou exclure les documents tirés de la littérature scientifique sont présentés au tableau 1 alors que ceux pour la sélection des documents présentant des recommandations ou des informations sur les modalités d'usage des médicaments sont au tableau 2. Quant au processus de mise à jour de la littérature scientifique, un bibliothécaire a été mis à contribution et un professionnel scientifique a validé la pertinence de conserver les études transmises en se basant sur les critères d'inclusion et d'exclusion.

Pour les documents portant sur la physiopathologie de la COVID-19, les revues systématiques et narratives publiées en 2020 ont été retenues. Les bibliographies des revues retenues ont été utilisées pour repérer les sources primaires ou d'autres documents pertinents à la compréhension.

Extraction des données scientifiques, appréciation de la preuve scientifique et synthèse

L'extraction des données scientifiques, répondant aux questions d'évaluation, tirées des études cliniques publiées contenant un groupe comparateur, a été faite par un professionnel scientifique et elles ont été validées par un second (annexe B, tableau B-1 et B-2). L'extraction des caractéristiques des études cliniques en cours a été réalisée par un seul professionnel scientifique et est disponible sur le [site web de l'INESSS](#). L'analyse et l'appréciation du niveau de preuve scientifique sur les paramètres cliniques étudiés reposent sur l'examen de l'ensemble des données scientifiques disponibles selon quatre critères : les limites méthodologiques et scientifiques des études, la cohérence/fiabilité, l'impact clinique et la généralisabilité; ces étapes ont été effectuées

¹ <https://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch/ssl/true> (site consulté en ligne le 21 mars 2020)

² <https://mothertobaby.org/> (site consulté en ligne le 15 avril 2020)

³ <https://lecrat.fr/> (site consulté en ligne le 15 avril 2020)

⁴ <https://www.infantrisk.com/> (site consulté en ligne le 15 avril 2020)

⁵ https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1300/J383v04n01_14 (site consulté en ligne le 21 mars 2020)

par un professionnel scientifique et validées par un deuxième. Un niveau de preuve scientifique global a été attribué selon une échelle à quatre niveaux, soit élevé⁶, modéré⁷, faible⁸ et insuffisant⁹ (annexe B, tableau B-3). Ce dernier reflète l'intégration des résultats des quatre critères d'appréciation de la preuve scientifique en vue de rapporter la confiance dans les résultats. Pour l'état des connaissances scientifiques, une synthèse narrative textuelle a été réalisée [Lucas *et al.*, 2007].

Tableau 1 - Critères d'inclusion et d'exclusion de la littérature scientifique

Inclusion	
Population	COVID-19 confirmée, COVID-19 suspectée, prophylaxie COVID-19
Intervention	Remdésivir seul +/- standard de soins
Comparateur	Placébo, standard de soins, autre posologie ou durée (pour l'innocuité seulement absence de comparateur inclus)
Paramètres d'intérêt	<u>Prophylaxie</u> RT-PCR négatif ; absence de symptômes et signe de la maladie <u>Traitement</u> Amélioration ou résolution des symptômes et signes cliniques Délai entre le moment de l'apparition des symptômes et admission à l'hôpital, hospitalisation, sortie, décès, effets indésirables
Langue	Les études publiées dans d'autres langues ont été incluses si un résumé en anglais ou français était disponible et s'il était possible d'y extraire des données pertinentes uniques non disponibles dans d'autres sources. Le cas échéant, les données de ces études ont été extraites du résumé.
Exclusion	
Population	Autres que COVID-19
Devis	<u>Prophylaxie</u> : Série de cas < 20 sujets ; étude descriptive ; résumé d'étude sans l'article complet ; lettre à l'éditeur, éditorial <u>Traitement</u> : Rapport de cas ; série de cas ; étude descriptive ; étude de cohorte sans comparateur, étude de cohorte avec comparateur < 30 sujets (ne s'applique que pour l'efficacité ; pas pour l'innocuité) ; résumé d'étude sans l'article complet ; lettre à l'éditeur, éditorial
Intervention	Intervention multiple (combinaison de remdésivir avec d'autres médicaments à visé thérapeutique)
Paramètres d'intérêt	<u>Traitement</u> : Négativisation du RT-PCR, diminution charge virale ou effet sur les marqueurs inflammatoires sans autres paramètres d'intérêts inclus ci-haut (ces études sont référencées, mais non incluses dans l'analyse et la synthèse)

⁶ Tous les critères ont obtenu une appréciation positive (limites méthodologiques, cohérence/fiabilité, impact clinique, généralisabilité). Les évaluateurs ont un haut niveau de confiance que l'effet estimé soit comparable aux objectifs de l'intervention. Il est peu probable que la conclusion tirée des données scientifiques sera fortement affectée par les résultats d'études futures.

⁷ La plupart des critères ont obtenu une appréciation positive dont les limites méthodologiques. Les évaluateurs ont un niveau de confiance modéré que l'effet estimé soit comparable aux objectifs de l'intervention. Il est assez probable que la conclusion tirée de ces données soit affectée par les résultats d'études futures.

⁸ Tous ou la plupart des critères ont obtenu une appréciation négative. Les évaluateurs ont un faible niveau de confiance que l'effet estimé soit comparable aux objectifs de l'intervention. Il est très probable que la conclusion tirée de ces données soit fortement affectée par les résultats d'études futures.

⁹ Les données disponibles sont insuffisantes. Les évaluateurs n'ont aucune confiance à propos du lien entre l'effet estimé et les objectifs de l'intervention.

Tableau 2 - Critères de sélection de la littérature grise

Population	COVID-19 ou prophylaxie pré/post-exposition au SRAS-CoV-2
Intervention	Prévention ou prise en charge thérapeutique et suivi
Professionnels ciblés	Médecins
Paramètres d'intérêt	Recommandations, position sur le remdésivir Modalités d'usage du remdésivir
Contexte de soins	Ambulatoire, milieu hospitalier, soins intensifs
Type de documents	Guide de pratique clinique, position, opinion d'experts, ouvrage de référence, protocoles cliniques, monographies
Langue	Français, anglais

Extraction des recommandations cliniques publiées, analyse et synthèse

L'extraction des recommandations cliniques publiées ainsi que celle des modalités d'usage des médicaments ont été faites par un professionnel scientifique et elles ont été validées par un second (annexe C, tableau C-1). Une synthèse narrative a été effectuée en soulignant les similitudes et les divergences entre les différentes positions et informations recensées.

Processus de participation

Consultations : Un groupe de 41 experts (annexe D), qui proviennent de Montréal, l'Estrie, Québec, Chaudière-Appalaches, Mauricie-Centre-du-Québec, Saguenay-Lac-St-Jean, Bas St-Laurent, incluant :

- 17 microbiologistes-infectiologues
- 1 interniste-intensiviste
- 3 pneumologues, dont deux intensivistes
- 2 immunologues
- 3 urgentologues, dont un intensiviste
- 4 pédiatres-infectiologues
- 1 intensiviste-pédiatrique
- 2 gynécologues-obstétriciens
- 7 pharmaciens

Au cours de la semaine du 23 mars 2020, ces cliniciens ont été invités à échanger sur les données actuelles, à partager leur opinion, à discuter des enjeux d'applicabilité et d'acceptabilité pour différentes populations y compris les femmes enceintes et la population pédiatrique. Ils ont ensuite été appelés à prendre position, par le biais d'un sondage, sur la priorisation de l'enrôlement des patients dans des projets de recherche ainsi que sur l'usage en dehors d'un cadre de recherche de certains médicaments à visée thérapeutique pour lesquels il y a une insuffisance de preuve scientifique en date du 30 mars 2020, et ce, que ce soit en prophylaxie ou chez les patients ayant un diagnostic confirmé dont l'état clinique exige ou non une hospitalisation. Ils ont aussi

été invités à se prononcer sur la faisabilité et l'acceptabilité de la mise en place d'un comité d'experts multicentrique regroupant minimalement des expertises en microbiologie-infectiologie, soins critiques et pharmacie pour les prises de décision au cas par cas conditionnellement au recueil d'information pour mieux documenter l'utilisation et les effets cliniques de ces traitements en contexte réel de soins au Québec. Le 27 mai 2020, le groupe d'experts a été réuni et informé des nouvelles données scientifiques portant sur le remdésivir depuis la dernière rencontre (15 avril 2020). À cette occasion, il leur a été demandé si ces nouvelles données influencent leur avis quant au besoin de prioriser l'inclusion des patients dans des protocoles de recherche pour recourir à ces molécules. Le 17 juillet 2020, soit avant l'octroi de l'avis de conformité avec conditions par Santé Canada, le groupe d'experts a reçu par courriel une mise à jour des données scientifiques y compris des derniers résultats publiés sur le site web du fabricant non publiés à ce moment (l'article scientifique a été publié le 25 juillet 2020). Les experts ont aussi été questionnés sur leur expérience avec ce médicament depuis le début de la pandémie et leur confiance envers un usage de ce médicament advenant l'octroi d'un avis de conformité par Santé Canada. La version finale du document témoigne de ce processus consultatif, mais n'engage pas la responsabilité des personnes consultées. Les conflits d'intérêts et de rôles ont été déclarés et gérés conformément à la politique de l'INESSS sur les conflits d'intérêts.

Validation et assurance qualité

Une validation du document a été effectuée par la coordination scientifique et la direction responsable de sa production. Une validation de la cohérence avec le gabarit de réponse mise à jour et de la transparence des aspects méthodologiques a été réalisée sous la responsabilité de la Vice-présidence scientifique de l'INESSS par le Bureau – Méthodologie et éthique. Une validation finale de la réponse mise à jour a été effectuée par la Vice-présidence scientifique de l'INESSS.

2. SOMMAIRE DES RÉSULTATS

2.1. ÉTAT ACTUEL DES CONNAISSANCES SCIENTIFIQUES

2.1.1. Présentation de la maladie

La COVID-19 est une maladie causée par le virus SRAS-CoV-2 qui infecte préférentiellement les cellules du tractus respiratoire. Le SRAS-CoV-2 est un virus à ARN qui se lie aux cellules humaines par le biais de ses glycoprotéines S à l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (de l'anglais ACE 2) [Letko *et al.*, 2020; Song *et al.*, 2020]. Cette enzyme se trouve notamment à la surface des cellules épithéliales qui tapissent le tractus respiratoire, le tube digestif, les reins et le cœur [Zou *et al.*, 2020; Li *et al.*, 2003]. Compte tenu de la transmissibilité accrue du SRAS-CoV-2 comparativement au SRAS-CoV, des chercheurs ont émis l'hypothèse que d'autres glycoprotéines de surface contenant de l'acide sialique pourraient permettre aux particules virales de se fixer et d'entrer par fusion dans les cellules des voies respiratoires [Fantini *et al.*, 2020]. Une fois à l'intérieur de la cellule, toute la machinerie cellulaire et le matériel protéique et génomique sont détournés en faveur de la production de protéines virales puis de la réplication de l'ARN qui sont nécessaires à la fabrication de nouvelles copies du virus [Fehr et Perlman, 2015]. Une multiplication virale importante provoque généralement une mort des cellules infectées. Les dommages entraînent une mobilisation des cellules immunitaires locales et une production de chimiokines et de cytokines pro-inflammatoires qui permettent à leur tour le recrutement massif d'autres cellules pour contenir l'infection.

La COVID-19 se manifeste le plus souvent par une toux sèche et de la fièvre, des symptômes pouvant s'apparenter à ceux d'un rhume ou d'une grippe; certains patients développant une dyspnée. L'expérience clinique montre qu'elle peut être accompagnée d'une lymphopénie qui semble directement influencer le pronostic [Liu *et al.*, 2020a; Tan *et al.*, 2020; Zheng *et al.*, 2020]. Une pneumonie interstitielle, caractérisée par des opacités en verre dépoli généralement périphériques et bilatérales à l'imagerie pulmonaire [Yang *et al.*, 2020] survient dans les formes plus graves de la maladie. Elle est associée à des dommages alvéolaires pouvant précipiter un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) [Thompson *et al.*, 2017] et même à un syndrome de défaillance multiviscérale (SDMV) menant au décès [Yang *et al.*, 2020]. Les données actuellement disponibles indiquent que le développement de ces formes sévères de COVID-19 pourrait être causé par la survenue d'un syndrome de libération de cytokines pro-inflammatoires (cytokine release syndrome, CRS) [Fu *et al.*, 2020; Liu *et al.*, 2020a].

2.1.2. Plausibilité biologique, données pré-cliniques et pharmacocinétiques

Le remdésivir (ou GS-5734) est un analogue de l'adénosine qui génère, lorsque métabolisé, un métabolite nucléosidique triphosphaté qui peut être incorporé dans l'ARN viral naissant menant à un arrêt prématuré de sa synthèse et inhibant par conséquent

la réplication de certains virus à ARN [Warren *et al.*, 2016] dont le SRAS-CoV-2 [Gordon *et al.*, 2020; Yin *et al.*, 2020]. Ce médicament expérimental initialement développé pour le traitement de l'infection par le virus Ebola est également actif contre le virus respiratoire syncytial (VRS), le Junin virus, le virus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV) [Warren *et al.*, 2016].

Données pré-cliniques (*in vitro* et *in vivo*)

Le remdésivir possède, *in vitro* et *in vivo*, une activité inhibitrice sur la réplication des virus SRAS-CoV et MERS-CoV [Sheahan *et al.*, 2020; Brown *et al.*, 2019; Sheahan *et al.*, 2017]. Dans un modèle de souris infectées par une souche de SRAS-CoV, le remdésivir permet de réduire la charge virale pulmonaire de façon significative et améliore la fonction respiratoire et les symptômes de la maladie lorsqu'il est administré en prophylaxie ou lorsqu'il est administré de façon thérapeutique, toutefois cette administration doit se faire avant l'atteinte du pic de réplication du SRAS-CoV et du pic des dommages à l'épithélium des voies respiratoires [Sheahan *et al.*, 2017]. Lorsqu'il est utilisé sur des modèles de souris infectées par le MERS-CoV, le remdésivir a réduit la charge virale et amélioré la fonction respiratoire de façon plus importante que l'association lopinavir/ritonavir en combinaison ou non avec l'interféron β [Sheahan *et al.*, 2020].

Des études réalisées *in vitro* dans plusieurs types cellulaires (simienne ou humaine) infectées avec le virus SRAS-CoV-2 montrent que le remdésivir possède une forte activité inhibitrice sur la réplication de ce dernier [Bojkova *et al.*, 2020; Choy *et al.*, 2020; Liu *et al.*, 2020b; Pizzorno *et al.*, 2020; Pruijssers *et al.*, 2020]. Une étude *in vitro* réalisée dans des cellules simiennes ou humaines avec la souche de coronavirus SRAS-CoV-2 (2019-nCoV) indique que le remdésivir bloque potentiellement l'infection virale, après l'entrée du virus dans la cellule. Le remdésivir possède, dans les cellules simiennes, une concentration efficace médiane (EC50) inférieure et un index de sélectivité¹⁰ supérieur lorsqu'il est comparé à d'autres agents thérapeutiques (p. ex. : ribavirin, favipiravir, chloroquine) [Wang *et al.*, 2020a]

Aucune étude analysant les interactions entre le remdésivir et d'autres médicaments n'a été effectuée chez l'humain [Gilead Sciences, 2020b]. Toutefois, l'administration concomitante de remdésivir et de chloroquine ou d'hydroxychloroquine n'est pas recommandée en raison d'une action antagoniste, décelée *in vitro*, de ces antipaludiques sur l'activité antivirale du remdésivir [Australian and New Zealand Intensive Care Society, 2020; FDA, 2020b; Gilead Sciences, 2020b].

Données de pharmacocinétiques

Le remdésivir et ses métabolites sont majoritairement éliminés dans l'urine (74 %) et les fèces (18 %) [European Medicines Agency, 2020a; Gilead Sciences, 2020b; UK

¹⁰ L'indice de sélectivité est un rapport qui mesure la fenêtre entre la cytotoxicité et l'activité antivirale, plus le rapport est élevé, plus le médicament est théoriquement efficace et sûr pendant le traitement.

Department of Health & Social Care, 2020b]. Le remdésivir est un substrat des cytochromes P450(CYP) 2C8, 2D6 et 3A4 *in vitro*, mais serait majoritairement métabolisé par des hydrolases [European Medicines Agency, 2020a; Yang, 2020]. Après une administration intraveineuse quotidienne de 150 mg de remdésivir, une demi-vie plasmatique médiane d'environ 1 heure a été observée pour le remdésivir alors que pour le métabolite nucléosidique triphosphaté une demi-vie médiane d'environ 24,5 heures a été constatée [European Medicines Agency, 2020a; Humeniuk *et al.*, 2020; Drugbank, 2019].

2.1.3. Données cliniques sur l'efficacité

Depuis le début de la pandémie, peu d'études cliniques ont été publiées sur le remdésivir. Ces études sont décrites ci-dessous en fonction du type de prise en charge, soit la prophylaxie pré/post-exposition, ou le traitement de patient dont l'état de santé requiert ou non une hospitalisation. Seuls les paramètres d'intérêts sur l'amélioration ou la résolution des symptômes ou des signes radiologiques, l'évolution clinique, le pronostic ou la mortalité sont présentés.

Remdésivir en prophylaxie

En date du 28 juillet 2020, aucune étude publiée n'a été retracée par la recherche de la littérature scientifique sur les bénéfices cliniques associés à l'usage du remdésivir en prophylaxie pré- ou post- exposition au SRAS-CoV-2.

Appréciation de la preuve scientifique sur l'effet du remdésivir en prévention de la COVID-19

L'état actuel des connaissances scientifiques ne permet pas d'apprécier l'effet de l'usage du remdésivir en prophylaxie pré- ou post- exposition au SRAS-CoV-2.

Niveau de preuve scientifique : insuffisant

Remdésivir chez des patients non hospitalisés

En date du 28 juillet 2020, aucune étude publiée n'a été retracée par la recherche de la littérature scientifique sur les bénéfices cliniques associés à l'usage du remdésivir en communauté pour des patients COVID-19 dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation.

Appréciation de la preuve scientifique sur l'effet du remdésivir chez les patients COVID-19 dont l'état ne requiert pas une hospitalisation

L'état actuel des connaissances scientifiques ne permet pas d'apprécier l'effet du remdésivir chez des patients COVID-19 dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation.

Niveau de preuve scientifique : insuffisant

Remdésivir chez des patients hospitalisés

En date du 28 juillet 2020, les résultats de trois essais comparatifs à répartition aléatoire (ECRA) ont été publiés, comprenant respectivement 237, 397, et 1 059 patients [Beigel *et al.*, 2020; Goldman *et al.*, 2020; Wang *et al.*, 2020b]. Les résultats d'une étude comparative de cohortes (312 et 818 respectivement) ont aussi été publiés le 25 juillet dernier [Olender *et al.*, 2020]. Des résultats préliminaires issus de cette étude avaient été déposés sur le site web du fabricant le 10 juillet dernier [Gilead Sciences, 2020d]. Enfin, une étude comparant deux cohortes rétrospectives, non révisée par les pairs, a aussi été repérée par le recherche systématique de la littérature pendant cette période sur la plateforme medRxiv [Vasylyeva *et al.*, 2020].

