

AVIS

relatif à la répartition des doses de remdésivir pour les patients atteints de Covid-19

15 mai 2020

Dans le contexte actuel de l'épidémie de Covid-19, le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a été saisi le 8 mai 2020 par la Direction générale de la santé (DGS) pour proposer, sur la base de données versées par la firme Gilead, la démarche à adopter afin d'organiser de manière adaptée la répartition des doses de remdésivir [REDACTED] tandis que la population cible potentielle pourrait être plus importante (Annexe 1). Cette démarche doit être proposée de manière parallèle et concertée avec l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) [REDACTED]

En particulier, il est demandé au HCSP de se prononcer à partir des données scientifiques confidentielles actuellement disponibles sur le remdésivir, communiquées par la firme Gilead au groupe de travail (GT) du HCSP.

Afin de répondre aux saisines en lien avec l'épidémie de Covid-19, le HCSP a réactivé en février 2020 le GT « Grippe, coronavirus, infections respiratoires émergentes » composé d'experts membres ou non du HCSP (Annexe 2).

Pour répondre à cette saisine, le GT s'est appuyé sur une analyse des données, des publications et de la documentation disponible fournie notamment par la firme Gilead ainsi que sur la réalisation d'auditions d'experts (Annexe 3).

Le HCSP comprend l'urgence de la situation et adhère à la réalisation très rapide de cet avis. Malgré les efforts collectifs fournis, il précise que ce texte ne peut cependant prétendre à l'exhaustivité et à la prise de recul qu'il aurait souhaité atteindre dans des délais moins contraints. Cet avis est donc un consensus d'experts, susceptible d'être révisé et de faire l'objet de modifications.

Éléments de contexte

Le 31 décembre 2019, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a été informée par les autorités chinoises d'un épisode de cas groupés de pneumonies dont tous les cas initialement confirmés avaient un lien avec un marché d'animaux vivants dans la ville de Wuhan (région du Hubei), en Chine.

Le 9 janvier 2020, un nouveau virus émergent a été identifié par l'OMS comme étant responsable de ces cas groupés de pneumopathies en Chine. Il s'agit d'un coronavirus, temporairement désigné par l'OMS virus 2019-nCoV (*novel coronavirus*), puis le 11 février 2020 officiellement désigné par l'OMS SARS-CoV-2, responsable de la maladie Covid-19 (*Coronavirus disease*).

1 Les données confidentielles ont été masquées

Le 30 janvier 2020, au regard de l'ampleur de l'épidémie, l'OMS a déclaré que cette épidémie constituait une Urgence de Santé Publique de Portée Internationale (USPPI).

Le 28 février 2020, la France est passée au stade 2 (foyers isolés) de l'épidémie d'infections à SARS-CoV-2, puis le 14 mars 2020, au stade 3 (circulation active du virus dans le pays).

Depuis le 17 mars 2020, le confinement de la population générale a été instauré, avec une limitation des déplacements autorisés [1].

Le 13 avril 2020, le président de la République a annoncé une phase de déconfinement avec une mise en œuvre progressive à partir du 11 mai 2020. Lors de la conférence de presse du Gouvernement le 19 avril 2020, les principes du déconfinement ont été posés, et le projet de plan national d'action pour la sortie du confinement (rapport de Jean Castex) a été rendu public le 11 mai 2020 [2-3]. Depuis le 11 mai 2020, un déconfinement partiel est opérationnel sur le territoire national.

Le HCSP a pris en compte les éléments suivants.

- Les données disponibles sur la fréquence des différentes formes cliniques de Covid-19, en particulier des formes sévères, sur la mortalité liée à l'infection par SARS-CoV-2, et le nombre de patients respectivement concernés en France ;
- Les données de la littérature disponibles sur le rationnel d'utilisation, l'efficacité et la tolérance du remdésivir dans l'infection à SARS-CoV-2 ;
- Les données transmises par communiqués de presse par le *National Institutes of Health* (NIH), d'une part, la firme Gilead d'autre part, le 29 avril 2020 [4-5] ;
- Les données transmises par la firme Gilead au groupe de travail du HCSP mis en place pour cette saisine ;
- Les critères actuels d'indication et de dispensation du remdésivir hors essai thérapeutique, en France, en Europe et aux États-Unis ;
- Les auditions de personnes sollicitées en raison de leur expertise dans la prise en charge des patients atteints de Covid-19 en France, en particulier des formes sévères de la maladie.