Description des études retenues — Efficacité

Un sommaire des caractéristiques de chacune des études retenues est présenté dans le tableau B-1 de l'annexe B. En bref, deux ECRA ont été réalisés à double insu avec un groupe placebo [Beigel *et al.*, 2020; Wang *et al.*, 2020b] et par des groupes indépendants alors que le troisième possède un devis ouvert, compare deux durées de traitement avec du remdésivir (sans groupe placebo) et a été financé par Gilead Sciences (NCT04292899) [Goldman *et al.*, 2020]. À ces ECRA s'ajoute une étude observationnelle comparant deux cohortes, financée par Gilead Sciences, soit les données intérimaires des groupes remdésivir de l'essai NCT04292899) à une cohorte contrôle rétrospective (EUPAS34303/GS-US-540-5807) ayant reçu le standard de soins selon la pratique clinique locale. Les quatre publications ont été révisées par des pairs. Une petite études observationnelles comparant une cohorte ayant reçu le remdésivir pour un usage compassionnel à une cohorte contrôle a aussi été repérée sur la plateforme medRxiv [Vasylyeva *et al.*, 2020]. Une première étude a été effectuée en Chine dans 10 établissements de santé [Wang *et al.*, 2020b]; une seconde s'est déroulée dans 73 établissements situés dans 10 pays (États-Unis, Danemark, Royaume-Uni, Grèce, Allemagne, Corée du Sud, Mexique, Espagne, Japon, Singapour) avec environ 80 % des patients provenant d'établissements situés en Amérique du Nord [Beigel *et al.*, 2020]; et la troisième étude (NCT04292899) a été effectuée dans 55 établissements situés dans 8 pays (États-Unis, Italie, Espagne, Taiwan, Hong Kong, Corée du Sud, Singapour) [Goldman *et al.*, 2020]. La cohorte contrôle inclus des sujets de 16 sites issus de cinq pays (États-Unis, Royaume-Uni, Belgique, Singapour, Corée du Sud) [Olender *et al.*, 2020]. Deux ECRA incluait des sujets adultes alors que la troisième acceptait des patients âgés de plus de 12 ans

(NCT04292899). Pour l'étude observationnelles de Olender et coll., seuls les sujets de 18 ans et plus ont été inclus dans les analyses. Les patients, dans les trois ECRA et les deux études de cohortes devaient avoir une infection confirmée avec le SRAS-CoV-2, être hospitalisés et avoir une saturation en oxygène de 94 % ou moins par rapport à l'air ambiant. Par contre, pour les besoins en oxygénothérapie chaque étude avait ses particularités pour l'inclusion et l'exclusion des participants. Dans l'étude de Wang et coll., il n'est pas mentionné si les sujets ayant recours à une oxygénothérapie invasive étaient inclus ou exclus. Dans l'étude de Beigel et coll., les sujets nécessitant un apport en oxygène, une ventilation mécanique invasive ou non ou une oxygénation extracorporelle par membrane (ECMO) étaient inclus alors que pour l'étude de Goldman et coll., les sujets étaient exclus s'ils avaient recours à une ventilation mécanique ou une ECMO à l'entrée. Les autres critères d'exclusion des différentes études sont décrits dans le tableau B-1. La posologie utilisée pour le remdésivir était semblable dans toutes les études, soit 200 mg en intraveineuse au jour 1 puis 100 mg/jour les jours suivants pour une durée maximale de 10 jours [Beigel *et al.*, 2020; Goldman *et al.*, 2020; Vasylyeva *et al.*, 2020; Wang *et al.*, 2020b] ou de 5 jours [Goldman *et al.*, 2020]. Les auteurs précisent peu les soins standards reçus et les analyses tiennent rarement compte des autres médicaments reçus à l'exception de Olender et coll..

Les paramètres cliniques d'intérêt sont variables entre les publications, toutefois l'amélioration clinique, le rétablissement, le taux de mortalité et l'innocuité sont généralement des paramètres communs ayant été mesurés. Des analyses secondaires de sous-groupes sont également présentes soit en fonction du nombre de jours avec des symptômes, de stade (échelon) de la COVID-19 ou de sa sévérité. Dans l'étude de Wang et coll., la présence de l'ARN viral du SRAS-CoV-2 dans des prélèvements a également été analysée [Wang *et al.*, 2020b]. Dans une des études observationnelles comparant deux cohortes le paramètre clinique d'intérêt primaire était la proportion de patients en convalescence le jour 14, dichotomisé à partir d'une échelle ordinaire d'état clinique de 7 points (1 = mort, 7 = sortie de l'hôpital vivant) alors que la mortalité était un paramètre d'intérêt secondaire [Olender *et al.*, 2020]. Vasylyeva et coll. ont rapporté des résultats sur le taux de sujets ayant eu besoin d'une ventilation mécanique invasive ou une ECMO [Vasylyeva *et al.*, 2020].

Certaines limites sont présentes dans les études retenues. Dans l'étude de Wang et coll., une certaine hétérogénéité est constatée au niveau des caractéristiques de base des patients (p. ex. : comorbidités, stade de la maladie) ce qui pourrait avoir influencé les résultats rapportés. Dans l'étude de Goldman et coll., financée par Gilead Sciences, qui se déroule à devis ouvert et sans placebo, une différence statistiquement significative est observée entre les deux groupes de traitement au niveau du stade de la maladie, avec plus de patients atteints sévèrement dans le groupe traité pendant 10 jours au remdésivir. De plus, un biais d'attrition est également présent (taux de rétention du groupe 10 jours de 44 %) et des changements ont été apportés au protocole en cours de réalisation (critère de sélection, paramètre primaire). Dans l'étude de Beigel et coll., en plus d'une variation constatée dans la procédure de traitement des patients (p. ex. : manque de placebo, durée du suivi), le paramètre

primaire mesuré a été modifié au cours de l'étude. Sur le plan des tests statistiques utilisés par les auteurs des trois articles, ces derniers n'ont pas toujours permis de prendre en compte les différents facteurs confondants présents. Dans l'ECRA de Wang et coll. la puissance statistique visée (80 %) n'a pas été obtenue (58 %) en raison d'un nombre réduit de patients recrutés et aucune différence statistiquement significative n'a été observée, peu importe le paramètre mesuré, par conséquent il est impossible de déterminer si les résultats publiés sont en faveur ou en défaveur du traitement au remdésivir [Wang *et al.*, 2020b]. De même, l'étude de Goldman et coll. n'a pas été construite de manière à permettre de vérifier l'équivalence entre un traitement de 5 jours et un traitement de 10 jours. Par conséquent, il est hasardeux d'interpréter les résultats dans une optique d'équivalence entre les deux durées de traitement. Dans l'étude comparant deux cohortes de Olender et coll., la durée d'administration du remdésivir ne semble pas avoir été pris en considération dans les analyses malgré deux bras dans l'essai NCT04292899 (5 et 10 jours) [Olender *et al.*, 2020]. Les auteurs rapportent que puisque le profil d'innocuité des deux durées de traitement était comparable, les données d'efficacité ont été combinées. Par ailleurs, selon le protocole sur le site de ClinicalTrials, les sujets de l'essai NCT04292899 étaient exclus si leur état nécessitait une ventilation mécanique de 5 jours et plus à l'entrée, y compris une EMCO veineuse alors qu'ils étaient tous exclus s'ils étaient sous EMCO artérielle. Or, dans l'article de Olender et coll., il est évoqué que tout patient sous ECMO a été exclu des analyses. Dans l'étude observationnelle de Vasylyeva et coll. il y a plusieurs données manquantes limitant l'appréciation des résultats rapportés et aucune analyse entre les cohortes n'y est présentée.

Résultat sur l'amélioration clinique

L'amélioration clinique basée sur une échelle ordinale^{11,12,13} a été analysée dans toutes les études retenues comme paramètre de résultats primaire ou secondaire avec, toutefois, des périodes de suivi différentes (14, 15 ou 28 jours). Dans l'étude observationnelle comparant deux cohortes, Olender et coll. ont rapporté, après une pondération du traitement par les probabilités inversées (score de propension ajusté pour l'âge, le sexe, la race, la région/pays, l'obésité, les antécédents médicaux (oui ou

¹¹ Wang et coll. : échelle ordinale à 6 échelons: 6 – Mort, 5 – Oxygénation invasive ou ECMO, 4 – Oxygénation non invasive, 3 – Oxygénation à faible débit, 2 – Sans besoin d'oxygénation, 1 – Non hospitalisé.

¹² Beigel et coll. : échelle ordinale à 8 échelons: 8 – Mort; 7 – Hospitalisé, avec oxygénation invasive ou ECMO; 6 – Hospitalisé, avec oxygénation non invasive ou à haut débit; 5 – Hospitalisé, nécessitant une oxygénation à faible débit; 4 – Hospitalisé, sans besoin d'oxygénation, mais nécessitant des soins médicaux; 3 – Hospitalisé, sans besoin d'oxygénation et ne nécessitant plus de soins médicaux; 2 – Non hospitalisé, avec une limitation des activités et/ou un besoin d'oxygène à domicile; 1 – Non hospitalisé sans limitation des activités.

¹³ Goldman et coll. : échelle ordinale à 7 échelons: 1 – Mort; 2 – Hospitalisé, avec oxygénation invasive ou ECMO; 3 – Hospitalisé, avec oxygénation non invasive ou à haut débit; 4 – Hospitalisé, nécessitant une oxygénation à faible débit; 5 – Hospitalisé, sans besoin d'oxygénation, mais nécessitant des soins médicaux; 6 – Hospitalisé, sans besoin d'oxygénation et ne nécessitant plus de soins médicaux; 7 – Non hospitalisé.

non pour l'hypertension, les maladies cardiovasculaires, le diabète de type 2, la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) et l'asthme), une amélioration clinique d'au moins 2 points sur l'échelle ordinale au jour 14 chez 71.9 % dans la cohorte remdésivir comparativement à 58,8% dans la cohorte contrôle (RC ajusté 1,64, IC95% 1,10-2,43, $p=0.01$) alors qu'une amélioration d'un point a été observée respectivement chez 76,2% et 60,2% des sujets (RC ajusté 2,04, IC95% 1,37-3,05, $p<0,001$) [Olender *et al.*, 2020]. Dans les deux ECRA avec un groupe placebo et effectuant un traitement de 10 jours avec le remdésivir, une amélioration clinique autant en termes de jours avant l'apparition d'une amélioration (21 jours vs 23 jours; rapport des risques instantanés (RRI) = 1,23; [intervalle de confiance (IC) à 95 % : 0,87 à 1,75]; $p = 0,24$) [Wang *et al.*, 2020b], qu'en nombre de patients améliorés (65,2 % vs 57,7 %; différence (Diff) = 7,5 %; [IC à 95 % : -5,7 à 20,7]; [Wang *et al.*, 2020b] et rapport de cote (RC) = 1,50 [IC à 95 % : 1,18 à 1,91]; $p = 0,001$; [Beigel *et al.*, 2020]) a été observée en faveur du remdésivir, cependant, une différence statistiquement significative en comparaison au groupe placebo est observée uniquement dans une étude [Beigel *et al.*, 2020].

Une amélioration clinique similaire a été observée dans l'ECRA comparant le traitement au remdésivir pendant une durée de 5 jours à la durée standard de 10 jours (64,5 % vs 53,8 %; Diff = -6,3 % [IC à 95 % : -15,4 à 2,8]) [Goldman *et al.*, 2020] sans différence statistiquement significative entre les deux durées de traitement après un ajustement tenant compte des caractéristiques de base des patients au sein des deux groupes.

Lorsque le temps pour une amélioration clinique est analysé en fonction du nombre de jours depuis l'apparition des symptômes (≤ 10 jours vs > 10 jours), aucune différence statistiquement significative n'a été observée toutefois, une tendance en faveur d'un traitement plus précoce (apparition des symptômes depuis moins de 10 jours) est constatée (18 vs 23 jours; RRI = 1,52; [IC à 95 % : 0,95 à 2,43]) [Wang *et al.*, 2020b]. De même, lorsqu'une analyse de sous-groupe comparant les patients atteints de manière légère ou modérée de la COVID-19 aux patients atteints sévèrement¹⁴ est effectuée, une amélioration clinique statistiquement significative est constatée uniquement chez les patients atteints sévèrement (RC = 1,54; [IC à 95 % : 1,19 à 1,99]) [Beigel *et al.*, 2020].

Résultat sur le rétablissement

Dans l'étude observationnelle comparant deux cohortes, Olender et coll. un rétablissement 2 fois plus important a été observé à 14 jours dans la cohorte remdésivir comparativement à la cohorte contrôle (RC ajusté 2,03, IC 95% 1,34-3,08, $p<0,001$). L'analyse de sensibilité incluant l'hydroxychloroquine dans le score de propension a

¹⁴ Stade Sévère : sujets avec un ou plusieurs des critères suivants : besoin de ventilation mécanique invasive ou non-invasive, besoin d'une supplémentation en oxygène, $\text{PaO}_2 \leq 94\%$ à l'air ambiant, présence de tachypnée (≥ 24 respirations/min); Stade léger ou modéré : $\text{PaO}_2 > 94\%$ et rythme respiratoire < 24 respirations/min sans besoins de supplémentation en oxygène (Beigel *et al.*, 2020).

conduit à un effet sur le rétablissement en faveur du remdésivir similaire (RC ajusté 1,68, IC95% 1,2-2,22, $p=0,002$).

Deux ECRA ont aussi évalué le temps avant un rétablissement¹⁵ ou le nombre de patients s'étant rétablis à la suite du traitement au remdésivir comparé à l'usage d'un placebo [Beigel *et al.*, 2020] ou en fonction de la durée de traitement au remdésivir [Goldman *et al.*, 2020], soit comme paramètre de résultat primaire ou secondaire. Dans les deux études, un temps de rétablissement semblable a été observé pour les patients traités au remdésivir (10 à 11 jours) alors que dans le groupe placebo le temps était plus élevé (15 jours) (Tableau B2). Lorsque le nombre de patients rétablis dans le groupe traité au remdésivir a été comparé à celui ayant reçu un placebo, une différence statistiquement significative a été constatée en faveur de l'usage du remdésivir (62,1 % vs 52,4 %; rapport de taux (RT) = 1,32 [IC à 95 % : 1,12 à 1,55]; $p<0,001$) [Beigel *et al.*, 2020].

De même, une proportion de patients rétablis équivalente a été observée lorsque les patients ont été traités au remdésivir durant 5 jours (64,5 %) ou 10 jours (54,3 %) [Goldman *et al.*, 2020].

Lorsqu'une sous-analyse est faite en fonction de l'échelon initial d'un patient avant le traitement, les patients aux échelons 4 ou 5 au départ possèdent un meilleur taux de rétablissement que les patients aux échelons 6 ou 7 avec une différence statistiquement significative pour les patients à l'échelon 5 en faveur du traitement au remdésivir comparativement au placebo (79,7 % vs 64,3 %; RT = 1,47 [IC à 95 % : 1,17 à 1,84]) [Beigel *et al.*, 2020]. Toutefois, l'évaluation des patients ayant été effectuée à une date fixe, cette dernière n'est donc pas complétée pour tous les patients pour une période semblable, il est donc possible que pour les patients initialement aux échelons 6 ou 7, le rétablissement arrive plus tardivement; de plus, la taille de l'échantillon aux échelons 4,6 et 7 semblerait trop faible pour atteindre la puissance statistique. En ce qui concerne les patients atteints de manière légère ou modérée de la COVID-19 en comparaison aux patients atteints sévèrement¹⁶, un taux de rétablissement statistiquement significatif en comparaison au traitement avec le placebo est constaté en faveur du remdésivir pour les patients initialement au stade sévère de la maladie (59,2 % vs 48,9 %; RT = 1,37; [IC à 95 % : 1,15 à 1,63]) alors qu'aucune différence statistiquement significative n'a été observée pour les patients atteints légèrement ou modérément (83,9 % vs 80,7 %; RT = 1,09 [IC à 95 % : 0,73 à 1,62]) [Beigel *et al.*, 2020]. Finalement, lorsque le temps pour une amélioration clinique est analysé en fonction du nombre de jours depuis l'apparition des symptômes (\leq

¹⁵ Le rétablissement se définit comme le passage d'un patient, après son traitement, à l'échelon 1, 2 ou 3 pour Beigel et coll. ou à l'échelon 6 ou 7 pour Goldman et coll.

¹⁶ Stade Sévère : sujets avec un ou plusieurs des critères suivants : besoin de ventilation mécanique invasive ou non-invasive, besoin d'une supplémentation en oxygène, $\text{PaO}_2 \leq 94\%$ à l'air ambiant, présence de tachypnée (≥ 24 respirations/min); Stade léger ou modéré : $\text{PaO}_2 > 94\%$ et rythme respiratoire < 24 respirations/min sans besoins de supplémentation en oxygène (Beigel *et al.*, 2020).

10 jours vs > 10 jours), aucune différence n'a été observée entre les deux sous-groupes, pour lesquels un rétablissement statistiquement significatif est observé en faveur du remdésivir comparativement au traitement avec un placebo (tableau B2) [Beigel *et al.*, 2020].

Résultat sur les besoins en ventilation mécanique invasive ou EMCO

Wang et coll. de même que Beigel et coll. ont rapporté des données sur la répartition des sujets sur l'échelle ordinale à 14 jours ou 15 jours respectivement. Concernant les besoins en ventilation mécanique invasive ou ECMO, le taux de sujets du groupe remdésivir était de 3 % (4/153) à 13,8 % (60/434) alors qu'il était de 9 % (7/78) à 17,6 % (72/410) dans le groupe placebo (à l'amorce du traitement les taux étaient respectivement de 0 et 1% dans l'étude de Wang et coll. alors qu'il était de 23,1 et 28,2 % dans l'étude de Beigel et coll.). Aucune analyse statistique par échelon n'a cependant été rapportée dans les publications.

Dans l'étude descriptive de Vasylyeva et coll. comparant deux cohortes, le taux de sujets ayant besoin d'une ventilation mécanique invasive au cours de la période à l'étude a été de 64 % (34/53) dans la cohorte remdésivir alors qu'il a été de 20,4 % (20/98) dans la cohorte contrôle [Vasylyeva *et al.*, 2020]. Au moment de l'analyse, six sujets étaient encore hospitalisés dans la cohorte contrôle.

Résultat sur la mortalité

Le taux de mortalité a été analysé, comme paramètre de résultat secondaire, dans toutes les études retenues avec toutefois des périodes de suivi différentes (14 ou 28 jours). Dans les deux ECRA employant un groupe placebo et effectuant un traitement de 10 jours avec le remdésivir, aucune différence statistiquement significative dans les taux de mortalité n'a été observée après soit un suivi de 14 jours (5,9 % vs 10,4 %; RRI = 0,70 [IC à 95 % : 0,47 à 1,04]) [Beigel *et al.*, 2020] ou de 28 jours (13,9 % vs 12,8 %; différence = 1,1 %; [IC à 95 % : -8,1 à 10,3]) [Wang *et al.*, 2020b].

Sans obtenir de différence statistiquement significative, Wang et coll. ont constaté une plus grande mortalité à 28 jours de suivi chez les patients du groupe placebo comparé au groupe traité au remdésivir lorsque ces derniers avaient développé des symptômes de la maladie depuis moins de 10 jours (tableau B-2) alors que le scénario inverse a été observé pour les patients ayant développé des symptômes depuis plus de 10 jours [Wang *et al.*, 2020b]. De même, lorsque Beigel et coll. effectuent une sous-analyse en fonction de l'échelon initial du patient (avant le traitement), un taux de mortalité inférieur (à 14 jours de suivi) est observé pour les patients traités au remdésivir initialement aux échelons 4, 5 et 7 avec une différence statistiquement significative uniquement pour les patients à l'échelon 5 (RRI = 0,22 ; [IC à 95 % : 0,08 à 0,58]) [Beigel *et al.*, 2020]. Finalement, lorsque les patients COVID-19 atteints de manière légère ou modérée sont comparés à ceux sévèrement atteints, aucune différence statistiquement significative n'est observée entre le groupe traité et le groupe placebo (tableau B-2) toutefois, une

tendance en faveur de l'usage du remdésivir a été observée chez les patients atteints sévèrement de la COVID-19 au moment du traitement [Beigel *et al.*, 2020].

Lorsque la durée de traitement au remdésivir est comparée, Goldman et coll. ont constaté un taux de mortalité à 28 jours de suivi de 8 % pour le groupe traité 5 jours et de 11 % pour le groupe traité 10 jours [Goldman *et al.*, 2020], des valeurs légèrement inférieures au taux de mortalité observé à 28 jours dans l'étude de Wang et collaborateurs (13,9 %). Parmi les sujets sous ventilation mécanique invasive ou ECMO, qui représente 49 sujets au total (16 dans le groupe 5 jours et 33 dans le groupe 10 jours), Goldman et coll. souligne que le groupe ayant reçu du remdésivir pendant 5 jours ont eu un taux de mortalité de 40% comparativement à 17% pour le groupe ayant reçu l'antiviral pendant 10 jours.

Dans l'étude observationnelle comparant deux cohortes, Olender et coll. ont rapporté que le taux de mortalité a été de 7,6% dans la cohorte remdésivir alors qu'il a été de 12,5% dans la cohorte contrôle [Olender *et al.*, 2020]. À la suite de l'analyse statistique multivariée il est ressorti que l'usage de remdésivir a été associé à une réduction de la mortalité toute cause de 62% (RC ajusté 0,38, IC95% 0,22-0,68, p=0,001). L'analyse de sensibilité incluant l'hydroxychloroquine dans le score de propension a conduit à un effet sur mortalité en faveur du remdésivir similaire (RC ajusté 0,34, IC95% 0,19-0,62, p<0,001). Les auteurs soulignent aussi qu'une mortalité plus faible était associée à un plus jeune âge, le fait d'être caucasien par rapport afro-américain, un besoin moindre d'apport en oxygène ou d'une oxygénothérapie invasive, et l'absence d'antécédent de maladie cardiovasculaire ou d'une MPOC [Olender *et al.*, 2020].