1. Différentes formes cliniques de Covid-19, en particulier des formes sévères ; mortalité liée à l'infection par SARS-CoV-2 ; nombre de patients respectivement concernés en France

Les données épidémiologiques disponibles au niveau national au 14 mai 2020 font état des données suivantes [6] :

- **20 463 personnes** (vs 23 208 il y a une semaine) **sont hospitalisées pour une infection Covid-19 et 542 nouvelles admissions** (vs 728 il y a une semaine) ont été enregistrées en 24 heures.
- **2 299 malades atteints d'une forme sévère de Covid-19** (vs 2 961 il y a une semaine) sont hospitalisés en réanimation. **52 nouveaux cas graves ont été admis en réanimation** (vs 99 il y a une semaine).

Le solde reste négatif en réanimation, **avec 129 malades de Covid-19 en moins par rapport à hier**. 4 régions (Île-de-France, Grand-Est, Auvergne-Rhône-Alpes, Hauts-de-France) regroupent 72% des cas hospitalisés. En Outre-mer (Guadeloupe, Guyane, La Réunion, Martinique, Mayotte), on relève 105 hospitalisations, dont 23 en réanimation.

Depuis le début de l'épidémie, 97 844 personnes ont été hospitalisées, dont plus de 17 000 en réanimation. 59 605 personnes sont rentrées à domicile.

Depuis le 1^{er} mars 2020, 27 425 décès liés au Covid-19 (+ 351), 17 224 décès dans les hôpitaux et 10 201 décès dans les établissements sociaux et médico-sociaux ont été enregistrés.

2. Données de la littérature disponibles concernant le rationnel d'utilisation, l'efficacité et la tolérance du remdésivir dans l'infection à SARS-CoV-2

Le remdésivir est un dérivé monophosphate d'un analogue nucléotidique de l'adénine. C'est un médicament préalablement développé dans la maladie à virus Ebola. Cet antiviral avait été identifié en janvier 2020 comme une option à évaluer dans le développement clinique de la maladie à ce jour appelée Covid-19. L'intérêt de cette molécule dans le traitement de la maladie Covid-19 est

basé sur les données publiées sur son activité *in vitro* et *in vivo* sur les coronavirus MERS-CoV et SARS-CoV [7-8]. De plus, une étude récente a documenté son activité *in vitro* sur le SARS-CoV-2 [9].

Le remdésivir fait actuellement l'objet d'essais cliniques randomisés chez des patients ayant une infection par le virus SARS-CoV-2, notamment dans les formes graves. Les données de sécurité disponibles pour ce médicament sont principalement issues à ce stade des données publiées sur son développement clinique dans la prise en charge des patients infectés par le virus Ebola [10]. Le suivi des patients traités par remdésivir doit notamment comprendre une surveillance clinique étroite compte tenu des réactions possibles lors de l'injection (notamment hypotension artérielle), et un suivi de la fonction rénale et de la fonction hépatique en lien avec son profil de risque. En effet, le rein a été identifié comme organe cible de la toxicité dans les études non cliniques et des augmentations transitoires des ALAT et/ou des ASAT ont été rapportées dans les études cliniques.

À ce jour, la posologie évaluée dans la majorité des essais cliniques pour le traitement de l'infection sévère par le virus SARS-CoV-2 est similaire à celle utilisée dans la prise en charge de l'infection à virus Ebola, à savoir chez les personnes de poids supérieur ou égal à 40 kg : 200 mg à J1, puis 100 mg/j de J2 à J10.

Synthèse des études cliniques publiées

a) Étude observationnelle : *Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19* [11].

Cette étude observationnelle, multicentrique, non comparative, a été menée chez 61 patients hospitalisés entre le 25 janvier 2020 et le 7 mars 2020 pour Covid-19 dans différents pays (États-Unis, Japon, Italie, Autriche, France, Allemagne, Pays-Bas, Espagne, Canada) ayant reçu au moins une dose de remdésivir en compassionnel.

Les critères d'inclusion étaient une infection à SARS-CoV-2 confirmée par RT-PCR, avec une saturation en air ambiant (SpO₂) ≤ 94% et/ou la nécessité d'une oxygénothérapie.

Le remdésivir a été administré à la posologie quotidienne de 200 mg/j à J1 puis 100 mg/j les jours suivants, la durée totale de traitement prévue étant de 10 jours.

Les critères de jugement n'ont pas été définis en amont dans le cadre du protocole mais l'évaluation a porté sur la survenue des événements cliniques dont l'oxygène-requérance, la sortie d'hospitalisation et les effets indésirables.

La durée de suivi prévue était de 28 jours après le début du traitement ou sortie d'hospitalisation ou décès.

Résultats

- Population de l'analyse
 - 61 patients ont reçu au moins une dose, 8 ont été exclus (7 pour manque de données et 1 pour erreur de posologie).
 - L'analyse porte sur 53 patients [médiane d'âge à 64 ans (23 à 82 ans) ; hommes (75%)], majoritairement sous ventilation invasive (n=34 ; 64%) dont 57% (n=30) sous ventilation mécanique et 8% (n=4) sous ECMO (*Extracorporeal membrane oxygenation* pour oxygénation par membrane extracorporelle).
 - La durée médiane des symptômes avant l'initiation du remdésivir était de 12 jours (interquartile 9-15).
 - 40 patients (75%) ont été traités pendant 10 jours (durée pleine de traitement), 10 patients (19%) entre 5 et 9 jours et 3 patients (6%) pendant moins de 5 jours.

- Données d'efficacité
 - À 18 jours après le début du traitement, 68% des patients ont eu une amélioration en termes d'oxygène-dépendance, 15% se sont aggravés. 57% (17) des 30 patients sous ventilation mécanique ont été extubés et 3 sur 4 ont arrêté l'ECMO.
 - À 28 jours après le début du traitement, 84% des patients ont une amélioration clinique (delta de 2 points ou plus sur une échelle ordinale de 6 points), significativement moins fréquente chez les patients sous ventilation invasive et chez les patients âgés de plus de 70 ans.
 - Après un suivi médian de 18 jours, 13% des patients (n=7) sont décédés après avoir complété le schéma de traitement (6 sous ventilation invasive et 1 sous supplémentation en O₂ hors ventilation invasive).

Au total, ces données observationnelles sont d'interprétation difficile, car non comparatives et avec une prise en charge « standard of care » (SOC) pouvant être variable entre les pays investigateurs. Les données sur les caractéristiques des patients sont incomplètes : pas de données sur les biomarqueurs (D-dimères, LDH, protéine C Réactive Protéine, ferritine) ni sur les scores de gravité (score SOFA, score APACHE-II), dont le recueil, le calcul et l'utilisation sont très classiques en réanimation.

Aucune donnée virologique, en particulier sur la cinétique de l'excrétion virale n'est disponible ce qui est pénalisant pour l'évaluation de l'efficacité d'un antiviral.

- b) **Étude prospective, randomisée, comparative, en double insu, multicentrique** : *Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial* [12].

Cette étude prospective, randomisée, comparative, en double insu, multicentrique a été réalisée dans 10 hôpitaux de la province d'Hubei, Chine.

Les critères d'inclusion étaient les suivants : âge ≥ 18 ans, hospitalisation pour Covid-19 confirmé, délai maximum par rapport au début des signes de 12 jours, SpO₂ < 94% ou PaO₂/FIO₂ ≤ 300 , et pneumonie confirmée radiologiquement.

Le traitement a été administré après randomisation 2:1 remdésivir 200 mg à J1, puis 100 mg de J2 à J10 ou placebo, avec une utilisation concomitante autorisée de lopinavir/ritonavir, d'interféron bêta, de corticoïdes.

Le critère de jugement était l'amélioration clinique 28 jours après la randomisation, l'amélioration étant définie par un delta d'au moins 2 points sur une échelle ordinale de 6 points ou par la sortie de l'hôpital (1^{er} des évènements).

L'étude prévoyait l'inclusion de 453 patients (302 sous remdésivir et 151 sous placebo) et une analyse intermédiaire sur 240 patients par le DSMB (*Data safety monitoring board*). L'analyse primaire a été faite en intention de traiter (ITT) chez tous les patients ayant débuté le traitement assigné.