Dans l'étude descriptive de Vasylyeva et coll. comparant deux cohortes, le taux de mortalité dans la cohorte remdésivir a été de 13 % (7/53) alors qu'il a été de 10,2 % (10/98) dans la cohorte contrôle [Vasylyeva *et al.*, 2020]. Au moment de l'analyse, six sujets étaient encore hospitalisés dans la cohorte contrôle.

Appréciation de la preuve scientifique sur l'effet du remdésivir chez les patients COVID-19 dont l'état requiert une hospitalisation

Amélioration clinique

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur trois ECRA et une étude observationnelle comparant deux cohortes, suggère que l'usage du remdésivir pourrait conduire à une amélioration clinique significative plus importante chez des patients (≥ 12 ans) atteints de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation et un apport en oxygène comparativement à ceux recevant le standard de soins.

L'appréciation clinique de l'amélioration clinique est basée sur une échelle ordinale en fonction du stade de la maladie et des besoins en oxygénothérapie. Les patients ayant des symptômes depuis moins de 10 jours et les patients associés à un stade sévère de la COVID-19, mais non sous ventilation mécanique invasive au moment de l'amorce du traitement seraient plus susceptibles de bénéficier du traitement au remdésivir en ce qui concerne l'amélioration clinique.

Niveau de preuve scientifique : modéré

Rétablissement

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur deux ECRA et une étude observationnelle comparant deux cohortes, suggère que l'usage du remdésivir permettrait un rétablissement plus rapide des patients (≥ 12 ans) atteints de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation et un apport en oxygène comparativement à ceux recevant le standard de soins.

Les patients hospitalisés nécessitant, une ventilation mécanique invasive au moment de l'amorce du traitement, seraient moins susceptibles de bénéficier du traitement au remdésivir en ce qui concerne le rétablissement.

Niveau de preuve scientifique : modéré

Besoin d'une ventilation mécanique invasive ou d'une ECMO

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur deux ECRA et une étude observationnelle comparant deux cohortes, suggère que l'usage du remdésivir pourrait, bien que la tendance soit modeste, réduire le taux de sujets atteints de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation d'avoir besoin de recourir à une ventilation mécanique ou une ECMO lors de l'épisode de soins comparativement à ceux recevant le standard de soins.

Niveau de preuve scientifique : faible

Mortalité

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur une étude observationnelle comparant deux cohortes ainsi qu'une sous-analyse des résultats d'un ECRA en fonction des besoins en oxygénothérapie, suggère que l'usage du remdésivir pourrait, bien que l'effet soit modeste, réduire la mortalité à 14 jours des patients (≥ 18 ans) atteints de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation et un apport en oxygène comparativement à ceux ayant reçu le standard de soins.

Les patients hospitalisés nécessitant, une ventilation mécanique invasive au moment de l'amorce du traitement, seraient moins susceptibles de bénéficier du traitement au remdésivir en ce qui concerne le risque de mortalité. Les patients sous ECMO ont été exclus de l'étude de cohorte alors que dans l'ECRA de Beigel et coll. aucun bénéfice sur la mortalité par le remdésivir n'a été démontré lorsque les sujets étaient sous ECMO ou une ventilation mécanique invasive ou les deux. Par ailleurs, puisque Olender et coll. ont combinés les résultats issus d'un traitement de 5 et 10 jours, il est impossible de déterminer si les effets sur la mortalité sont comparables entre les deux durées de traitement.

Niveau de preuve scientifique : faible

Durée de 5 jours versus 10 jours

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur un ECRA à devis ouvert, suggère qu'un traitement d'une durée de 5 jours apporterait des bénéfices similaires à 10 jours sur l'amélioration clinique et le rétablissement des patients (≥ 12 ans) atteints de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation.

Niveau de preuve scientifique : faible

2.1.4. Données cliniques sur l'innocuité

Peu d'informations sur le profil d'innocuité du remdésivir sont disponibles en raison du manque de recul clinique [FDA, 2020a; Gilead Sciences, 2020b; Drugbank, 2019]. Les études précliniques et de phase 1 semblent indiquer que le remdésivir pourrait cibler le foie et les reins; des essais chez des volontaires sains ont révélé, comme principal effet indésirable, une augmentation possible des transaminases [FDA, 2020a; Gilead Sciences, 2020b; University of Michigan, 2020]. L'usage du remdésivir n'est pas recommandé chez les patients (adultes et pédiatriques) ayant une filtration glomérulaire inférieure à 30 ml/min et ne doit pas être amorcé ou doit être arrêté chez des patients avec un niveau d'alanine aminotransférase (ALT) supérieure à 5 fois la limite supérieure normale (ULN). Selon Gilead Sciences, un suivi hépatique et rénal quotidien du patient traité au remdésivir devrait être effectué [Gilead Sciences, 2020b; UK Department of Health & Social Care, 2020b]. Des effets indésirables reliés à l'infusion du médicament sont également possibles (p. ex. : nausées, vomissements, frissons) [FDA, 2020a; Gilead Sciences, 2020b]. Aucune étude appropriée n'a été effectuée chez la femme enceinte, par conséquent, l'usage du remdésivir dans cette population devrait se faire uniquement si les bénéfices potentiels surpassent les risques [Gilead Sciences, 2020b; UK Department of Health & Social Care, 2020b]. De même, aucune information n'est disponible quant à la présence de remdésivir dans le lait maternel, bien que du remdésivir ou de ses métabolites aient été détectés chez de jeunes animaux allaités par une mère traitée au remdésivir [Gilead Sciences, 2020b]. Selon les documents consultés, l'allaitement est donc soit : non recommandé [UK Department of Health & Social Care, 2020b]; ou pourrait être poursuivi, si les bénéfices potentiels surpassent les risques [Gilead Sciences, 2020b]. Enfin, dans la monographie du remdésivir il est indiqué que la prise concomitante d'hydroxychloroquine augmenterait, de manière significative le taux d'apparitions d'effets indésirables de grade 3 ou 4 chez les sujets comparativement à la prise de remdésivir seul [Gilead Sciences, 2020e].

En date du 28 juillet, 10 études ont été retenues pour apprécier l'innocuité du remdésivir [Antinori *et al.*, 2020; Beigel *et al.*, 2020; Dubert *et al.*, 2020; Goldman *et al.*, 2020; Grein *et al.*, 2020; Humeniuk *et al.*, 2020; Leegwater *et al.*, 2020; Lescure *et al.*, 2020; Montastruc *et al.*, 2020; Wang *et al.*, 2020b]. Parmi ces publications, une étude de cas et quatre séries de cas ont été réalisées sans groupe comparateur alors que trois ECRA et une étude pharmacocinétique utilisent un groupe comparateur (placébo ou durée de traitement différente). Les données de l'étude de pharmacovigilance proviennent de la base de données VigiBase de l'OMS documentant les effets indésirables des médicaments dans 136 pays. L'innocuité était un paramètre d'intérêts secondaire pour la majorité des études, sauf pour celle de pharmacocinétique qui a été effectuée chez des sujets sains [Humeniuk *et al.*, 2020] et celle de pharmacovigilance où elle était un paramètre d'intérêt primaire [Montastruc *et al.*, 2020].

Dans les trois ECRA et dans l'étude pharmacocinétique (n = 1 813), bien qu'aucune analyse statistique n'a été effectuée par les auteurs, aucune différence majeure n'a été observée en ce qui concerne les effets indésirables, que ce soit entre les groupes traités et les groupes placébos ou entre les différentes durées de traitement (5 vs

10 jours) autant pour les effets indésirables totaux, sévères (grade 3 ou 4) ou majeurs, de même que pour les niveaux d'ALT et d'AST [Beigel *et al.*, 2020; Goldman *et al.*, 2020; Humeniuk *et al.*, 2020; Wang *et al.*, 2020b]. Dans ces quatre études, les effets indésirables ont mené à l'arrêt du traitement pour une proportion des sujets traités au remdésivir allant de 1 à 11,6 % sans différence majeure avec les sujets du groupe placebo. Parmi les effets indésirables majeurs ou de grade 3 ou 4 observés par les auteurs, sans distinguer ce qui est propre au médicament, les plus fréquents étaient l'apparition de troubles respiratoires (p. ex. : insuffisance, détresse, SDRA), d'insuffisance cardiaque ou cardio-respiratoire, d'hypotension ou de choc septique et d'une élévation des transaminases (ALT, AST).

Pour les études sans groupe comparateur (n = 99), les effets indésirables les plus fréquemment observés ont été l'apparition d'une élévation des transaminases (ALT ou AST), d'atteintes rénales, d'hypotension, ou d'éruptions maculopapuleuses [Antinori *et al.*, 2020; Dubert *et al.*, 2020; Grein *et al.*, 2020; Leegwater *et al.*, 2020; Lescure *et al.*, 2020]. Dans les quatre séries de cas, les effets indésirables ont mené à l'arrêt du traitement pour une proportion des sujets allant de 7,5 % à 80 % et majoritairement en raison d'une élévation de l'ALT ou de l'AST ou de l'apparition d'une atteinte rénale [Antinori *et al.*, 2020; Dubert *et al.*, 2020; Grein *et al.*, 2020; Lescure *et al.*, 2020].

L'équipe de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale en France qui a conduit l'étude de pharmacovigilance a répertorié les atteintes hépatiques documentées dans la base de données VigiBase. L'objectif était d'étudier si l'usage du remdésivir était associé à plus de signalements d'atteintes hépatiques que les autres traitements à visées thérapeutiques pour la COVID-19 (tocilizumab, hydroxychloroquine, lopinavir/ritonavir). Une analyse de la disproportionnalité des bases de données de notification spontanée des effets indésirables des médicaments a été utilisée pour identifier les signaux de notification disproportionnée. Parmi les cas COVID-19, les auteurs ont identifié 387 rapports avec remdésivir enregistrés dans VigiBase dont 130 (33%) contenaient des signalements pour des atteintes hépatiques (87 provenait des États-Unis et 43 de l'Europe)¹⁷. La durée du traitement avec le remdésivir variait entre 1 et 11 jours avec une durée moyenne de 3,8 jours. L'analyse a montré que les atteintes hépatiques enregistrées dans la base de données étaient pour la majorité graves (122/130; 94%) et qu'il y a eu 15 arrêts de traitement en raison de la gravité des atteintes survenues. Le délai moyen d'apparition des troubles hépatiques sous remdésivir était de 5,4 jours. L'augmentation des enzymes hépatiques a été l'effet indésirable le plus souvent rapporté (114/130; 88%). Dans 61% (79/130) des cas, elle touchait les transaminases hépatiques (aspartate transaminase (AST) et alanine transaminase (ALT)) et la bilirubine dans 3% des cas (4/130). Des cas d'hépatites et de dommages au foie ont aussi été signalés. Selon l'analyse effectuée par les auteurs, le remdésivir a été associé à près de deux fois plus de risque de déclaration d'atteintes

¹⁷ Pour le groupe comparateur 2 534 rapports ont été identifiés dont 524 contenaient des signalements pour des atteintes hépatiques.

hépatiques comparativement à l'hydroxychloroquine, le tocilizumab ou le lopinavir/ritonavir combinés (RC 1,94 ; IC95% 1,54-2,45). Lorsque comparée au tocilizumab seul, la tendance est demeurée sensiblement la même (RC 1,60 ; IC95% 1,13-2,27). Il y a plusieurs limites et biais associés à cette étude en raison notamment de la source de données utilisée, le biais de sélection, et le fait que les informations cliniques et les caractéristiques des cas étaient manquantes. Il est possible que des facteurs confondants aient pu influencer les résultats. Toutefois les données corroborent celles d'autres études et les précautions évoquées dans la monographie du médicament.

Appréciation de la preuve scientifique sur l'innocuité du remdésivir chez les patients COVID-19 dont l'état requiert une hospitalisation

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur dix études dont trois ECRA conduits dans le contexte de la COVID-19 chez des patients hospitalisés, semble indiquer que l'usage du remdésivir comparativement au standard de soins ou un placebo n'entraîne pas d'effets indésirables majeurs supplémentaires et que les effets indésirables les plus fréquents consistent en une augmentation des transaminases (ALT, AST) et en l'apparition d'atteintes rénales aiguës.

À noter, les effets indésirables étaient des paramètres de résultats secondaires dans les études retenues et aucune analyse statistique n'a été effectuée, à l'exception de l'étude de pharmacovigilance. Les données de cette étude, malgré les biais associés, soulèvent l'importance que le médicament soit administré sous surveillance hospitalière.

Niveau de preuve scientifique : faible

2.1.5. Études cliniques en cours enregistrées sur le site de ClinicalTrials.gov

En date du 24 juillet 2020, 19 études cliniques au Canada et à l'international sont en cours de réalisation tentant de démontrer les bénéfices cliniques et l'innocuité associés à l'usage du remdésivir dans le traitement de la COVID-19 à différents stades de la maladie; ils permettront de mieux apprécier les effets de ces molécules et d'augmenter le niveau de preuve scientifique. La liste des études cliniques enregistrées sur le site web de ClinicalTrials.gov est disponible sur le [site web de l'INESSS](#). Parmi les plus récentes études cliniques inscrites sur ClinicalTrials, l'étude de la combinaison du remdésivir soit avec du baricitinib (un inhibiteur des Janus kinases [JAK]) ou avec du tocilizumab (anti-IL-6) fait suite aux conclusions de l'étude de Beigel et coll. qui suggèrent que le remdésivir pourrait tirer profit d'une combinaison avec d'autres agents thérapeutiques, notamment des immunomodulateurs, pour améliorer l'évolution clinique et le pronostic des patients atteints de COVID-19 [Beigel *et al.*, 2020].

2.1.6. Positions d'autres organisations

En date du 29 juillet 2020, 23 documents provenant d'agences de santé publique, d'agences règlementaires, de sociétés savantes ou de panels d'expert ont publié des

positions ou des recommandations cliniques sur l'usage de médicaments à visée thérapeutique dans le contexte de la COVID-19 (annexe C, tableau C-1).

Indication

Au Canada, le remdésivir bénéficie en ce moment d'une autorisation de commercialisation avec conditions en attendant les résultats d'études permettant d'attester ses bienfaits cliniques. À ce titre, le remdésivir est indiqué pour le traitement de la COVID-19 chez les adultes et les adolescents (12 ans et plus qui pèsent au moins 40 kg) atteints d'une pneumonie nécessitant un recours à l'oxygénothérapie. Il est précisé dans la monographie que son usage est réservé aux établissements de soins de santé où les patients peuvent être suivis de près¹⁸. L'indication au Royaume-Uni [UK Department of Health & Social Care, 2020a] et celle octroyée par l'Union européenne [European Medicines Agency, 2020b] sont sensiblement la même qu'au Canada. Aux États-Unis, l'usage d'urgence du remdésivir est permis pour les enfants (> 28 jours) et les adultes hospitalisés à un stade sévère de la maladie ($PAO_2 \leq 94\%$, nécessitant une supplémentation en oxygène, une ventilation mécanique ou une oxygénation extracorporelle par membrane [ECMO]) [FDA, 2020a].

Recommandations cliniques

Depuis la dernière version de ce document, quatre organisations ont ajusté leur recommandation clinique sur le remdésivir [National COVID-19 Clinical evidence taskforce, 2020; NIH, 2020a; Santé Canada, 2020a; Van Ierssel *et al.*, 2020a]. Les modifications ont été apportées dans le tableau de l'Annexe C. En juillet, les États-Unis (National Institutes for Health (NIH)) et la Belgique ont émis des recommandations sur l'usage du remdésivir en dehors d'un protocole de recherche. Par ailleurs, un groupe d'experts canadiens a récemment publié des recommandations sur l'usage du remdésivir pour les adultes sévèrement atteints de la COVID-19 [Rochweg, 2020].

Considérant les réserves de remdésivir limitées, le NIH recommande d'utiliser le remdesivir en priorité chez les patients COVID-19 hospitalisés qui ont besoin d'un supplément d'oxygène, mais qui ne sont pas sous oxygène à haut débit, sous ventilation non invasive, sous ventilation mécanique invasive ou sous ECMO. Pour les patients COVID-19 qui ont recours à un apport en oxygène, mais non à haut débit, une ventilation non invasive, une ventilation mécanique invasive ou à l'ECMO, une durée de 5 jours est recommandée ou jusqu'à la sortie du patient selon ce qui survient en premier. Pour les patients COVID-19 sous remdésivir dont l'état progresse et passe à une oxygénation à haut débit, une ventilation non invasive, une ventilation mécanique invasive ou à l'ECMO, il est recommandé de compléter le traitement de 5 jours. Compte tenu de l'incertitude des bénéfices du remdésivir chez les patients COVID-19 requérant

¹⁸ <https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/documents/services/drugs-health-products/medeffect-canada/health-product-infowatch/july-2020/hpiw-ivps-fr.pdf> (site web consulté le 29 juillet 2020)

une oxygénation à haut débit, une ventilation non invasive, une ventilation mécanique invasive ou l'ECMO, le groupe d'experts du NIH ne s'est pas positionné en faveur ou en défaveur de l'amorce du remdésivir pour ces populations.

Le groupe d'experts belges recommande quant à lui un traitement au remdésivir d'au moins 5 jours et d'au plus 10 jours chez les patients COVID-19 hospitalisés qui ont soit une fréquence respiratoire de 30/min et plus chez les adultes ou 40/min et plus chez les enfants (moins de 5 ans); une saturation en oxygène inférieure ou égale à 93% de l'air ambiant; un rapport PaO₂/FiO₂ inférieur à 300 et une infiltration pulmonaire de plus de 50% du champ pulmonaire dans les 24-48 heures. Pour les patients COVID-19 au stade critique (SDRA, sepsis, défaillance de multiples organes), les experts belges recommandent de considérer le remdésivir pour 2 à 10 jours.

Enfin le groupe d'experts canadiens reconnaît certains bénéfices du remdésivir, mais soulignent qu'il y a encore beaucoup de zones d'incertitude (p.ex. le meilleur moment pour l'administration, la posologie et la durée optimale, les populations qui en bénéficieront le plus) et que la poursuite d'essais cliniques est essentielle pour mieux apprécier les bienfaits cliniques et le profil d'innocuité de cet antiviral. Néanmoins, les experts canadiens se sont prononcés en faveur d'un usage du remdésivir pour les patients atteints sévèrement de la COVID-19, lesquels ont une ou plus des caractéristiques suivantes : fréquence respiratoire supérieure à 30 respirations par minute, détresse respiratoire, ou une saturation en oxygène de moins de 94% de l'air ambiant [Rochweg, 2020]. Ce groupe d'experts a pris la décision de ne pas stratifier la population pour laquelle le remdésivir est recommandée en fonction des besoins en oxygénothérapie à l'amorce du traitement.

2.1.7. Perspective des cliniciens

Un sondage avait été envoyé le matin du 30 mars 2020 à 40 experts. À ce moment, la série de 53 cas de Grein et coll. n'avait pas été publiée; les seules données provenaient d'un rapport de cas et d'une série de 5 cas [Grein *et al.*, 2020; Holshue *et al.*, 2020; Lescure *et al.*, 2020]. Sur les 40, 34 ont répondu pour un taux de participation de 85%.

Une forte majorité des experts consultés étaient d'avis que l'usage remdésivir ne devrait pas être recommandé pour les cas légers à modérés ainsi que pour les cas sévères et critiques, à moins d'un enrôlement dans un protocole de recherche et ce, quelle que soit la population considérée. Pour certains, rien ne peut justifier l'administration de cette molécule en dehors d'un protocole de recherche en l'absence de donnée d'efficacité suffisamment robuste, y compris à un stade critique. En revanche, l'usage du remdésivir, selon une approche compassionnelle, est disponible et pourrait être une option, au cas par cas, pour les femmes enceintes et pour la population pédiatrique en raison de l'exclusion de ces populations des protocoles de recherche. Pour un usage au cas par cas chez la femme enceinte ou les enfants une consultation avec un expert en médecine foetale et maternelle et obstétrique ou un pédiatre infectiologue serait à considérer dans la prise de décision selon les parties prenantes consultées.

Pour les cas critiques qui ne seraient pas admissibles à un protocole de recherche, un usage au cas par cas du remdésivir, soutenu par un comité interdisciplinaire d'experts multicentrique, a été évoqué. Cependant, l'usage au cas par cas est peu probable considérant la récente restriction de l'accès pour usage compassionnel. Des experts ont évoqué que le recours à cet antiviral à un stade aussi tardif n'était peut-être pas optimal considérant les mécanismes biologiques reliés aux bénéfices cliniques escomptés de cette option thérapeutique. Compte tenu du peu d'options dont les cliniciens disposent dans la prise en charge d'une pneumonie virale sévère et qui reposent essentiellement sur des soins de support, certains experts se questionnent quant aux raisons qui justifieraient une conduite différente dans le contexte de la COVID-19. Selon eux, l'évaluation des cas critiques selon le jugement de l'équipe de soins est raisonnable dans le contexte. Certains cliniciens ont évoqué qu'il était illusoire d'envisager que tous les patients puissent être enrôlés dans des protocoles de recherche, particulièrement dans les circonstances de la pandémie actuelle.

Le 27 mai 2020, le groupe d'experts a été réuni et informé des nouvelles données scientifiques portant sur le remdésivir depuis le 15 avril 2020. À cette occasion, il leur a été demandé si les nouvelles données tirées des deux ECRA publiés au moment de la rencontre influençaient leur avis quant au besoin de prioriser l'inclusion des patients dans des protocoles de recherche pour recourir à cette molécule. À l'unanimité, les experts ont maintenu leur position du 30 mars 2020 en soulignant que les données d'efficacité sont encourageantes, mais que des enjeux de disponibilités pour ce médicament sont encore bien présents au Québec et ailleurs au Canada.

Le 17 juillet 2020, soit avant l'octroi de l'avis de conformité avec condition par Santé Canada, le groupe d'experts a été invité à prendre connaissance de la méthodologie et des derniers résultats publiés sur le site web du fabricant, qui ont depuis été publiés dans un journal révisé par les pairs [Olender *et al.*, 2020], puis a été questionné sur leur expérience avec ce médicament depuis le début de la pandémie. Parmi les répondants (25%), un seul a mentionné avoir eu une expérience avec ce médicament, mais seulement pour deux patients. Les répondants ont aussi convenu majoritairement que les données parues sur le site internet du fabricant ne pouvaient pas être considérées, pour le moment, dans l'évaluation du niveau de preuve scientifique associé aux bénéfices sur la mortalité, puisqu'elles sont parcellaires et n'ont pas été révisées par les pairs. Toutefois, ils ont convenu que les données sur l'évolution clinique et le pronostic étaient encourageantes. Ils étaient par ailleurs majoritairement favorables à un usage de cet antiviral pour les populations qui ont le mieux réagi dans les études publiées jusqu'ici advenant l'arrivée d'un avis de conformité par Santé Canada.

DISCUSSION

Aucune donnée scientifique dans la littérature permet d'évaluer l'effet du remdésivir utilisé en prophylaxie pré- ou post- exposition au SRAS-CoV-2 ou utilisé chez les sujets COVID-19 confirmés dont l'état n'exige pas une hospitalisation. Toutefois, en ce qui concerne les patients (≥ 12 ans) atteints de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation, l'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur trois ECRA, suggère que l'usage du remdésivir pourrait amener une amélioration clinique significative et réduire le temps avant un rétablissement. Les patients hospitalisés qui nécessitent une oxygénation à faible débit, ceux ayant des symptômes depuis moins de 10 jours ou les patients associés à un stade sévère de la COVID-19 seraient plus susceptibles de bénéficier du traitement au remdésivir. Quoique modeste, l'usage du remdésivir semble amener une différence statistiquement significative sur le taux de mortalité des patients (≥ 12 ans) atteints de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation, particulièrement pour les patients hospitalisés nécessitant une oxygénation à faible débit à l'amorce. Des résultats d'autres ECRA sont cependant requis pour confirmer ou infirmer cette tendance observée à partir d'une étude du fabricant comparant deux cohortes.

Les profils d'innocuité et d'interactions médicamenteuses du remdésivir sont peu connus actuellement en raison du manque de recul clinique, et ce autant chez l'adulte, la femme enceinte et les enfants. Les premières indications semblent pointer vers un effet possible sur les reins (déficience rénale, lésion) et le foie (élévation des enzymes hépatiques) [FDA, 2020a; Gilead Sciences, 2020b; Drugbank, 2019]. L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur 10 études dont trois ECRA conduites dans le contexte de la COVID-19 chez des patients hospitalisés, semble indiquer que l'usage du remdésivir comparativement à un placebo n'entraîne pas d'effets indésirables majeurs supplémentaires et que les effets indésirables les plus fréquents consistent en une augmentation des transaminases (ALT, AST) et en l'apparition d'atteintes rénales aiguës.

Le stade de la maladie auquel ce traitement devrait être donné demeure une question cruciale et certaines analyses de sous-groupes provenant des ECRA retenus semblent indiquer qu'un bénéfice accru pourrait être obtenu chez les patients atteints sévèrement de la COVID-19, avec des symptômes depuis moins de 10 jours et étant sous oxygénation non invasive. Toutefois, au Québec, l'usage du remdésivir, en dehors d'un protocole de recherche, se limite actuellement à un accès pour un usage compassionnel restreint puisque le médicament n'est toujours pas disponible au Canada, malgré l'octroi récent par Santé Canada d'un avis de conformité avec conditions. L'expérience québécoise avec ce médicament est donc très restreinte puisque peu de patients ont été enrôlés dans des protocoles de recherche ciblant ce médicament. Toutefois, cette voie demeure celle à prioriser puisque la pression internationale pour obtenir du remdésivir sera importante et que les études se poursuivent pour attester les bienfaits cliniques, un prérequis pour obtenir un avis de conformité sans condition des agences réglementaires telle que Santé Canada. Pour

les patients qui ne pourront entrer dans des protocoles de recherche, mais qui correspondent à la population qui bénéficierait le plus du médicament, la décision de recourir au remdésivir devra se prendre au cas par cas si les bénéfices escomptés surpassent les risques. Une vigilance devra s'exercer pour détecter toutes atteintes hépatiques ou rénales associées à la prise de cet antiviral. D'autres essais cliniques sont en cours de réalisation par le fabricant mais aussi des chercheurs à l'international. Ils permettront de mieux apprécier les effets du remdésivir dans l'évolution clinique de la COVID-19 et de déterminer les populations qui en bénéficieraient le plus tout en ciblant celles pour lesquelles il pourrait être délétère.

Le NIH, un groupe d'experts belges et un groupe d'experts canadiens ont récemment publié des recommandations d'usage du remdésivir pour des populations spécifiques. À la demande du Ministère de la santé et des services sociaux, l'INESSS procède actuellement à l'évaluation du remdésivir à des fins d'inscription aux Listes des médicaments. Advenant une recommandation favorable, un outil clinique pourrait être élaboré pour soutenir les cliniciens dans la décision de recourir ou non au remdésivir en dehors d'un protocole de recherche, lorsque ce dernier sera disponible, y compris des recommandations d'usage optimal (posologie, durée).

Cette réponse, réalisée dans le contexte d'urgence sanitaire, comporte certaines limites qui méritent d'être soulignées. D'abord, bien que les constats reposent sur un repérage exhaustif des données scientifiques publiées, la sélection et l'évaluation de la qualité méthodologique des études ne reposent pas sur une méthode systématique selon les normes habituelles à l'INESSS. Les constats sont basés sur des études primaires empreintes de biais et de limites méthodologiques (y compris des déséquilibres dans les caractéristiques des sujets, dans la puissance statistique et dans les soins standards reçus) affectant la confiance envers les résultats actuellement disponibles. Par ailleurs, les positions ne découlent pas d'un processus de consultation élaboré.

En demeurant à l'affût de nouvelles données scientifiques, cette réponse mise à jour permet d'informer les professionnels de la santé et de les soutenir dans leur prise de décision clinique dans le contexte de la pandémie actuelle.

INFORMATION SUR LES MISES À JOUR

5 août 2020 : 4^e mise à jour. Ajustement des questions d'évaluation. Ajout d'informations sur les caractéristiques du remdésivir (indication, contre-indication, précaution, interactions médicamenteuses, élimination). Ajout de résultats d'une étude pharmacocinétique et d'une étude de pharmacovigilance. Ajout de résultats de deux études observationnelles comparant des cohortes. Ces ajouts ont eu des répercussions sur les énoncés et les niveaux de preuve scientifique comparativement à la version antérieure. Mise à jour de la position du NIH, de Santé Canada, des taskforces de la Belgique et de l'Australie. Ajout des recommandations d'un groupe d'experts canadiens.

11 juin 2020 : 3^e mise à jour. Les critères de sélection ont été modifiés pour ne conserver, en ce qui concerne l'efficacité du traitement, que les études de cohortes

comparatives de plus de 30 sujets et les ECRA. Une synthèse narrative textuelle a remplacé la synthèse descriptive par étude. Ajouts de deux ECRA et de deux documents avec des positions sur l'usage de ce médicament provenant d'agences de santé publique, d'évaluation des technologies en santé (ETS), de sociétés savantes ou de panels d'expert. Mise à jour des quatre documents avec des positions et retrait d'une série de cas. Ajout de la section information sur les mises à jour et de l'annexe avec les noms des experts que l'INESSS a consultés.

13 mai 2020 : 2^e mise à jour. Les critères de sélection ont été modifiés pour ne conserver que les études de cohortes de plus de 20 sujets et les ECRA. Ajouts de sept études réalisées *in vitro*, un ECRA, de quatre séries de cas, d'un rapport de cas portant sur l'innocuité et quatre documents avec des positions sur l'usage de ce médicament provenant d'agences de santé publique, d'ETS, de sociétés savantes ou de panels d'expert. Retrait de deux rapports de cas et d'une série de cas.

17 avril 2020 : 1^{ère} mise à jour. Une recherche systématique de la littérature scientifique a été instaurée avec la collaboration d'un bibliothécaire. Une méthodologie similaire à une revue systématique rapide a été instaurée avec la validation de la sélection et l'extraction des caractéristiques et des résultats des études cliniques par un deuxième professionnel scientifique. Une appréciation de la preuve scientifique par paramètre d'intérêt a été réalisée, laquelle tient compte de la qualité méthodologique, la cohérence, l'impact clinique et la généralisabilité. Pour les données scientifiques, ajouts de deux rapports de cas et deux séries de cas portant sur des patients hospitalisés souffrant de la COVID-19 et ayant reçu du remdésivir par l'intermédiaire de dispositifs d'accès compassionnels. Ajout de quatre documents avec des positions sur l'usage de ce médicament provenant d'agences de santé publique, d'ETS, de sociétés savantes ou de panels d'expert. Les résultats d'un sondage auprès de 40 experts ont été ajoutés.

24 mars 2020 : Création de la réponse rapide spécifique sur le remdésivir. Aucune étude clinique identifiée à ce moment.

18 mars 2020 : réponse rapide sur le remdésivir. Aucune étude identifiée à ce moment.

RÉFÉRENCES

- AAP. Summaries of Infectious Diseases; Coronaviruses, Including SARS and MERS. Dans : Red Book 2018.
- Alhazzani W, Moller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Intensive Care Med 2020;
- Antinori S, Cossu MV, Ridolfo AL, Rech R, Bonazzetti C, Pagani G, et al. Compassionate remdesivir treatment of severe Covid-19 pneumonia in intensive care unit (ICU) and Non-ICU patients: Clinical outcome and differences in post-treatment hospitalisation status. Pharmacol Res 2020;158:104899.
- Australian and New Zealand Intensive Care Society. ANZICS COVID-19 Guidelines. Melbourne : ANZICS; 2020.
- Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Preliminary Report. N Engl J Med 2020;
- Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, Lavergne V, Baden L, Cheng VC, et al. IDSA (Infectious Diseases Society of America) Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2020;
- BMJ Best practice. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). London : BMJ; 2020.
- Bojkova D, McGreig JE, McLaughlin K-M, Masterson SG, Widera M, Kraehling V, et al. SARS-CoV-2 and SARS-CoV differ in their cell tropism and drug sensitivity profiles. bioRxiv 2020:2020.04.03.024257.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in Pregnancy and Lactation 8th Edition: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk. 2009.
- Brown AJ, Won JJ, Graham RL, Dinno KH, 3rd, Sims AC, Feng JY, et al. Broad spectrum antiviral remdesivir inhibits human endemic and zoonotic deltacoronaviruses with a highly divergent RNA dependent RNA polymerase. Antiviral Res 2019;169:104541.
- Center for Disease Control and Prevention. Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19). CDC; 2020. Disponible à : <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html> (consulté le 7 avril 2020).
- China National Health Commission. Chinese Clinical Guidance for COVID-19 Pneumonia Diagnosis and Treatment (7th edition). China : CNHC; 2020.
- Chiotos K, Hayes M, Kimberlin DW, Jones SB, James SH, Pinninti SG, et al. Multicenter initial guidance on use of antivirals for children with COVID-19/SARS-CoV-2. Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society 2020;

- Choy KT, Yin-Lam Wong A, Kaewpreedee P, Sia SF, Chen D, Yan Hui KP, et al. Remdesivir, lopinavir, emetine, and homoharringtonine inhibit SARS-CoV-2 replication in vitro. *Antiviral Res* 2020:104786.
- Correa TD, Matos GFJ, Bravim BA, Cordioli RL, Garrido A, Assuncao MSC, et al. Intensive support recommendations for critically-ill patients with suspected or confirmed COVID-19 infection. *Einstein (Sao Paulo)* 2020;18:eAE5793.
- Dirección General de Salud Pública. Manejo clínico del COVID-19: tratamiento médico. Gestión de medicamentos en situaciones especiales (MSE) de la AEMPS,; 2020.
- Drugbank. Remdesivir. 2019. Disponible à : <https://www.drugbank.ca/drugs/DB14761> (consulté le 15 avril 2020).
- Dubert M, Visseaux B, Isernia V, Bouadma L, Deconinck L, Patrier J, et al. Case reports study of the first five patients COVID-19 treated with remdesivir in France. *Int J Infect Dis* 2020;
- European Medicines Agency. Summary on compassionate use Remdesivir Gilead. EMA; 2020a. Disponible à : https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/summary-compassionate-use-remdesivir-gilead_en.pdf (consulté le 9 juillet).
- European Medicines Agency. First COVID-19 treatment recommended for EU authorisation. Amsterdam, Pays-Bas : European Union agencies network; 2020b. Disponible à : <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-covid-19-treatment-recommended-eu-authorisation> (consulté le 7 juillet).
- Fantini J, Scala CD, Chahinian H, Yahi N. Structural and molecular modeling studies reveal a new mechanism of action of chloroquine and hydroxychloroquine against SARS-CoV-2 infection. *International journal of antimicrobial agents* 2020:105960.
- FDA. Fact Sheet For Health Care Providers Emergency Use Authorization (Eua) Of Remdesivir (Gs-5734™). États-Unis : U.S. Food and Drug Administration; 2020a.
- FDA. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Warns of Newly Discovered Potential Drug Interaction That May Reduce Effectiveness of a COVID-19 Treatment Authorized for Emergency Use. U.S. Food and Drug Administration; 2020b. Disponible à : <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-warns-newly-discovered-potential-drug-interaction-may-reduce> (consulté le 08 juillet).
- FDA. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Issues Emergency Use Authorization for Potential COVID-19 Treatment. 2020c.
- Fehr AR et Perlman S. Coronaviruses: An Overview of Their Replication and Pathogenesis. *Methods Mol Biol* 2015;1282:1-23.
- Ferreira E, Martin B, Morin C. Grossesse et allaitement Guide thérapeutique 2e édition. 2013.

- Flisiak R, Horban A, Jaroszewicz J, Kozielowicz D, Pawlowska M, Parczewski M, et al. Management of SARS-CoV-2 infection: recommendations of the Polish Association of Epidemiologists and Infectiologists as of March 31, 2020. *Pol Arch Intern Med* 2020;130(4):352-7.
- Fu Y, Cheng Y, Wu Y. Understanding SARS-CoV-2-Mediated Inflammatory Responses: From Mechanisms to Potential Therapeutic Tools. *Virology* 2020;
- Gilead Sciences I. Gilead Sciences Statement on Access to Remdesivir Outside of Clinical Trials. Foster City, CA : 2020a. Disponible à : <https://www.gilead.com/news-and-press/company-statements/gilead-sciences-statement-on-access-to-remdesivir-outside-of-clinical-trials> (consulté le 8 avril 2020).
- Gilead Sciences I. Fact sheet for health care providers emergency use authorization (EUA) of remdesivir (GS-5734™). Gilead Sciences; 2020b. Disponible à : <https://www.fda.gov/media/137566/> (consulté le 08 juillet).
- Gilead Sciences I. Criteria to submit a compassionate use request for remdesivir. Gilead; 2020c. Disponible à : <https://rdvcu.gilead.com/> (consulté le 18 mars 2020).
- Gilead Sciences I. Gilead Presents Additional Data on Investigational Antiviral Remdesivir for the Treatment of COVID-19. Foster City, CA 2020 :d. Disponible à : <https://www.gilead.com/news-and-press/press-room/press-releases/2020/7/gilead-presents-additional-data-on-investigational-antiviral-remdesivir-for-the-treatment-of-covid-19> (consulté le 10 Juillet).
- Gilead Sciences I. VEKLURY^{MD} (remdesivir)-Monographie de produit-Avis de conformité avec conditions. 2020e.
- Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, Marks KM, Bruno R, Montejano R, et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020;
- Gordon CJ, Tchesnokov EP, Woolner E, Perry JK, Feng JY, Porter DP, Gotte M. Remdesivir is a direct-acting antiviral that inhibits RNA-dependent RNA polymerase from severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 with high potency. *The Journal of biological chemistry* 2020;
- Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020;382(24):2327-36.
- Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif aux recommandations thérapeutiques dans la prise en charge du COVID-19 (complémentaire à l'avis du 5 mars 2020). Direction générale de la santé (DGS); 2020(23 mars 2020).
- Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H, et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *N Engl J Med* 2020;382(10):929-36.

- Humeniuk R, Mathias A, Cao H, Osinusi A, Shen G, Chng E, et al. Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Remdesivir, an Antiviral for Treatment of COVID-19, in Healthy Subjects. *Clin Transl Sci* 2020;
- Jin YH, Cai L, Cheng ZS, Cheng H, Deng T, Fan YP, et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Mil Med Res* 2020;7(1):4.
- Kiyoshi Takenaka. Japan approves Gilead Sciences' remdesivir as COVID-19 drug. Reuters, May 7 2020. Disponible à : <https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-japan-remdesivir/japan-approves-gilead-sciences-remdesivir-as-covid-19-drug-idUSKBN22J1UZ>.
- Kluge S, Janssens U, Welte T, Weber-Carstens S, Marx G, Karagiannidis C. German recommendations for critically ill patients with COVID19. *Medizinische Klinik, Intensivmedizin und Notfallmedizin* 2020;
- Leegwater E, Strik A, Wilms EB, Bosma LBE, Burger DM, Ottens TH, van Nieuwkoop C. Drug-induced liver injury in a COVID-19 patient: potential interaction of remdesivir with P-glycoprotein inhibitors. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2020;
- Lescure FX, Bouadma L, Nguyen D, Parisey M, Wicky PH, Behillil S, et al. Clinical and virological data of the first cases of COVID-19 in Europe: a case series. *The Lancet Infectious diseases* 2020;20(6):697-706.
- Letko M, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat Microbiol* 2020;5(4):562-9.
- Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature* 2003;426(6965):450-4.
- Liu A. Gilead halts emergency access to COVID-19 contender remdesivir amid 'overwhelming demand'. FiercePharma. Framingham, MA : Questex; 2020. Disponible à : https://www.fiercepharma.com/pharma/gilead-halts-emergency-access-to-covid-19-contender-remdesivir-amid-overwhelming-demand?utm_source=internal&utm_medium=rss (consulté le 8 avril 2020).
- Liu J, Li S, Liu J, Liang B, Wang X, Wang H, et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *medRxiv* 2020a;(February 22, 2020.)
- Liu S, Lien CZ, Selvaraj P, Wang TT. Evaluation of 19 antiviral drugs against SARS-CoV-2 Infection. *bioRxiv* 2020b:2020.04.29.067983.
- Lucas PJ, Baird J, Arai L, Law C, Roberts HM. Worked examples of alternative methods for the synthesis of qualitative and quantitative research in systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2007;7:4.