Résultats :

- Population de l'analyse :
 - Aucun patient n'a pu être inclus après le 12 mars 2020 en raison de l'évolution de la situation épidémique à Wuhan. Le DSMB a recommandé la fin de l'étude au vu des données analysées au 29 mars 2020. L'analyse intermédiaire prévue n'a donc pas pu être réalisée. **La puissance de l'étude a été abaissée de 80% à 58%** sur les 236 patients qui ont pu être analysés.

- Entre le 6 février 2020 et le 12 mars 2020, 255 patients ont été testés, 237 ont été randomisés (158 dans le bras remdésivir ; 79 dans le bras placebo) et 236 analysés (158 remdésivir et 78 placebo, en retirant un patient ayant souhaité sortir de l'étude).
- Seulement 0,4% de la population de l'étude était sous ventilation mécanique ou ECMO, à comparer aux 64% des patients sous ventilation mécanique de l'étude compassionnelle citée plus haut.
- Les patients étaient majoritairement des hommes (56%) et avaient une médiane d'âge de 65 ans [56 à 71 ans]. 7% dans le bras remdésivir et 13% dans le bras placebo recevaient une ventilation invasive, 2 patients étaient sous ECMO dans le bras remdésivir et aucun dans le bras placebo.
- Données d'efficacité
 - Le délai médian d'amélioration clinique n'était pas significativement différent entre les groupes remdésivir et placebo : 21,0 jours (13,0-28,0) dans le bras remdésivir vs 23,0 jours (15,0-28,0) dans le bras placebo ; HR (*hazard ratio*) 1,23 (95% CI 0,87-1,75) dans la population de l'analyse en ITT, et similaire en analyse per protocole.
 - Une tendance à une amélioration plus rapide dans le bras remdésivir dans le sous-groupe de patients ayant initié le traitement ou le placebo dans les 10 jours suivant le début des symptômes : 18,0 jours (12,0-28,0) vs 23,0 jours (15,0-28,0) dans le bras placebo est rapportée par les auteurs.
 - La mortalité à 28 jours était similaire dans les 2 groupes de randomisation : 14% (n=22) dans le bras remdésivir versus 13% (n=10) dans le bras placebo (différence de 1,1% [95% CI 8,1-10,3]).
 - L'amélioration clinique n'était pas significativement différente entre les deux bras de randomisation à J14 et J28.
 - La charge virale SARS-CoV-2 au niveau des sécrétions respiratoires (nasopharyngées ou oropharyngées) était de 4,7 log à *baseline* dans les deux bras de randomisation, et sa décroissance a été similaire dans les deux bras.

Dans cette étude, le remdésivir n'a pas été associé à une amélioration clinique statistiquement significative. La réduction du délai d'amélioration clinique chez les personnes traitées plus tôt nécessite une confirmation par des études sur de plus larges effectifs.

c) Données transmises par la *Food and Drug administration* (FDA) aux États-Unis

Compte tenu du contexte d'urgence, la *Food and Drug administration* (FDA) aux États-Unis a délivré le 1^{er} mai 2020 une autorisation d'utilisation d'urgence du remdésivir pour le traitement des patients hospitalisés pour Covid-19 (*Fact sheet for health care providers emergency use authorization (EUA) of remdesivir - 1^{er} mai 2020*) [13-15].

i) Essai américain NIH/NIAID ACTT-1

Communiqué diffusé le 29 avril 2020 par le NIH (*NIH clinical trial shows Remdesivir accelerates recovery from advanced COVID-19*) [4].

Ce communiqué déclare que

- selon les résultats d'une analyse préliminaire de l'étude randomisée, contrôlée « Adaptative COVID-19 treatment trial » (ACTT), débutée le 21 février 2020 et ayant inclus 1 063 patients hospitalisés avec Covid-19 et pneumonie, le délai de résolution de la maladie est plus rapide chez les patients ayant reçu du remdésivir que chez des patients similaires ayant reçu un placebo ;
- le comité indépendant de l'étude (DSMB) réuni le 27 avril 2020 note que, d'après une analyse intermédiaire des données, le remdésivir donne de meilleurs résultats quant au critère de jugement

principal, i.e. le délai de résolution de la maladie (définie comme un état de santé compatible avec la sortie de l'hôpital ou à un retour au niveau d'activité antérieur) ;

- les résultats préliminaires montrent un délai de résolution plus rapide d'un facteur 31% chez les patients ayant reçu du remdésivir que chez ceux ayant reçu le placebo ($p < 0,001$), avec, plus précisément un délai médian de 11 jours dans le groupe traité par remdésivir, versus 15 jours dans le groupe ayant reçu un placebo ;

- les résultats intermédiaires suggèrent un bénéfice du remdésivir en termes de survie, avec une mortalité de 8,0% versus 11,6% dans le bras placebo ($p = 0,059$).