- Montastruc F, Thuriot S, Durrieu G. Hepatic disorders with the use of remdesivir for coronavirus 2019 (COVID-19). *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2020;
- National COVID-19 Clinical evidence taskforce. Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19. National Health and Medical Research Council (NHMRC); 2020. Disponible à : <https://app.magicapp.org/#/guideline/L4Q5An/section/L0OPkj> (consulté le 3 juin).
- National Institute for the Infectious Diseases (Italy). Recommendations for COVID-19 clinical management. Rome : NIID, IRCCS; 2020.
- NICE. Coronavirus (COVID-19). Rapid guidelines. Royaume-Uni : National Institute for Health and Care Excellence; 2020. Disponible à : <https://www.nice.org.uk/covid-19> (consulté le 30 avril).
- NIH. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines - 21 avril 2020. États-Unis : NIH; 2020a. Disponible à : <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/> (consulté le 17 juin).
- NIH. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines - 21 avril 2020. États-Unis : NIH; 2020b. Disponible à : <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/> (consulté le 29 juillet 2020).
- Olender SA, Perez KK, Go AS, Balani B, Price-Haywood EG, Shah NS, et al. Remdesivir for Severe COVID-19 versus a Cohort Receiving Standard of Care. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2020;
- Pizzorno A, Padey B, Julien T, Trouillet-Assant S, Traversier A, Errazuriz-Cerda E, et al. Characterization and treatment of SARS-CoV-2 in nasal and bronchial human airway epithelia. *bioRxiv* 2020:2020.03.31.017889.
- Pruijssers AJ, George AS, Schäfer A, Leist SR, Gralinski LE, Dinnon KH, et al. Remdesivir potently inhibits SARS-CoV-2 in human lung cells and chimeric SARS-CoV expressing the SARS-CoV-2 RNA polymerase in mice. *bioRxiv* 2020:2020.04.27.064279.
- Rochweg BA, A.;Zeng,L.;Leo, Y.S.;Appiah, A.A.;Agoritsas, T.;Bartszko, J.;Brignardello-Petersen, R.;Ergan, B.;Ge, L.;Geduld, H.;Gershengorn, H.B.;Manai, H.;Huang, M.;Lamontagne, F.;Kanda, S.;Kawano-Douraado, L.;Kurian, L.;Kwizara, A.;Murthy, S.;Qadir, N.;Siemieniuk, R.; Silvestre, M.A.; Vandvik, P.O.;Ye, Z.;Zeraatkar, D.;Guyatt, G. . Remdesivir for severe covid-19: a clinical practice guideline. *British Medical Journal* 2020;370
- Santé Canada. Prise en charge clinique des patients atteints d'une forme modérée ou grave de la COVID 19 – Lignes directrices provisoires. Gouvernement du Canada; 2020a. Disponible à : <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/maladies/2019-nouveau-coronavirus/professionnels-sante/prise-charge-clinique-covid19.html#a9> (consulté le 16 avril 2020).

- Santé Canada. Accès spécial au remdesivir. Canada : Santé Canada; 2020b. Disponible à : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/acces-special/medicaments/remdesivir.html> (consulté le 18 mars 2020).
- Santé Canada. Remdesivir authorized with conditions for the treatment of patients in Canada with severe COVID-19 symptoms. 2020c.
- Shang Y, Pan C, Yang X, Zhong M, Shang X, Wu Z, et al. Management of critically ill patients with COVID-19 in ICU: statement from front-line intensive care experts in Wuhan, China. *Ann Intensive Care* 2020;10(1):73.
- Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, Menachery VD, Gralinski LE, Case JB, et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Sci Transl Med* 2017;9(396)
- Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, Schafer A, Won J, Brown AJ, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun* 2020;11(1):222.
- Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali. Handbook for the care of people with disease-COVI 19. SIMIT; 2020.
- Song JC, Wang G, Zhang W, Zhang Y, Li WQ, Zhou Z. Chinese expert consensus on diagnosis and treatment of coagulation dysfunction in COVID-19. *Military Medical Research* 2020;7(1):19.
- Tan L, Wang Q, Zhang D, Ding J, Huang Q, Tang Y-Q, et al. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Cold Spring Harbor Laboratory*; 2020.
- Thompson BT, Chambers RC, Liu KD. Acute Respiratory Distress Syndrome. *Engl J Med* 2017;377:562–72.
- UK Department of Health & Social Care. Early Access to Medicines Scientific Opinion- Public Assessment Report UK : Gov.uk; 2020a. Disponible à : https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/897613/PAR_EAMS_11972_0001_AND_11972_0002_PAR.pdf (consulté le 09 juillet).
- UK Department of Health & Social Care. Treatment protocol for healthcare professionals_EAMS 11972/0002 Remdesivir. UK : Gov.uk; 2020b. Disponible à : <https://www.gov.uk/government/publications/early-access-to-medicines-scheme-eams-scientific-opinion-remdesivir-in-the-treatment-of-patients-hospitalised-with-suspected-or-laboratory-confirmed/treatment-protocol-for-healthcare-professionals> (consulté le 09 juillet).
- University of Michigan. Inpatient Guidance For Treatment Of Covid-19 In Adults And Children. Michigan : Michigan Medicine 2020. Disponible à : http://www.med.umich.edu/asp/pdf/adult_guidelines/COVID-19-treatment.pdf (consulté le 30 mars 2020).

- Van Ierssel S, Dauby N, Bottieau E, Huits R. Interim Clinical Guidance For Adults With Suspected Or Confirmed Covid-19 In Belgium. Belgique : 2020a. Disponible à : https://epidemiology.wiv-isp.be/ID/Documents/Covid19/COVID-19_InterimGuidelines_Treatment_ENG.pdf (consulté le 17 juin 2020).
- Van Ierssel S, Dauby N, Bottieau E, Huits R. Interim Clinical Guidance For Adults With Suspected Or Confirmed Covid-19 In Belgium. Belgique : 2020b. Disponible à : https://epidemiology.wiv-isp.be/ID/Documents/Covid19/COVID-19_InterimGuidelines_Treatment_ENG.pdf (consulté le 2 avril 2020).
- Vasylyeva O, Chen T, Hanna J. Remdesivir for COVID-19: match-population analysis with compassionate use of Remdesivir for severe COVID-19. medRxiv 2020:2020.07.22.20160002.
- Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell research 2020a;30(3):269-71.
- Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet 2020b;395(10236):1569-78.
- Warren TK, Jordan R, Lo MK, Ray AS, Mackman RL, Soloveva V, et al. Therapeutic efficacy of the small molecule GS-5734 against Ebola virus in rhesus monkeys. Nature 2016;531(7594):381-5.
- WHO. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected - Interim guidance. 2020a.
- WHO. Clinical management of COVID-19. 2020b. Disponible à : <https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-covid-19>.
- Yang K. What Do We Know About Remdesivir Drug Interactions? Clin Transl Sci 2020;
- Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. Lancet Respir Med 2020;
- Yin W, Mao C, Luan X, Shen D-D, Shen Q, Su H, et al. Structural Basis for the Inhibition of the RNA-Dependent RNA Polymerase from SARS-CoV-2 by Remdesivir. bioRxiv 2020:2020.04.08.032763.
- Zheng Y, Huang Z, Ying G, Zhang X, Ye W, Hu Z, et al. Study of the lymphocyte change between COVID-19 and non-COVID-19 pneumonia cases suggesting other factors besides uncontrolled inflammation contributed to multi-organ injury. medRxiv 2020;(March 27, 2020.)
- Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. Front Med 2020;

ANNEXE A

Stratégie de repérage d'information scientifique

Bases de données bibliographiques

PubMed	
Date du repérage : 28 juillet 2020	
Limites : 2000- ; français, anglais	
#1	COVID-19[Supplementary Concept] OR Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2[Supplementary Concept]
#2	((coronavirus*[tiab] OR corona virus*[tiab] OR pneumonia[tiab] OR cov[tiab] OR ncov[tiab]) AND wuhan[tiab]) OR ((coronavirus*[tiab] OR corona virus*[tiab]) AND 2019[tiab]) OR 2019 ncov[tiab] OR 2019-ncov[tiab] OR 2019ncov[tiab] OR china coronavirus[tiab] OR china corona virus[tiab] OR covid 19[tiab] OR covid-19[tiab] OR covid19[tiab] OR ncov 2019[tiab] OR new corona virus*[tiab] OR new coronavirus*[tiab] OR novel corona virus*[tiab] OR novel coronavirus*[tiab] OR sars corona virus 2[tiab] OR sars coronavirus 2[tiab] OR sars cov 2[tiab] OR sars-cov-2[tiab] OR sars2[tiab] OR (severe acute respiratory[tiab] AND syndrome[tiab] AND (coronavirus 2[tiab] OR corona virus 2[tiab] OR cov2[tiab])) OR syndrome cov 2[tiab] OR (wuhan*[tiab] AND (coronavirus*[tiab] OR corona virus*[tiab] OR virus*[tiab]))
#3	#1 OR #2
#4	Coronavirus Infections[majr] OR Severe Acute Respiratory Syndrome[majr]
#5	coronavirus*[ti] OR corona virus*[ti] OR cov[ti] OR covs[ti] OR sars-cov[ti] OR sars[ti] OR sars1[ti] OR severe acute respiratory syndrome[ti]
#6	viral pneumonia*[tiab] OR viral pulmonary infection*[tiab]
#7	#4 OR #5 OR #6
#8	Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus[majr]
#9	mers[ti] OR ((middle east[ti] OR middle eastern[ti]) AND respiratory syndrome[ti])
#10	#8 OR #9
#11	#3 OR #7 OR #10
#12	Drug Therapy[sh]
#13	dosage*[tiab] OR dose*[tiab] OR dosing[tiab] OR drug[tiab] OR drugs[tiab] OR inhibit*[tiab] OR medication*[tiab] OR molécul*[tiab] OR overdos*[tiab] OR pharmaceutic*[tiab] OR pharmacolog*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR therap*[tiab] OR therapeutic*[tiab]
#14	Analgesics[majr] OR Anti-Bacterial Agents[majr] OR Anti-Infective Agents[majr] OR Immunoglobulins[majr]
#15	analgesic*[tiab] OR anti-bacterial*[tiab] OR anti-bod*[tiab] OR anti-infecti*[tiab] OR anti-malarial*[tiab] OR anti-microbial*[tiab] OR anti-retroviral*[tiab] OR anti-viral*[tiab] OR antibacterial*[tiab] OR antibiotic*[tiab] OR antibod*[tiab] OR antiinfecti*[tiab] OR antimalarial*[tiab] OR antimicrobial*[tiab] OR antiretroviral[tiab] OR arv[tiab] OR corticosteroid*[tiab] OR gamma globulin*[tiab] OR ig[tiab] OR igg[tiab] OR immune globulin*[tiab] OR immunoglobulin*[tiab] OR immunomodulator*[tiab] OR immunosuppress*[tiab] OR inhibitor*[tiab] OR ivig[tiab] OR ivigg[tiab] OR non-steroid*[tiab] OR nonsteroid*[tiab] OR nsaid*[tiab] OR plasma[tiab] OR plasmas[tiab] OR scig[tiab] OR scigg[tiab] OR sera[tiab] OR serum*[tiab] OR steroid*[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR vte[tiab]

#16	ace[tiab] OR ace2[tiab] OR acetaminophen[tiab] OR actemra[tiab] OR amantadin*[tiab] OR ampligen[tiab] OR anakinra[tiab] OR angiotensin*[tiab] OR apap[tiab] OR aralen[tiab] OR arbidol[tiab] OR arbs[tiab] OR asc-09[tiab] OR asc09[tiab] OR ascorb*[tiab] OR atlizumab[tiab] OR avastin*[tiab] OR avigan[tiab] OR azithromycin*[tiab] OR azvudin*[tiab] OR baloxavir[tiab] OR bevacizumab[tiab] OR brilacidin*[tiab] OR brodalumab[tiab] OR bromhexin*[tiab] OR camostat[tiab] OR camrelizumab[tiab] OR canakinumab[tiab] OR carrimycin*[tiab] OR chloroquin*[tiab] OR cobicistat[tiab] OR colchicin*[tiab] OR cosentyx[tiab] OR darunavir[tiab] OR dehydroascorb*[tiab] OR dexamethasone[tiab] OR dextenza[tiab] OR eculizumab[tiab] OR emapalumab[tiab] OR emtricitabin*[tiab] OR enbrel[tiab] OR enoxaparin*[tiab] OR etanercept[tiab] OR favilavir[tiab] OR favipiravir[tiab] OR fingolimod[tiab] OR flumadin*[tiab] OR foy-305[tiab] OR foy305[tiab] OR gamifant[tiab] OR gilenya[tiab] OR gimsilumab[tiab] OR gocovri[tiab] OR guselkumab[tiab] OR heparin*[tiab] OR humax[tiab] OR hydrochloride[tiab] OR hydroxychloroquine[tiab] OR ibavyr[tiab] OR ibuprofen[tiab] OR ifenprodil[tiab] OR ilaris[tiab] OR ilumetri[tiab] OR ilumya[tiab] OR infliximab[tiab] OR interferon*[tiab] OR ixekizumab[tiab] OR jakafi[tiab] OR jakavi[tiab] OR kaletra[tiab] OR kevezara[tiab] OR kineret[tiab] OR lopinavir[tiab] OR marboxil[tiab] OR meplazumab[tiab] OR mesilate[tiab] OR mesylate[tiab] OR nafamostat[tiab] OR nitazoxanide[tiab] OR nitric oxide[tiab] OR nitrogen monoxide[tiab] OR nitrogen oxide[tiab] OR norvir[tiab] OR oseltamivir[tiab] OR pirfenidone[tiab] OR plaquenil[tiab] OR prezista[tiab] OR quercetin*[tiab] OR remdesivir[tiab] OR remicade[tiab] OR ribavirin*[tiab] OR rimantadin*[tiab] OR rintatolimod[tiab] OR risankizumab[tiab] OR ritonavir[tiab] OR ruxolitinib[tiab] OR sarilumab[tiab] OR secukinumab[tiab] OR sildenafil[tiab] OR sofosbuvir[tiab] OR soliris[tiab] OR solvaldi[tiab] OR stelara[tiab] OR symmetrel[tiab] OR taltz[tiab] OR tamflu[tiab] OR targocid[tiab] OR teicoplanin*[tiab] OR tenofovir[tiab] OR thalidomide[tiab] OR thalomid[tiab] OR thymosin*[tiab] OR ticocin*[tiab] OR tildrakizumab[tiab] OR tocilizumab[tiab] OR tremfya[tiab] OR tribavirin*[tiab] OR truvada[tiab] OR tybost[tiab] OR umifenovir[tiab] OR ustekinumab[tiab] OR vitamin C[tiab] OR xofluza[tiab]
#17	Coronavirus Infections/Drug Therapy[majr] OR Viral Pneumonia/Drug Therapy[majr]
#18	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17
#19	#11 AND #18

Embase (Ovid)	
Date du repérage : 28 juillet 2020	
Limites : 2000- ; français, anglais	
1	((coronavirus* OR corona virus* OR pneumonia OR cov OR ncov) AND wuhan) OR ((coronavirus* OR corona virus*) AND 2019) OR 2019 ncov OR 2019-ncov OR 2019ncov OR china coronavirus OR china corona virus OR covid 19 OR covid-19 OR covid19 OR ncov 2019 OR new corona virus* OR new coronavirus* OR novel corona virus* OR novel coronavirus* OR sars corona virus 2 OR sars coronavirus 2 OR sars cov 2 OR sars-cov-2 OR sars2 OR (severe acute respiratory AND syndrome AND (coronavirus 2 OR corona virus 2 OR cov2)) OR syndrome cov 2 OR (wuhan* AND (coronavirus* OR corona virus* OR virus*)).ti,ab
2	(coronavirus* OR corona virus* OR cov OR covs OR sars-cov OR sars OR sars1 OR severe acute respiratory syndrome).ti
3	(mers OR ((middle east OR middle eastern) AND respiratory syndrome)).ti
4	(viral pneumonia* OR viral pulmonary infection*).ti,ab
5	1 OR 2 OR 3 OR 4
6	(dosage* OR dose* OR dosing OR drug OR drugs OR inhibit* OR medication* OR molecu* OR overdos* OR pharmaceutic* OR pharmacolog* OR pharmacotherap* OR therap* OR therapeutic*).ti,ab

7	(analgesic* OR anti-bacterial* OR anti-bod* OR anti-infecti* OR anti-malarial* OR anti-microbial* OR anti-retroviral* OR anti-viral* OR antibacterial* OR antibiotic* OR antibod* OR antiinfecti* OR antimalarial* OR antimicrobial* OR antiretroviral OR arv OR corticosteroid* OR gamma globulin* OR ig OR igg OR immune globulin* OR immunoglobulin* OR immunomodulator* OR immunosuppress* OR inhibitor* OR ivig OR ivigg OR non-steroid* OR nonsteroid* OR nsaid* OR plasma OR plasmas OR scig OR scigg OR sera OR serum* OR steroid* OR therapeutic* OR vte).ti,ab
8	(ace OR ace2 OR acetaminophen OR actemra OR amantadin* OR ampligen OR anakinra OR angiotensin* OR apap OR aralen OR arbidol OR arbs OR asc 09 OR asc09 OR ascorb* OR atlizumab OR avastin* OR avigan OR azithromycin* OR azvudin* OR baloxavir OR bevacizumab OR brillacidin* OR brodalumab OR bromhexin* OR camostat OR camrelizumab OR canakinumab OR carrimycin* OR chloroquin* OR cobicistat OR colchicin* OR cosentyx OR darunavir OR dehydroascorb* OR dexamethasone OR dextenza OR eculizumab OR emapalumab OR emtricitabin* OR enbrel OR enoxaparin* OR etanercept OR favilavir OR favipiravir OR fingolimod OR flumadin* OR foy 305 OR foy305 OR gamifant OR gilenya OR gimsilumab OR gocovri OR guselkumab OR heparin* OR humax OR hydrochloride OR hydroxychloroquine OR ibavyr OR ibuprofen OR ifenprodil OR ilaris OR ilumetri OR ilumya OR infliximab OR interferon* OR ixekizumab OR jakafi OR jakavi OR kaletra OR kezzara OR kineret OR lopinavir OR marboxil OR meplazumab OR mesilate OR mesylate OR nafamostat OR nitazoxanide OR nitric oxide OR nitrogen monoxide OR nitrogen oxide OR norvir OR osetamivir OR pirfenidone OR plaquenil OR prezista OR quercetin* OR remdesivir OR remicade OR ribavirin* OR rimantadin* OR rintatolimod OR risankizumab OR ritonavir OR ruxolitinib OR sarilumab OR secukinumab OR sildenafil OR sofosbuvir OR soliris OR solvaldi OR stelara OR symmetrel OR taltz OR tamiflu OR targocid OR teicoplanin* OR tenofovir OR thalidomide OR thalomid OR thymosin* OR ticocin* OR tildrakizumab OR tocilizumab OR tremfya OR tribavirin* OR truvada OR tybost OR umifenovir OR ustekinumab OR vitamin C OR xofluza).ti,ab
9	6 OR 7 OR 8
10	5 AND 9

EBM Reviews (Ovid): Cochrane Database of Systematic Reviews; Health Technology Assessment; NHS Economic Evaluation Database

Date du repérage : 28 juillet 2020

Limites : 2000- ; français, anglais

1	((((coronavirus* OR corona virus* OR pneumonia OR cov OR ncov) AND wuhan) OR ((coronavirus* OR corona virus*) AND 2019) OR 2019 ncov OR 2019-ncov OR 2019ncov OR china coronavirus OR china corona virus OR covid 19 OR covid-19 OR covid19 OR ncov 2019 OR new corona virus* OR new coronavirus* OR novel corona virus* OR novel coronavirus* OR sars corona virus 2 OR sars coronavirus 2 OR sars cov 2 OR sars-cov-2 OR sars2 OR (severe acute respiratory AND syndrome AND (coronavirus 2 OR corona virus 2 OR cov2)) OR syndrome cov 2 OR (wuhan* AND (coronavirus* OR corona virus* OR virus*))).ti,ab
2	(coronavirus* OR corona virus* OR cov OR covs OR sars-cov OR sars OR sars1 OR severe acute respiratory syndrome).ti,ab
3	(mers OR ((middle east OR middle eastern) AND respiratory syndrome)).ti,ab
4	(viral pneumonia* OR viral pulmonary infection*).ti,ab
5	1 OR 2 OR 3 OR 4
6	(dosage* OR dose* OR dosing OR drug OR drugs OR inhibit* OR medication* OR molecu* OR overdos* OR pharmaceutic* OR pharmacolog* OR pharmacotherap* OR therap* OR therapeutic*).ti,ab
7	(analgesic* OR anti-bacterial* OR anti-bod* OR anti-infecti* OR anti-malarial* OR anti-microbial* OR anti-retroviral* OR anti-viral* OR antibacterial* OR antibiotic* OR antibod* OR antiinfecti* OR antimalarial* OR

	antimicrobial* OR antiretroviral OR arv OR corticosteroid* OR gamma globulin* OR ig OR igg OR immune globulin* OR immunoglobulin* OR immunomodulator* OR immunosuppress* OR inhibitor* OR ivig OR ivigg OR non-steroid* OR nonsteroid* OR nsaid* OR plasma OR plasmas OR scig OR scigg OR sera OR serum* OR steroid* OR therapeutic* OR vte).ti,ab
8	(ace OR ace2 OR acetaminophen OR actemra OR amantadin* OR ampligen OR anakinra OR angiotensin* OR apap OR aralen OR arbidol OR arbs OR asc 09 OR asc09 OR ascorb* OR atlizumab OR avastin* OR avigan OR azithromycin* OR azvudin* OR baloxavir OR bevacizumab OR brilacidin* OR brodalumab OR bromhexin* OR camostat OR camrelizumab OR canakinumab OR carrimycin* OR chloroquin* OR cobicistat OR colchicin* OR cosentyx OR darunavir OR dehydroascorb* OR dexamethasone OR dextenza OR eculizumab OR emapalumab OR emtricitabin* OR enbrel OR enoxaparin* OR etanercept OR favilavir OR favipiravir OR fingolimod OR flumadin* OR foy 305 OR foy305 OR gamifant OR gilenya OR gimsilumab OR gocovri OR guselkumab OR heparin* OR humax OR hydrochloride OR hydroxychloroquine OR ibavyr OR ibuprofen OR ifenprodil OR ilaris OR ilumetri OR ilumya OR infliximab OR interferon* OR ixekizumab OR jakafi OR jakavi OR kaletra OR kezzara OR kineret OR lopinavir OR marboxil OR meplazumab OR mesilate OR mesylate OR nafamostat OR nitazoxanide OR nitric oxide OR nitrogen monoxide OR nitrogen oxide OR norvir OR oseltamivir OR pirfenidone OR plaquenil OR prezista OR quercetin* OR remdesivir OR remicade OR ribavirin* OR rimantadin* OR rintatolimod OR risankizumab OR ritonavir OR ruxolitinib OR sarilumab OR secukinumab OR sildenafil OR sofosbuvir OR soliris OR solvaldi OR stelara OR symmetrel OR taltz OR tamiflu OR targocid OR teicoplanin* OR tenofovir OR thalidomide OR thalomid OR thymosin* OR ticocin* OR tildrakizumab OR tocilizumab OR tremfya OR tribavirin* OR truvada OR tybost OR umifenovir OR ustekinumab OR vitamin C OR xofluza).ti,ab
9	6 OR 7 OR 8
10	5 AND 9

ANNEXE B

Caractéristiques et résultats des études primaires, et appréciation de la preuve scientifique

Tableau B-1 Caractéristiques des études primaires incluses sur le remdésivir pour l'efficacité

Auteurs (Mois, année) Référence		Wang et coll. (Avril, 2020) [Wang <i>et al.</i> , 2020b]	Beigel et coll. (Mai, 2020) [Beigel <i>et al.</i> , 2020]	Goldman et coll. (Mai 2020) [Goldman <i>et al.</i> , 2020]	Olender et coll. (Juillet 2020) [Olender <i>et al.</i> , 2020]	Vasylyeva et coll. (Juillet 2020) [Vasylyeva <i>et al.</i> , 2020]
Journal, plateforme		Lancet	The New England Journal of Medicine	The New England Journal of Medicine	Clinical Infectious disease	Plateforme medRxiv
Pays		Chine	États-Unis, Danemark, Royaume-Uni, Grèce, Allemagne, République de Corée, Mexique, Espagne, Japon, Singapour	États-Unis, Italie, Espagne, Allemagne, Hong Kong, Singapour, République de Corée et Taiwan	Cohorte Remdésivir : États-Unis, Espagne, Allemagne, Hong Kong, Singapour, République de Corée et Taiwan Cohorte contrôle : États-Unis, Royaume-Uni, Belgique, Singapour, Corée du Sud	États-Unis
Période de recrutement/ révision dossiers médicaux		6 février au 12 mars 2020	21 février au 19 avril 2020	6 au 26 mars 2020	9 mars au 10 avril 2020 Cohorte contrôle : 6 février au 10 avril 2020	Entre le 22 mars et le 30 avril 2020
Devis, design Nbre d'établissement # de l'étude (NCT, CHCTR, EuDRA CT)		ECRA, double insu 10 établissements NCT04257656	ECRA, double insu 73 établissements NCT04280705	ECRA, devis ouvert 55 établissements NCT04292899	Étude observationnelle comparant deux cohortes Remdésivir NCT04292899 Contrôle EUPAS34303/GS-US-540-5807	Étude observationnelle comparant deux cohortes Cohorte usage compassionnelle de remdésivir de Grein et coll. Cohorte contrôle sans remdésivir du Rochester regional health de New-York
N	Total	236 (initialement 237 mais 1 a retiré son consentement groupe contrôle)	1 063	402	1 130 (après ajustement)	151 (selon le tableau des résultats mais dans le texte on y lie 149)
	Groupe intervention	158	541	202	312 (après ajustement)	53
	Groupe comparateur	78 (initialement 79)	522	200	818 (après ajustement)	98
Caractéristiques population incluse	Stade de la COVID-19	- ≥ 18 ans - Infection au SRAS-CoV-2 confirmée - Hospitalisé - Pneumonie confirmée - COVID-19 sévère	- ≥ 18 ans - Infection au SRAS-CoV-2 confirmée - Hospitalisé avec des symptômes de COVID-19	- ≥ 12 ans - Infection au SRAS-CoV-2 confirmée - Hospitalisé - Preuve d'infiltration à la radiographie	- ≥ 18 ans - Infection au SRAS-CoV-2 confirmée - Hospitalisé - Preuve d'infiltration à la radiographie - Saturation en oxygène ≤ 94% OU sous oxygénation	-Infection au SRAS-CoV-2 confirmée -Hospitalisé -une saturation en oxygène de 94 % ou moins alors que le patient respirait l'air

		<ul style="list-style-type: none"> - Saturation en oxygène ≤ 94% - PaO2/FIO2 ratio ≤ 300 mmHg - Apparition des symptômes depuis 12 jours ou moins 	<ul style="list-style-type: none"> - Toute durée de maladie avec au moins : <ul style="list-style-type: none"> o Infiltration à la radiographie OU o Saturation en oxygène ≤ 94% OU o Besoin d'oxygénation OU o Ventilation mécanique (ou ECMO) 	<ul style="list-style-type: none"> - Saturation en oxygène ≤ 94% OU sous oxygénation 		<ul style="list-style-type: none"> ambiant ou avait besoin d'un soutien en oxygène ; -clairance de la créatinine (CrCl) > 30 ml par minute à l'admission ; -aspartate aminotransférase (AST) et alanine aminotransférase (ALT) inférieures à cinq fois la limite supérieure de la plage normale lors de l'admission.
	Âge	Médiane (EIQ) 65 ans (56-71)	Moyenne ± ET 58,9 ± 15,0 ans	Médiane (EIQ) Groupe Remdésivir (5 jours) : 61 (50-69) Groupe Remdésivir (10 jours) : 62 (50-71)	n.d.	64 pour les 2 cohortes
	Homme	59,3 %	64,3 %	Groupe Remdésivir (5 jours) : 60,0 % Groupe Remdésivir (10 jours) : 67,5 %	59%	Cohorte usage compassionnelle remdésivir 40 (75%) Cohorte sans remdésivir 62 (63,2%)
	Comorbidités	70,7 %	Total : 79,0 % Hypertension : 49,6 % Obésité : 37,0 % Diabète type 2 : 29,7 %	Groupe Remdésivir (5 jours) : Diabète : 23,5 % Hyperlipidémie : 20,0 % Hypertension : 50,0% Asthme : 13,5 % Groupe Remdésivir (10 jours) : Diabète : 21,8 % Hyperlipidémie : 24,9 % Hypertension : 49,7% Asthme : 11,2 %	Diabète type 2:307/1130 27,2% Maladie cardiovasculaire:252/1130 22,3% Hypertension:948/1130 83,9% Obésité: n.d. Condition respiratoire:223/1130 19,7%	n.d.
	Critères d'exclusion de l'essai	<ul style="list-style-type: none"> - Grossesse ou en allaitement - Cirrhose hépatique; - ALT et AST supérieur à 5x la limite supérieure normale - Insuffisance rénale (filtration glomérulaire < 30 mL/min) - Recevoir une thérapie de 	<ul style="list-style-type: none"> - Grossesse ou en allaitement - ALT et AST supérieur à 5x la limite supérieure normale - Insuffisance rénale (filtration glomérulaire < 30 ml/min, besoin d'hémodialyse) - Anticipation d'une libération 	<ul style="list-style-type: none"> - Grossesse ou en allaitement - Patients sous ventilation mécanique ou ECMO - Patient avec défaillance multiviscérale - ALT et AST supérieur à 5x la limite supérieure normale 	<ul style="list-style-type: none"> - Prise d'autres médicaments à visée thérapeutique pour la COVID-19 - Intubés lors de l'étape de triage. - être sous ECMO veino-artérielle au jour 1; - d'avoir des résultats d'alanines transférases (ALT) ou d'aspartate transférase (AST) supérieurs à 5 fois la 	n.d.

	remplacement rénal continue, une hémodialyse ou une dialyse péritonéale - La possibilité d'être transféré dans un autre hôpital dans les prochaines 72h. - L'enrôlement dans une étude sur la COVID-19 dans les 30 jours précédents.	de l'hôpital ou d'un transfert dans les prochaines 72 h - Allergie au produit à l'étude	- Filtration glomérulaire < 50 ml/min - Utilisation d'autre médicament pour traiter la COVID-19 dans les dernières 24 h. - Allergie au produit à l'étude	limite supérieure de la normale; - avoir une clairance à la créatinine inférieure ou égale à 50 ml/min au jour 1; - être enceinte ou allaiter. - Les critères d'exclusion ont été rétrospectivement appliqués à la cohorte contrôle.	
Intervention	Remdésivir, 200 mg IV, jour 1 puis 100 mg/jour du jour 2 à 10.	Remdésivir, 200 mg IV, jour 1 puis 100 mg/jour du jour 2 à 10.	Remdésivir, 200 mg IV, jour 1 puis 100 mg/jour du jour 2 à 5.	Remdésivir, 200 mg IV, jour 1 puis 100 mg/jour du jour 2 à 5 Ou Remdésivir, 200 mg IV, jour 1 puis 100 mg/jour du jour 2 à 10.	Remdésivir, 200 mg IV, jour 1 puis 100 mg/jour du jour 2 à 10.
Comparateur	Placébo IV pour 10 jours.	Placébo correspondant	Remdésivir, 200 mg IV, jour 1 puis 100 mg/jour du jour 2 à 10.	Standard de soins sans remdésivir	Standard de soins (non défini)
Paramètres d'intérêts	- Amélioration clinique - Détérioration clinique - Mortalité - ARN viral - Effets indésirables	- Temps avant un rétablissement - Variation dans la sévérité de la COVID-19 (échelle ordinale) - Mortalité - Effets indésirables	- Amélioration clinique - Effets indésirables - Temps avant une amélioration clinique - Temps avant un rétablissement - Mortalité	- Rétablissement à 14 jours (primaire) - Mortalité à 14 jours (secondaire)	- Besoin en ventilation mécanique invasive - Mortalité
Limites et biais	- Puissance statistique inadéquate (58 %) et absence de résultat avec des différences significatives. Aucune conclusion possible sur les résultats. - Hétérogénéité au niveau des caractéristiques de la population (fréquence respiratoire, échelle de 6 points, hypertension, diabète, maladies coronariennes)	- Altération au protocole établie en cours d'étude : ▪ certains patients n'ont pas reçu de placebo (rupture de stock) ▪ changement du paramètre primaire analysé - Étude incomplète : ▪ certains patients encore en traitement (durée de suivi différente) ▪ certains paramètres non mesurés (amélioration clinique de 1 ou	- Devis ouvert - Absence de placebo - Faible adhésion dans le groupe de 10 jours (biais d'attrition) - Différence significative dans le stade de la maladie entre les groupes - Altération au protocole établie en cours d'étude ▪ changement des critères d'inclusion et d'exclusion ▪ changement du paramètre primaire analysé	Cohorte remdésivir -Devis ouvert -Faible adhésion dans -la durée d'administration du remdésivir ne semble pas avoir été pris en considération dans les analyses malgré deux bras dans l'essai NCT04292899 (5 et 10 jours) -Exclusion des patients au stade critique (ventilation mécanique et ECMO) -Incohérence entre le protocole sur le site de ClinicalTrials pour les critères d'exclusion de l'ECMO veineux et ce qui est écrit dans l'article Financé par Gilead Sciences qui a participé à la rédaction	Limites et biais associés au devis Différences entre les caractéristiques de sujets dans les deux cohortes, notamment le besoin de ventilation mécanique invasive à l'entrée (64% des sujets cohorte remdésivir comparativement 20,4% cohorte contrôle)

	<ul style="list-style-type: none"> - Plus de patients dans le groupe contrôle avaient des symptômes depuis moins de dix jours au moment du traitement - Absence de donnée sur le rétablissement de l'infection virale ou sur l'apparition possible d'une résistance au remdésivir 	<ul style="list-style-type: none"> 2 sur l'échelle, détérioration) - Majorité de patients atteints sévèrement (> 88 %) 	<ul style="list-style-type: none"> - Exclusion des patients au stade critique (ventilation mécanique et ECMO) - Financé par Gilead Sciences qui a participé à la rédaction - Pas d'analyse de la charge virale 	<ul style="list-style-type: none"> Les deux cohortes n'ont pas été faites en même temps et dans les mêmes conditions. - 	
--	---	---	---	---	--

ALT : Alanine aminotransférase ; AST : Aspartate aminotransférase ; ECMO : oxygénation extracorporelle par membrane ; ECRA : Essai comparatif à répartition aléatoire ; EIQ : Écart interquartile ; IV : Intraveineuse ; n.d. : non disponible ; s.o.: Sans objet;

Tableau B-2 Résultats des études primaires incluses

Auteur Année (Pays)	Type d'étude	Début de l'étude et fin de l'enrôlement	Nombre total de participants (N)	Population (adulte, enfant, condition particulière, sévérité)	Intervention	Comparateur	Paramètres d'intérêts	Résultats rapportés					Conclusions des auteurs	
								Résultats intervention	Résultats comparateur	p	RR, RC, RA, RRI, RT (IC 95%)	Direction de l'effet (Φ ↑ ↓)		
Wang et coll. 2020 (Chine)	ECRA, double insu	6 février au 12 mars 2020	Population Randomisée (Per protocol (PP)) n = 237 Groupe Remdesivir n = 158 Groupe contrôle n = 79 Population ITT n = 236 Groupe Remdesivir n = 158 Groupe contrôle n = 78 Population analysé pour l'innocuité n = 233 Groupe Remdesivir n = 155 Groupe contrôle n = 78	- ≥ 18 ans - Infection au SARS-CoV-2 confirmée - Hospitalisé - Pneumonie confirmée - COVID-19 sévère - Saturation en oxygène ≤ 94% - PaO2/FIO2 ratio < 300 mmHg - Apparition des symptômes depuis 12 jours ou moins	Remdesivir, 200 mg IV, jour 1 puis 100 mg/jour du jour 2 à 10.	Placébo IV pour 10 jours.	Temps (jours) avant une amélioration clinique de 2 échelons (ou sortie de l'hôpital) sur l'échelle de statut à 6 échelons – Médiane (EIQ)							Our trial found that intravenous remdesivir did not significantly improve the time to clinical improvement, mortality, or time to clearance of virus in patients with serious COVID-19 compared with placebo.
							Population ITT	21,0 (13,0-28,0)	23,0 (15,0-28,0)	p = 0,24	RRI = 1,23 (0,87 à 1,75)	↓ en faveur NSS		
							Population PP	21,0 (13,0-28,0)	23,0 (15,0-28,0)	n.d.	RRI = 1,27 (0,89 à 1,80)	↓ en faveur NSS		
							Population ITT avec un traitement précoce (apparition de symptôme depuis ≤ 10 jours)	18,0 (12,0-28,0)	23,0 (15,0-28,0)	n.d.	RRI = 1,52 (0,95 à 2,43)	↓ en faveur NSS		
							Population ITT avec un traitement tardif (apparition de symptôme depuis > 10 jours)	23,0 (n.d.)	24,0 (n.d.)	n.d.	RRI = 1,07 (0,63 à 1,83)	Φ		
							Temps (jours) avant une amélioration clinique de 1 échelon sur l'échelle de statut à 6 échelons – Médiane (EIQ)							
							Population ITT	n.d.	n.d.	n.d.	RRI = 1,34 (0,96 à 1,86)	↓ en faveur NSS		
							Temps (jours) avant une détérioration clinique de 1 échelon sur l'échelle de statut à 6 échelons – Médiane (EIQ)							
							Population ITT	n.d.	n.d.	n.d.	RRI = 0,95 (0,55 à 1,64)	Φ		
							Amélioration clinique après 28 jours – n/tot, (%)							
Population ITT	103/158 (65,2 %)	45/78 (57,7 %)	n.d.	Diff : 7,5 % (-5,7 à 20,7)	↑ en faveur NSS									
Besoin d'une ventilation mécanique invasive ou ECMO à 14 jours – n/tot (%)														
Population ITT	4/153 (3 %)	7/78 (9 %)	n.d.	n.d.	Tendance modeste en faveur									
Mortalité (28 jours) – n/tot, (%)														
Population ITT	22/158 (13,9 %)	10/78 (12,8 %)	n.d.	Diff : 1,1 % (-8,1 à 10,3)	Φ									
Population ITT avec un traitement précoce (apparition de symptôme depuis ≤ 10 jours)	8/71 (11,3 %)	7/47 (14,9 %)	n.d.	Diff : -3,6 % (-16,2 à 8,9)	↓ en faveur NSS									
Population ITT avec un traitement tardif (apparition de symptôme depuis > 10 jours)	12/84 (14,3 %)	3/31 (9,7 %)	n.d.	Diff : 4,6 % (-8,2 à 17,4)	↑ défaveur NSS									