- pour mémoire, un effet prometteur pour le traitement de l'infection à SARS-CoV-2 a été montré sur modèle animal.

Cependant, la comparaison de la mortalité entre les deux groupes de randomisation, remdésivir et placebo, ne permet pas de conclure à un bénéfice en termes de survie, car la différence n'est pas statistiquement significative ($p = 0,059$).

Les résultats de cette étude, interrompue par le promoteur, ne sont pas publiés, à la date de remise de cet avis (15 mai 2020).

ii) Étude GS-US-540-5773 (Étude SIMPLE- patients atteints de formes sévères de Covid-19)

Communiqué diffusé par Gilead le 29 avril 2020 (*Study demonstrates similar efficacy with 5- and 10-day dosing durations of remdesivir*) [5]

Le communiqué déclare :

- l'annonce de résultats d'une étude de phase 3, ouverte SIMPLE, évaluant deux durées de traitement par l'antiviral remdésivir, 5 jours versus 10 jours, chez des patients hospitalisés avec une forme sévère de Covid-19 ;

- que cette étude démontre une amélioration clinique similaire à J14 chez les patients recevant un traitement par remdésivir pendant 10 jours et chez ceux recevant un traitement pendant 5 jours (Odds ratio : 0,75 [IC95% 0,51-1,12] ;

Il s'agit d'une étude de phase 3, randomisée 1:1, ouverte, multicentrique, comparant l'efficacité et la sécurité d'emploi de deux schémas de traitement intraveineux par remdésivir (200 mg à J1 puis 100 mg en dose d'entretien jusqu'à J5 ou J10) pendant deux durées différentes (10 jours versus 5 jours), en plus du traitement « standard of care », chez des patients adultes atteints de formes sévères de Covid-19.

Les critères d'inclusion incluaient l'existence d'une pneumonie, une hypoxémie ne nécessitant pas de ventilation mécanique à l'inclusion dans l'étude.

Au total 197 patients ont été traités par remdésivir pendant 10 jours et 200 patients par remdésivir pendant 5 jours dans une première phase de l'étude.

Le critère de jugement principal était basé sur une échelle ordinaire de 7 points (items couvrant de la sortie d'hospitalisation à l'aggravation de la maladie avec augmentation des besoins en O₂ jusqu'au décès), avec une évaluation à J14 après la randomisation. L'amélioration clinique était définie par un delta de 2 points ou plus sur l'échelle ordinaire par rapport à la *baseline*. La résolution clinique était définie par l'absence d'oxygène-dépendance et de nécessité de soins médicaux ou la sortie d'hospitalisation.

Le communiqué rapporte que :

- plus de la moitié des patients sont sortis de l'hôpital à J14 dans les deux groupes de durée de traitement par remdésivir : 60% (120/200) dans le groupe durée de 5 jours et 52,3% (103/197) dans le groupe durée de 10 jours ;

- le délai d'amélioration clinique pour 50% des patients était de 10 jours dans le bras traitement de 5 jours de remdésivir et de 11 jours dans le bras 10 jours de remdésivir ;

- à J14, dans les deux groupes de randomisation (durée 5 jours et durée 10 jours respectivement), 64,5% (129/200) vs 53,8% (106/197) avaient une amélioration clinique et 65% vs 54% une résolution clinique ;
- la mortalité est de 8% dans le groupe 5 jours vs 11% dans le groupe 10 jours ($p=0,70$) ;
- aucune différence significative n'a été montrée pour ces différents critères d'efficacité entre les deux groupes de durée de traitement ;
- selon une analyse exploratoire, les patients ayant reçu le traitement de l'étude dans les 10 jours suivant le début des symptômes de Covid-19 avaient une évolution améliorée par rapport à ceux chez qui le traitement avait été débuté plus de 10 jours après le début des symptômes (pourcentage de patients sortis d'hospitalisation dans ces deux groupes : 62% versus 49%, respectivement).