Auteur Année (Pays)	Type d'étude	Début de l'étude et fin de l'enrôlement	Nombre total de participants (N)	Population (adulte, enfant, condition particulière, sévérité)	Intervention	Comparateur	Paramètres d'intérêts	Résultats rapportés					Conclusions des auteurs	
								Résultats intervention	Résultats comparateur	p	RR, RC, RA, RRI, RT (IC 95%)	Direction de l'effet (Φ ↑ ↓)		
							Effets indésirables (EI) – n/tot, (%)							
							EI total	102/155 (65,8 %)	50/78 (64,1 %)	n.d.	n.d.	Φ		
							EI sévère (grade 3 ou 4)	13/155 (8,4 %)	11/78 (14,1 %)	n.d.	n.d.	↓ en faveur NSS		
							EI majeurs	28/155 (18,1 %)	20/78 (25,6 %)	n.d.	n.d.	↓ en faveur NSS		
							EI majeurs (grade 3 ou 4)	9/155 (5,8 %)	10/78 (12,8 %)	n.d.	n.d.	↓ en faveur NSS		
							EI ayant causé l'arrêt du traitement	18/155 (11,6 %)	4/78 (5,1 %)	n.d.	n.d.	↑ défaveur NSS		
Beigel et coll. 2020 (10 pays)	ECRA, double insu	21 février au 19 avril 2020	Population Randomisée n = 1 063 Groupe Remdesivir n = 541 Groupe contrôle n = 522 Population ITT n = 1 059 Groupe Remdesivir n = 538 Groupe contrôle n = 521 Patients ayant complété 29 jours de traitement n = 731 Groupe Remdesivir n = 391 Groupe contrôle n = 340	- ≥ 18 ans - Infection au SRAS-CoV-2 confirmée - Hospitalisé avec des symptômes de COVID-19 - Toute durée de maladie avec au moins : o Infiltration à la radiographie OU o Saturation en oxygène ≤ 94% OU o Besoin d'oxygénation OU o Ventilation mécanique (ou ECMO)	Remdesivir, 200 mg IV, jour 1 puis 100 mg/jour du jour 2 à 10.	Placébo correspondant	Temps (jours) avant le rétablissement (atteinte des échelons 1 à 3) – Médiane(IC à 95 %) Patients rétablis – n/tot (%) Total (échelon initial : 4 à 7) Selon l'échelon initial : • 4 • 5 • 6 • 7 Selon l'état initial : • Léger ou modéré (n = 119) • Sévère (n = 940) Apparition des symptômes depuis • ≤ 10 jours (n = 664) • > 10 jours (n = 380) Amélioration (moyenne) après 15 ± 2 jours (échelle ordinale) – Population totale (n = 844) Selon l'état initial : • Léger ou modéré (n = 96) • Sévère (n = 748) Besoin de ventilation mécanique invasive ou ECMO à 15 jours- n/tot (%) Mortalité (14 jours) – n/tot (%) Total (échelon initial : 4 à 7) Selon l'échelon initial : • 4 • 5	11 (9 à 12)	15 (13 à 19)	n.d.	n.d.	↓ en faveur	These preliminary findings support the use of remdesivir for patients who are hospitalized with Covid-19 and require supplemental oxygen therapy. Our findings highlight the need to identify Covid-19 cases and start antiviral treatment before the pulmonary disease progresses to require mechanical ventilation. However, given high mortality despite the use of remdesivir, it is clear that treatment with an antiviral drug alone is not likely to be sufficient.	
							Total (échelon initial : 4 à 7)	334/538 (62,1 %)	273/521 (52,4 %)	p < 0,001	RT = 1,32 (1,12 à 1,55)	↑ en faveur		
							• 4	61/67 (91,0 %)	47/60 (78,3 %)	n.d.	RT = 1,38 (0,94 à 2,03)	↑ en faveur NSS		
							• 5	177/222 (79,7 %)	128/199 (64,3 %)	n.d.	RT = 1,47 (1,17 à 1,84)	↑ en faveur		
							• 6	47/98 (48,0 %)	43/99 (43,4 %)	n.d.	RT = 1,20 (0,79 à 1,81)	Φ		
							• 7	45/125 (36,0 %)	51/147 (34,7 %)	n.d.	RT = 0,95 (0,64 à 1,42)	Φ		
							• Léger ou modéré (n = 119)	52/62 (83,9 %)	46/57 (80,7 %)	n.d.	RT = 1,09 (0,73 à 1,62)	Φ		
							• Sévère (n = 940)	282/476 (59,2 %)	227/464 (48,9 %)	n.d.	RT = 1,37 (1,15 à 1,63)	↑ en faveur		
							• ≤ 10 jours (n = 664)	n.d.	n.d.	n.d.	RT = 1,28 (1,05 à 1,57)	↑ en faveur		
							• > 10 jours (n = 380)	n.d.	n.d.	n.d.	RT = 1,38 (1,05 à 1,81)	↑ en faveur		
							n.d.	n.d.	n.d.	p = 0,001	RC = 1,50 (1,18 à 1,91)	↑ en faveur		
							• Léger ou modéré (n = 96)	n.d.	n.d.	n.d.	RC = 1,13 (0,53 à 2,41)	Φ		
							• Sévère (n = 748)	n.d.	n.d.	n.d.	RC = 1,54 (1,19 à 1,99)	↑ en faveur		
							60/434 (13,8 %)	72/410 (17,6 %)	n.d.	n.d.	n.d.	Tendance modeste en faveur		
							Total (échelon initial : 4 à 7)	32/538 (5,9 %)	54/521 (10,4 %)	n.d.	RRI = 0,70 (0,47 à 1,04)	↓ en faveur NSS		
							• 4	1/67 (1,5 %)	1/60 (1,7 %)	n.d.	RRI = 0,46 (0,04 à 5,08)	Φ		
							• 5	4/222 (1,8 %)	19/199 (9,5 %)	n.d.	RRI = 0,22 (0,08 à 0,58)	↓ en faveur		

Auteur Année (Pays)	Type d'étude	Début de l'étude et fin de l'enrôlement	Nombre total de participants (N)	Population (adulte, enfant, condition particulière, sévérité)	Intervention	Comparateur	Paramètres d'intérêts	Résultats rapportés					Conclusions des auteurs
								Résultats intervention	Résultats comparateur	p	RR, RC, RA, RRI, RT (IC 95%)	Direction de l'effet (Φ ↑ ↓)	
							<ul style="list-style-type: none"> 6 7 Selon l'état initial : <ul style="list-style-type: none"> Léger ou modéré (n = 119) Sévère (n = 940) Mortalité estimé pour 14 jours avec une analyse de Kaplan Meier – % (IC à 95 %)	13/98 (13,3 %)	13/99 (13,1 %)	n.d.	RRI = 1,12 (0,53 à 2,38)	Φ	
							13/125 (10,4 %)	19/147 (12,9 %)	n.d.	RRI = 1,06 (0,59 à 1,92)	Φ		
							1/62 (1,6 %)	1/57 (1,8 %)	n.d.	RRI = 0,48 (0,04 à 5,27)	Φ		
							31/476 (6,5 %)	53/464 (11,4 %)	n.d.	RRI = 0,71 (0,48 à 1,05)	↓ en faveur NSS		
							7,1 (5,0 à 9,9)	11,9 (9,2 à 15,4)	n.d.	s.o.	↓ en faveur NSS		
							Effets indésirables – n/tot, (%)						
							El sévère (grade 3 et 4)	156/541 (28,8 %)	172/522 (33,0 %)	n.d.	n.d.	Φ	
							El majeurs	114/541(21,1 %)	141/522 (27,0 %)	n.d.	n.d.	Φ	
							El ayant causé l'arrêt du traitement	36/541 (6,7 %)	36/522 (6,9 %)	n.d.	n.d.	Φ	
Goldman et coll. 2020 (8 pays)	ECRA, devis ouvert	6 au 26 mars 2020	Population Randomisée n = 402 Groupe Remdésivir (5 jours) n = 202 Groupe Remdésivir (10 jours) n= 200 Population analysée (efficacité et innocuité) n = 397 Groupe Remdésivir (5 jours) n = 200 Groupe Remdésivir (10 jours) n= 197	<ul style="list-style-type: none"> ≥ 12 ans Infection au SRAS-CoV-2 confirmée Hospitalisé Preuve d'infiltration à la radiographie Saturation en oxygène ≤ 94% OU sous oxygénation 	Remdésivir, 200 mg IV, jour 1 puis 100 mg/jour du jour 2 à 5.	Remdésivir, 200 mg IV, jour 1 puis 100 mg/jour du jour 2 à 10.	Temps (jours) avant une amélioration clinique d'au moins 2 échelons (échelle ordinale) – Médiane (EIQ) Population analysée	10 (n.d.)	11 (n.d.)	n.d.	RRI = 0,79 (0,61 à 1,01)	Φ	
							Amélioration clinique d'au moins 2 échelons (échelle ordinale) après 14 jours – n/tot, (%)						
							Population analysée	129/200 (64,5 %)	107/197 (54,3 %)	p* = 0,14	Diff* = -6,5 % (-15,7 à 2,8) RC* = 0,75 (0,51 à 1,12)	↑ en faveur NSS	
							Temps (jours) avant le rétablissement (atteinte des échelons 6 ou 7) – Médiane (EIQ)						
							Population analysée	10 (6-18)	11 (7 – n.e.)	n.d.	RRI = 0,81 (0,64 à 1,04)	Φ	
							Patients rétablis au jour 14 – n/tot (%)						
							Population analysée	129/200 (64,5 %)	106/197 (53,8 %)	n.d.	Diff* = -6,3 % (-15,4 à 2,8)	↑ en faveur NSS	
							Mortalité (28 jours) – %						
							Population analysée	8 %	11 %	n.d.	n.d.	↓ en faveur NSS	
							Effets indésirables – n/tot, (%)						
							El total	141/200 (70,5 %)	145/197 (73,6 %)	n.d.	Diff* = 0,8 (-8,1 à 9,6)	Φ	
							El sévère (grade 3 et 4)	61/200 (30,5 %)	84/197 (42,6 %)	n.d.	Diff* = 8,6 (-0,5 à 17,6)	↓ en faveur NSS	
							El majeurs	42/200 (21,0 %)	68/197 (34,5 %)	n.d.	Diff = 10,8 (2,4 à 19,2)	↓ en faveur	
							El ayant causé l'arrêt du traitement	9/200 (4,5 %)	20/197 (10,2 %)	n.d.	Diff* = 4,8 (-0,5 à 10,1)	↓ en faveur NSS	

Auteur Année (Pays)	Type d'étude	Début de l'étude et fin de l'enrôlement	Nombre total de participants (N)	Population (adulte, enfant, condition particulière, sévérité)	Intervention	Comparateur	Paramètres d'intérêts	Résultats rapportés					Conclusions des auteurs
								Résultats intervention	Résultats comparateur	p	RR, RC, RA, RRI, RT (IC 95%)	Direction de l'effet (Φ ↑ ↓)	
Olender et coll. 2020 (États-Unis)	Étude observationnelle comparant deux deux cohortes	6 mars au 10 avril 2020	Population totale n = 1130 (après ajustement) Cohorte remdésivir (SIMPLE-severe trial; Goldman et coll.) n = 312 Cohorte soins standard N = 818	Cohorte remdésivir: - ≥ 18 ans - Infection au SRAS-CoV-2 confirmée - Hospitalisé - Preuve d'infiltration à la radiographie - Saturation en oxygène ≤ 94% OU sous oxygénation Cohorte soins standards : Caractéristiques de base et stade de la maladie similaires à la cohorte remdésivir. Les sujets ont reçu un traitement standard selon la pratique locale au cours de la même période.	Remdésivir, 200 mg IV, jour 1 puis 100 mg/jour peu importe la durée	Standards de soins selon la pratique locale	Amélioration clinique de 2 points sur l'échelle ordinale de 7 points (14 jours) – %	71,9	58,8	n.d.	RC ajusté 1,64, IC95% 1,10- 2,43, p=0.01	↑ en faveur	In this comparative analysis, by day 14, remdesivir was associated with significantly greater recovery and 62% reduced odds of death versus standard-of-care treatment in patients with severe COVID-19.
							Amélioration clinique de 1 point sur l'échelle ordinale de 7 points (14 jours) – %	76,2	60,2	n.d.	RC ajusté 2,04, IC95% 1,37- 3,05, p<0,001	↑ en faveur	
							Rétablissement	n.d.	n.d.	n.d.	RC ajusté 2,03, IC 95% 1,34- 3,08, p<0,001	↑ en faveur	
							Mortalité (14 jours) – %	7,6	12,5	p = 0,001	RC ajusté = 0,38 (0,22 à 0,68)	↓ en faveur	
Gilead Sciences, (Press release) 2020	Ré-analyse de l'étude de Goldman et coll.	6 au 26 mars 2020	Population analysée (efficacité et innocuité) n = 397	- ≥ 12 ans - Infection au SRAS-CoV-2 confirmée - Hospitalisé - Preuve d'infiltration à la radiographie Saturation en oxygène ≤ 94% OU sous oxygénation	Remdésivir seul	Remdésivir et prise concomitante d'hydroxychloroquine	Amélioration clinique (14 jours) – %	69	57	P = 0,002	RRI ajusté = 0,61 (0,45 à 0,83)	↑ en faveur	n.d.

Auteur Année (Pays)	Type d'étude	Début de l'étude et fin de l'enrôlement	Nombre total de participants (N)	Population (adulte, enfant, condition particulière, sévérité)	Intervention	Comparateur	Paramètres d'intérêts	Résultats rapportés					Conclusions des auteurs
								Résultats intervention	Résultats comparateur	p	RR, RC, RA, RRI, RT (IC 95%)	Direction de l'effet (Φ ↑ ↓)	
Vasylyeva et coll. Plateforme medRxiv 2020	Étude observationnelle comparant 2 cohortes	Entre le 22 mars et le 30 avril 2020	Population totale : N=151 Cohorte avec remdesivir : N=53 Cohorte sans remdesivir : N=98	-Infection au SRAS-CoV-2 confirmée -Hospitalisé -une saturation en oxygène de 94 % ou moins alors que le patient respirait l'air ambiant ou avait besoin d'un soutien en oxygène ; -clairance de la créatinine (CrCl) > 30 ml par minute à l'admission ; -aspartate aminotransférase (AST) et alanine aminotransférase (ALT) inférieures à cinq fois la limite supérieure de la plage normale lors de l'admission.	Remdesivir, 200 mg IV, jour 1 puis 100 mg/jour du jour 2 à 10.	Standard de soins (non défini)	Besoin en ventilation mécanique invasive	34 (64%)	20 (20,4%)	n.d.	n.d.	Tendance en faveur	In our population, 10 (10.2%) patients died. It is unknown if there is a statistical difference between groups as we have no detailed data from the group who received Remdesivir. We observed that in our population, much fewer people required invasive ventilation (20.4% vs. 64%). Furthermore, patients who presented with CrCl < 30 per min had significantly higher mortality as compared with patients who met criteria to receive Remdesivir (36.3% vs. 10.2%). Benefits of Remdesivir for patients required invasive ventilation and have CrCl < 30 per min require further investigation.
							Mortalité	7 (13%)	10 (10,2%)	n.d.	n.d.	Tendance en faveur	

EI : Effets indésirables; EIQ : Écart interquartile; IC : Intervalle de confiance; ITT : Intention de traiter; IV : Intraveineuse; n.d. : Non disponible; n.e. : Non estimable; NSS : Non statistiquement significatif; PP : Per protocol; RC : Rapport de cote; RRI : Rapport des risques instantanés; RT : Rapport de taux; SI : Soins intensifs; s.o. : Sans objet;

*valeur ajustée en fonction de la distribution de l'état clinique entre les deux groupes (test de Wilcoxon)

Tableau B-3 Appréciation de la preuve scientifique

Population	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve	
REMDÉSIVIR – AMÉLIORATION CLINIQUE						
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur trois ECRA et une étude observationnelle comparant deux cohortes, suggère que l'usage du remdésivir pourrait conduire à une amélioration clinique significative plus importante chez des patients (≥ 12 ans) atteints de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation et un apport en oxygène comparativement à ceux recevant le standard de soins.						
Patients (≥ 12 ans) atteints de COVID-19 hospitalisés	Quantité d'études : 4	Modérée	Modérée	Modéré	Élevée (contexte clinique, outil d'évaluation, population majoritairement de Chine et d'Amérique du Nord)	
	Devis : ECRA et étude comparant deux cohortes N total = 2 830					
	Biais/limites : Faible (population hétérogène (2 ECRA), modification du protocole (2 ECRA), biais d'attrition (1 ECRA), biais de temporalité de l'exposition Étude comparant 2 cohortes : certaines informations manquantes, cohortes réalisées différents moments et dans différentes installations					
	Précision et puissance : Moyenne (1 ECRA : puissance adéquate ; 1 ECRA : puissance inadéquate ; 1 ECRA : calcul de puissance questionnable ; Étude comparant 2 cohortes: puissance inconnue					
REMDÉSIVIR – RÉTABLISSEMENT						
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur deux ECRA et une étude observationnelle comparant deux cohortes, suggère que l'usage du remdésivir permettrait un rétablissement plus rapide des patients (≥ 12 ans) atteints de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation et un apport en oxygène comparativement à ceux recevant le standard de soins.						
Patients atteints de COVID-19 hospitalisés	Quantité d'études : 3	Modérée	Élevée	Faible	Élevée (contexte clinique, outil d'évaluation, population majoritairement d'Amérique du Nord et d'Europe)	
	Devis : ECRA + étude comparant 2 cohortes N total = 2 593					
	Biais/limites : Faible (population hétérogène (1 ECRA), modification du protocole (2 ECRA), biais d'attrition (1 ECRA)) Étude comparant 2 cohortes : certaines informations manquantes, cohortes réalisées différents moments et dans différentes installations					
	Précision et puissance : Moyenne (1 ECRA : puissance adéquate ; 1 ECRA : calcul de puissance questionnable) Étude comparant 2 cohortes: puissance inconnue					
REMDÉSIVIR - BESOIN EN VENTILATION MÉCANIQUE INVASIVE OU ECMO						
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur deux ECRA et une étude observationnelle comparant deux cohortes, suggère que l'usage du remdésivir pourrait, bien que la tendance soit modeste, réduire le taux de sujets atteints de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation d'avoir besoin de recourir à une ventilation mécanique ou ECMO lors de l'épisode de soins comparativement à ceux recevant le standard de soins.						
	Quantité d'études : 3	Faible	Modérée	Faible	Élevée	Faible

Population	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve
Patients atteints de COVID-19 hospitalisés	Devis : ECRA + étude comparant 2 cohortes N total = 1 451				
	Biais/limites : Modéré (population hétérogène (1 ECRA), modification du protocole (1 ECRA), Étude comparant 2 cohortes : informations manquantes, cohortes réalisées différents moments et dans différentes installations				
	Précision et puissance : Faible (paramètre d'intérêt secondaire)				
REMDÉSIVIR – MORTALITÉ					
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur une étude observationnelle comparant deux cohortes ainsi qu'une sous-analyse des résultats d'un ECRA en fonction des besoins en oxygénothérapie, suggère que l'usage du remdésivir pourrait, bien que l'effet soit modeste, réduire la mortalité à 14 jours des patients (≥ 18 ans) atteints de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation et un apport en oxygène comparativement à ceux ayant reçu le standard de soins.					
Patients atteints de COVID-19 hospitalisés	Quantité d'études : 3	Modérée	Faible	Faible	Élevée (contexte clinique, outil d'évaluation, population majoritairement de Chine et d'Amérique du Nord)
	Devis : ECRA et étude comparant deux cohortes N total = 2 428				
	Biais/limites : Faible (population hétérogène (2 ECRA), modification du protocole (2 ECRA), biais de temporalité de l'exposition Étude comparant 2 cohortes : certaines informations manquantes, cohortes réalisées différents moments et dans différentes installations				
	Précision et puissance : Moyenne (1 ECRA : puissance adéquate ; 1 ECRA : puissance inadéquate ; Étude comparant 2 cohortes : puissance inconnue)				
REMDÉSIVIR-DURÉE 5 JOURS VS 10 JOURS					
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur un ECRA à devis ouvert, suggère qu'un traitement d'une durée de 5 jours apporterait des bénéfices similaires à 10 jours sur l'amélioration clinique et le rétablissement des patients (≥ 12 ans) atteints de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation					
Patients atteints de COVID-19 hospitalisés	Quantité d'études : 1	Modéré	n.a. (une seule étude)	Aucune différence significative entre les deux groupes. Impact similaire	Élevée (contexte clinique, outil d'évaluation, population majoritairement d'Amérique du Nord)
	Devis : 1 ECRA N total = 397				
	Biais/limites : Modéré (devis ouvert, absence de placebo, faible adhésion dans le groupe de 10 jours (biais d'attrition), modification du protocole en cours de route, exclusion des sujets stade critiques (ventilation mécanique, ECMO)				
	Précision et puissance : Moyenne puissance inadéquate				
REMDÉSIVIR – INNOCUITÉ					

Population	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur dix études dont trois ECRA conduits dans le contexte de la COVID-19 chez des patients hospitalisés, semble indiquer que l'usage du remdésivir comparativement au standard de soins ou un placebo n'entraîne pas d'effets indésirables majeurs supplémentaires et que les effets indésirables les plus fréquents consistent en une augmentation des transaminases (ALT, AST) et en l'apparition d'atteintes rénales aiguës.					
Patients atteints de COVID-19 hospitalisés	Quantité d'études : 10	Faible	Élevée	Modéré	Élevée (contexte clinique, outil d'évaluation, population majoritairement de Chine et d'Amérique du Nord)
	Devis : ECRA, série de cas, étude de cas, pharmacocinétique, pharmacovigilance N total = 2 042				
	Biais/limites : Faible (population hétérogène, modification du protocole (2 ECRA), biais d'attrition (1 ECRA)), biais de sélection étude pharmacovigilance				
	Précision et puissance : Faible (Paramètre secondaire à l'exception pharmacovigilance, aucune analyse statistique pour calcul de puissance)				
					Faible

ANNEXE C

Recommandations cliniques

Tableau C-1 Recommandations cliniques des autorités internationales, des sociétés savantes et de panel d'experts

Jurisdiction	Recommandation
Allemagne (Critical care associations) – 14 avril 2020 [Kluge <i>et al.</i> , 2020]	To date there is not enough data to recommend a specific antiviral treatment for COVID-19. Several drugs hydroxychloroquine/ chloroquine, lopinavir/ritonavir, camostat mesilate, remdésivir and others) have been considered as treatment options. We recommend to only use those options as part of compassionate use programs or approved study protocols after carefully evaluating risks and benefits for the individual patient
Australie (National COVID-19 Clinical evidence taskforce) – 27 mai 2020 [National COVID-19 Clinical evidence taskforce, 2020]	Adult Whenever possible remdesivir should be administered in the context of a randomised trial with appropriate ethical approval. Use of remdesivir for adults with moderate, severe or critical COVID-19 outside of a trial setting may be considered. Pregnant Use of remdesivir for pregnant women with COVID-19 outside of a trial setting should not be considered routinely. Children and adolescents Use of remdesivir for children or adolescents with COVID-19 outside of a trial setting should not be considered routinely.
Belgique (Consensus de cliniciens 2020) – 18 juillet 2020 [Van Ierssel <i>et al.</i> , 2020b]	Confirmed COVID-19 Severe disease ≥ 1 of the following: Respiratory rate ≥ 30/min (adults); ≥ 40/min (children < 5) ; Blood oxygen saturation $\leq 93\%$; PaO₂/FIO₂ ratio <300 ; Lung infiltrates >50% of the lung field within 24-48 hours Consider start remdesivir • 200 mg loading dose (IV, within 30 min) • 100 mg once daily for day 2 to day 10* (*treatment duration should be at least 5 days with a maximum of 10 days) Confirmed COVID-19 Critical disease ≥ 1 of the following: Acute Respiratory Distress Syndrome ; Sepsis ; Altered consciousness ; Multi-organ failure Consider Remdesivir (compassionate use or within trial) • 200 mg loading dose (IV, within 30 min) • 100 mg once daily for 2 to 10 days* (*treatment duration should be at least 5 days with a maximum of 10 days)
Brésil – 13 juillet 2020 [Falavigna <i>et al.</i> , 2020]	Remdesivir was not included in this document as, by the assessment time, it was not approved for prescription in Brazil.
Brésil (Consensus de cliniciens) – 11 mai 2020 [Correa <i>et al.</i> , 2020]	The use of lopinavir + ritonavir, remdesivir, convalescent serum, nitazoxanide, ivermectin and arbidol is restricted to clinical research protocols.
Canada (Santé Canada) – 27 juillet 2020 [Santé Canada, 2020a]	Le 27 juillet 2020, nous avons autorisé sous réserve de conditions l'emploi du médicament VekluryMD (remdésivir) pour traiter la COVID-19 chez les adultes et les jeunes (de 12 ans et plus pesant au moins 40 kg) qui ont une pneumonie et qui ont besoin d'oxygène d'appoint. Le remdésivir est le premier médicament autorisé pour traiter les patients hospitalisés qui présentent des symptômes graves de la COVID-19.

<p>Canada (McMaster) Rochweg et coll. -30 juillet 2020 [Rochweg, 2020]</p>	<p>Recommendation No 1¹⁹—We suggest remdesivir rather than no remdesivir for the treatment of patients with severe covid-19 infection (weak recommendation). - <i>The panel made its recommendation on the basis of the low certainty evidence of a modest reduction in time to clinical improvement and no effect on duration of hospitalisation. We made this recommendation despite an uncertain impact on survival. Following GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) guidance, a weak recommendation implies that most patients with severe covid-19 infection would choose to take remdesivir; a minority will, depending on individual shared decision making, decline. The panel was reassured that the risk for adverse effects with remdesivir seems minimal (4 out of 1063 patients randomised in the ACTT trial, 2 in each group, had severe adverse events judged to be secondary to remdesivir or placebo), although a full safety analysis will require documentation of adverse effects in much larger numbers of patients. 18 Potential adverse events associated with remdesivir include hyperglycaemia, liver dysfunction, and renal failure. Administration of remdesivir should always be in addition to, and not instead of, routine supportive therapy.</i></p> <p>Recommendation No 2—Randomised controlled trials examining remdesivir in patients with covid-19 should continue. - <i>Although the panel made a weak recommendation for remdesivir, uncertainty regarding any mortality benefit, possible reduction in hospitalisation, and the magnitude of any benefit in time to clinical improvement can only be resolved by continuing enrolment in RCTs examining remdesivir in comparison with placebo or usual care for patients with severe covid-19 (See box 3). Clarification of the benefits and harms of remdesivir is even more important in economically constrained hospital systems.</i></p>
<p>Chine (CCHC) – 4 mars 2020 [China National Health Commission, 2020]</p>	<p>Aucune mention</p>
<p>Chine – 6 février 2020 [Jin <i>et al.</i>, 2020]</p>	<p>Antiviral treatment: At present, there is no evidence from RCT to support specific drug treatment against the new coronavirus in suspected or confirmed cases.</p>
<p>Chine (Consensus de cliniciens) – 25 mai 2020 [Shang <i>et al.</i>, 2020]</p>	<p>Statement 7: No antiviral drugs are proven effective and should probably be considered for SARS-CoV-2 treatment (Grade 2+, weak recommendation).</p>
<p>Espagne (MSCBS) – 19 mars 2020 [Dirección General de Salud Pública, 2020]</p>	<p>Il n'y a actuellement aucune preuve provenant d'essais cliniques contrôlés pour recommander un traitement spécifique pour le coronavirus SRAS-CoV-2 chez les patients avec COVID-19 suspecté ou confirmé. Les traitements médicamenteux expérimentaux ne doivent être administrés que dans le cadre d'essais cliniques approuvés ou dans le cadre de l'utilisation de médicaments dans des situations particulières, avec une surveillance clinique stricte.</p> <p>Remdesivir : Dans les cas graves, demandez un usage de compassion du remdesivir. Après approbation de l'utilisation du remdesivir, poursuivre exclusivement le traitement antiviral avec remdesivir + hydroxychloroquine. Dose de charge le premier jour de 200 mg / iv suivie d'une dose d'entretien de 100 mg / iv par jour du jour 2 au jour 10.</p>

¹⁹ Recommendation 1 applies to all adult patients with severe confirmed covid-19. As criteria for hospitalisation vary among jurisdictions, we anchored our definition of severe infection to the initial WHO criteria, which specifies one or more of respiratory rate >30 breaths per minute, respiratory distress, or SpO₂ <94% on room air. In most treatment centres, need for hospitalisation or oxygen therapy are reasonable surrogates for severe covid-19. However, as some centres have admitted less sick patients with covid-19 (even those not requiring oxygen therapy) or don't have the ability to provide oxygen therapy, the panel was more comfortable using objective clinical criteria in order to maximise applicability.

<p>États-Unis (IDSA) – 11 avril 2020 [Bhimraj <i>et al.</i>, 2020]</p>	<p>Because RCTs for remdesivir have not been completed, formalized recommendations will be made once the entire body of evidence for remdesivir is available.</p>
<p>États-Unis (CDC) – 25 avril 2020 [Center for Disease Control and Prevention, 2020]</p>	<p>There are no drugs or other therapeutics presently approved by the U.S. Food and Drug Administration (FDA) to prevent or treat COVID-19. Current clinical management includes infection prevention and control measures and supportive care, including supplemental oxygen and mechanical ventilatory support when indicated.</p> <p>The National Institutes of Health have published interim guidelines for the medical management of COVID-19 prepared by the COVID-19 Treatment Guidelines Panel.</p>
<p>États-Unis (NIH) – 24 juillet 2020 [NIH, 2020b]</p>	<p>Recommendation for Prioritizing Limited Supplies of Remdesivir Because remdesivir supplies are limited, the Panel recommends that remdesivir be prioritized for use in hospitalized patients with COVID-19 who require supplemental oxygen but who are not on high-flow oxygen, noninvasive ventilation, mechanical ventilation, or ECMO (BI).</p> <p>Recommendation for Patients with COVID-19 Who Are on Supplemental Oxygen but Who Do Not Require High-Flow Oxygen, Noninvasive or Invasive Mechanical Ventilation, or ECMO The Panel recommends using remdesivir for 5 days or until hospital discharge, whichever comes first (AI).</p> <p>If a patient who is on supplemental oxygen while receiving remdesivir progresses to requiring high-flow oxygen, noninvasive or invasive mechanical ventilation, or ECMO, the course of remdesivir should be completed.</p> <p>Recommendation for Patients with COVID-19 Who Require High-Flow Oxygen, Noninvasive Ventilation, Mechanical Ventilation, or ECMO Because there is uncertainty regarding whether starting remdesivir confers clinical benefit in these groups of patients, the Panel cannot make a recommendation either for or against starting remdesivir.</p>
<p>États-Unis, Canada – 22 avril 2020 [Chiotos <i>et al.</i>, 2020]</p>	<p>Antivirals for children: If an antiviral is used, the panel suggests use of remdesivir as the preferred agent, preferably as part of a clinical trial if available.</p> <p>Pediatric and Adult Dosing (verify dosing and preparation with manufacturer): <40 kg: 5 mg/kg IV loading dose on day 1; followed by 2.5 mg/kg IV q24h ≥40 kg: 200 mg IV loading dose on day 1; followed by 100 mg IV q24h. Recommended duration: Up to 10 days, with 5-day duration favored for fast responders (5- versus 10-day duration being studied in clinical trials)</p>
<p>Europe (ESICM - Surviving Sepsis Campaign COVID-19) – 28 mars 2020 [Alhazzani <i>et al.</i>, 2020]</p>	<p>There is insufficient evidence to issue a recommendation on the use of other antiviral agents in critically ill adults with COVID-19.</p>
<p>France (HCSP) – 23 mars 2020 [Haut Conseil de la santé publique, 2020]</p>	<p>Pneumonie avec insuffisance respiratoire aiguë ($\geq 6l O_2 mn^{-1}$) ou avec défaillance d'organes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Indication d'un traitement antiviral <p>- En l'absence de défaillance multiviscérale : traitement par remdesivir, seule option thérapeutique formalisée bien que sans niveau de preuve, si excrétion virale documentée dans les prélèvements naso-pharyngés ou respiratoires profonds.</p> <p>Remdésivir : Posologie chez les sujets ≥ 40 kg : 200 mg à J1 – puis 100 mg/j de J2 à J10</p>
<p>Italie (NIID) – 17 mars 2020</p>	<p>Remdesivir^o (GS-57324), once daily intravenously: 200 mg loading dose, followed by 100 mg daily maintenance dose, during 10 days</p>

[National Institute for the Infectious Diseases (Italy), 2020]	
<p>Italie (SIMIT) – 13 mars 2020 [Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali, 2020]</p>	<p>In case of need for oxygen therapy or rapid clinical deterioration (see "supportive measures" and COVID respiratory severity scale) Remdesivir request for compassionate use. At the time of its availability suspend LPV / RTV (or DRV / b) and continue with :</p> <p>Remdesivir vials 150 mg period: 1 day 200 mg IV 30 minutes then 100 mg IV / day for another 9 days in combination with chloroquine 500 mg, 1 x 2 /day or hydroxychloroquine 200 mg, 1 x 2 / day (duration of therapy: from 5 to 20 days, with timing to be determined according to clinical evolution).</p> <p>Positive Patient COVID for-19 with picture of severe pneumonia, ARDS or global respiratory insufficiency, hemodynamic failure, need for mechanical ventilation (invasive or not):</p> <p>Remdesivir 1 days 200 mg iv as loading dose, then 100 mg / day ev (days 2-10) + chloroquine 500 mg, 1 x 2 / day or hydroxychloroquine 200 mg x 2 via SNG (duration of therapy: from 5 to 20 days , with timing to be determined according to clinical evolution).</p>
<p>Mondial (OMS) – 27 mai 2020 [WHO, 2020a; WHO, 2020b]</p>	<p>We recommend that the following drugs not be administered as treatment or prophylaxis for COVID-19, outside of the context of clinical trials:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chloroquine and hydroxychloroquine (+/- azithromycin) • Antivirals, including but not limited to: <ul style="list-style-type: none"> - Lopinavir/ritonavir - Remdesivir - Umifenovir - Favipiravir • Immunomodulators, including but not limited to: <ul style="list-style-type: none"> - Tocilizumab - Interferon-β-1a • Plasma therapy
<p>Pologne (Polish Association of Epidemiologists and Infectiologists) – 31 mars 2020 [Flisiak <i>et al.</i>, 2020]</p>	<p>Clinically unstable patients with respiratory failure OR Patient in critical condition (acute respiratory distress syndrome)</p> <p>Due to insufficient data resulting from lack of complete clinical trials usually required to register a drug for a particular indication, decisions on primary treatment should be made individually by the treating physician. Based on limited knowledge and availability of drugs in the therapy, the following may be considered:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Remdesivir administered intravenously once a day with a loading dose of 200 mg and later maintenance dose of 100 mg for 10 days, or (if remdesivir is unavailable) lopinavir / ritonavir administered orally in a dose of 400/100 mg every 12 hours for 28 days <p>plus</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chloroquine administered orally usually in a dose of 250 mg (in justified cases, 500 mg) every 12 hours for 7 to 10 days (not longer than 10 days), or hydroxychloroquine administered orally with a loading dose of 400 mg every 12 hours and maintenance dose of 200 mg every 12 hours for 10 days <p>plus</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tocilizumab (in patients with elevated IL-6 concentration) administered intravenously in a dose of 8 mg/kg of body weight (maximally 800 mg) in a single dose (a 1-hour infusion). In the absence of improvement, the second dose may be repeated after 8 to 12 hours.
<p>Royaume-Uni (BMJ) – 18 mars 2020 [BMJ Best practice, 2020]</p>	<p>Aucune mention</p>
<p>Royaume-Uni (NICE) [NICE, 2020]</p>	<p>Aucune position sur ce médicament</p>

ANNEXE D

Liste des experts ayant collaboré avec l'INESSS lors des consultations

Dr Marc Afilalo MD, MCFP(EM), CSPQ, urgentologue, Hôpital général Juif de Montréal, CIUSSS du Centre-Ouest-de-l'Île-de-Montréal

Dr Hamed Al-Bachari MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôpital Charles-LeMoyne, Greenfield Park, CISSS de la Montérégie-Centre

Dre Christine Arsenault MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal

Dre Julie Autmizguine MD, MHS, FRCPC, pédiatre-infectiologue, CHU-Sainte-Justine, Montréal

M. Luc Bergeron, B.pharm., M.Sc., FCSHP, pharmacien, CHUQ-CHUL, Québec, CIUSSS de la Capitale-Nationale

Dr Guy Boivin MD, M.Sc., FRCPC, microbiologiste-infectiologue, CHUQ-CHUL, Québec, CIUSSS de la Capitale-Nationale

Dr Alexandre Boudreault MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, CHUQ-Hôtel-Dieu, Québec, CIUSSS de la Capitale-Nationale

Dr Marc Brosseau MD, FRCPC, pneumologue-intensiviste, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Montréal, CIUSSS de l'est-de-l'Île-de-Montréal

Mme Rosa Boudjemai, B. pharm., M.Sc., BCCCP, pharmacienne, Hôpital Juif de Montréal, CIUSSS du Centre-Ouest-de-l'Île-de-Montréal

Dr Hugo Chapdelaine MD, FRCPC, immunologue, directeur de la clinique d'immunodéficience primaire de l'adulte, Institut de recherches cliniques de Montréal

Dr David Claveau MD, FRCPC, urgentologue-intensiviste, Centre hospitalier affilié universitaire régional de Trois-Rivières, CIUSSS de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec

Dre Andréanne Côté MD, FRCPC, pneumologue-intensiviste, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval, Québec

Mme Alexandra Covrig, PharmD, M.Sc., pharmacienne, Hôtel-Dieu de Lévis, CISSS de Chaudière-Appalaches

M. Gabriel Dallaire, PharmD, M.Sc., pharmacien, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal

Dr Jeannot Dumaresq MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôtel-Dieu de Lévis, CISSS de Chaudière-Appalaches

Mme Mélanie Gilbert, B. pharm., M.Sc., pharmacienne, CHUS, CIUSSS de l'Estrie

- Dre Sophie Gosselin MD, FRCPC, CSPQ, FACMT, FAACT, urgentologue, toxicologiste, Hôpital Charles-LeMoyne, Greenfield Park, CISSS de la Montérégie-Centre
- Dr Simon Grandjean-Lapierre MD, M.Sc., FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Centre universitaire de l'Université de Montréal CIUSSS du centre-sud-de-l'île-de-Montréal
- Dr Elie Haddad MD, PhD., FRCPC, immunologue, CHU-Sainte-Justine, Montréal
- Dre Claude-Émilie Jacob MD, FRCPC, CHUS, CIUSSS de l'Estrie
- Dr Philippe Jutras MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôpital de Rimouski, CISSS Bas-St-Laurent
- Dre Fatima Kakkar MD, FRCPC, pédiatre-infectiologue, CHU-Sainte-Justine, Montréal
- Dr Ling Yuan Kong MD, FRCPC, DTM&H, microbiologiste-infectiologue, Hôpital général Juif de Montréal, CIUSSS du Centre-Ouest-de-l'Île-de-Montréal
- Mme Lyne Labreque, PhD, biochimiste, Centre universitaire de l'Université de Montréal, CIUSSS du centre-sud-de-l'île-de-Montréal (uniquement pour les analyses de laboratoire).
- Mme Stéphanie Lam, PharmD clinical Pharmacist, M.Sc., pharmacienne, Hôpital général Juif de Montréal
- Dr Jean-Michel Leduc MD, MMED, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal
- Dre Florence Legrozoizo MD, FRCPC, CHUQ-CHUL, CIUSSS de la Capitale-Nationale
- Dr Vilayvong Lougnarath MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, CHUQ / hôpital Enfant-Jésus, CIUSSS de la Capitale-Nationale
- Dre Me-Linh Luong MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôpital général Juif de Montréal, CIUSSS du Centre-Ouest-de-l'Île-de-Montréal
- Dr Anton Mak MD, M.Sc., FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôpital Charles-LeMoyne, Greenfield Park, CISSS de la Montérégie-Centre
- M. Christopher Marquis, B. pharm., M.Sc., pharmacien, CHU-Sainte-Justine, Montréal
- Dr François Ménard MD, M.Sc., FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôpital de Chicoutimi, CIUSSS du Saguenay-Lac-Saint-Jean.
- Dre Julie Morisset MD, FRCPC, pneumologue, Centre universitaire de l'Université de Montréal, CIUSSS du centre-sud-de-l'île-de-Montréal
- Dr Jesse Papenburg MD, M.Sc., FRCPC, Hôpital de Montréal pour enfant, CIUSSS de l'Ouest-de-l'Île-de-Montréal
- Dre Claudia Rocherfort MD, FRCPC, DTM&H, microbiologiste-infectiologue, Centre hospitalier affilié universitaire régional de Trois-Rivières, CIUSSS de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec

Dre Nadia Roumeliotis MD, PhD., MDCM, intensiviste-pédiatre, CHU-Sainte-Justine,
Montréal

Dr Louis Valiquette MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, CHUS, CIUSSS de l'Estrie

Dre Isabelle Viel-Thériault MD, FRCPC, pédiatre-infectiologue, CHUQ-CHUL, Québec,
CIUSSS de la Capitale-Nationale

Dr Han Ting Wang MD, M.Sc., FRCPC, interniste-intensiviste, Hôpital Maisonneuve-
Rosemont, CIUSSS de l'est-de-l'Île-de-Montréal.

Dr Karl Weiss MD, M.Sc., FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôpital général Juif de
Montréal, CIUSSS du Centre-Ouest-de-l'Île-de-Montréal, président de l'association
des microbiologistes-infectiologues du Québec



Siège social

2535, boulevard Laurier, 5^e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
418 643-1339

Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12^e étage, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
514 873-2563
inesss.qc.ca

*Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux*

Québec 