En termes de tolérance :

- la fréquence des événements indésirables (EI), globalement (71% vs 74%), EI de grade de sévérité ≥ 3 (4% vs 5%), EI graves liés au traitement de l'étude (2% vs 2%), ainsi que celle des EI ayant conduit à l'arrêt du traitement (5% vs 10%) n'était pas significativement différente entre les deux groupes de traitement, 5 jours versus 10 jours, respectivement après ajustement sur le statut clinique à *baseline*.

Deux études SIMPLE de phase 3 randomisées, ouvertes, multicentriques évaluant le remdésivir ont été initiées par Gilead :

La première, comporte une première phase, ci-dessus décrite, incluant 397 patients. Une phase d'extension a été récemment ajoutée et inclura 5 600 patients en plus, dont des patients sous ventilation mécanique. L'étude se déroule dans 180 sites investigateurs répartis à travers le monde, dont des sites aux États-Unis, en Chine, France, Allemagne, Hong-Kong, Italie, Japon, Corée, Pays Bas, Singapour, Espagne, Suède, Suisse, Taïwan, et Royaume-Uni.

Une deuxième étude SIMPLE évalue l'efficacité et la sécurité d'emploi de deux schémas d'administration intraveineuse de remdésivir, 5 jours et 10 jours, chez les patients atteints de forme modérée de Covid-19, comparés au traitement *Standard of care* ; les résultats obtenus chez les 600 premiers patients de cette étude sont attendus fin mai 2020.

3. Données transmises par la firme Gilead

La firme Gilead a transmis au HCSP :

- Des données confidentielles
 - Une présentation sous forme de diaporama (*Clinical Data Update to support Temporary Exemptions*, 6 mai 2020) résumant les résultats de l'étude du NIAID (*National Institute of Allergy and Infectious Diseases*), les résultats à J14 de l'étude Gilead SIMPLE chez les patients sévères et les résultats de l'étude de phase 3 chez les patients sévères réalisée en Chine [12] ;
 - Le rapport du DSMB de l'étude du NIAID à la suite du gel des données au 28 avril 2020.

ainsi que :

- Le communiqué diffusé le 29 avril 2020 par le NIH [4] ;
- Le communiqué diffusé le 29 avril 2020 par Gilead (*Study demonstrates similar efficacy with 5- and 10-day dosing durations of remdesivir*) [5] ;
- [REDACTED]
- Une note de *Public Health Expertise* sur l'incidence des admissions en réanimation pour Covid-19 en France.

a) Étude NIAID randomisée versus placebo et rapport du DSMB (*Data safety monitoring board*) de l'étude du NIAID après le gel des données au 28 avril 2020 [4].

Le schéma de l'essai et les critères d'inclusion sont décrits au paragraphe c) i).

Les résultats sont rapportés en analyse en ITT, dans 2 groupes de patients :

- avec formes moyennes ou modérées de Covid-19
- avec formes sévères de Covid-19

Le délai médian de résolution du Covid-19 est décrit :

- pour l'ensemble de la population de l'étude (données transmises par voie de presse [4], cf. paragraphe c)ii) : 11 jours (IC 95% 9-12) dans le bras remdésivir [REDACTED] versus 15 jours [REDACTED] dans le bras placebo [REDACTED].

[REDACTED] Les données de mortalité selon une analyse préliminaire (communiqué de presse du 29/04/2020 [4]) concernent l'ensemble de la population de l'étude (cf. paragraphe c)ii) : 8% [REDACTED] dans le bras remdésivir versus 11,6% [REDACTED] dans le bras placebo [REDACTED] p=0,059.

Les données communiquées ne fournissent pas des informations sur :

- la réalisation d'une stratification de la randomisation selon la sévérité de Covid-19 ;
- les caractéristiques des patients à l'inclusion (démographiques et cliniques, en termes de sévérité et de comorbidités) ;
- les traitements associés ;
- les résultats virologiques ;
- les résultats des analyses stratifiées en fonction de la sévérité des formes cliniques au sein du groupe de patients avec formes sévères.

b) Étude Gilead SIMPLE [5]

Le schéma de l'étude randomisée (randomisation 1:1), 5 jours versus 10 jours est décrit dans le communiqué de presse de Gilead du 29 avril 2020; la partie A, portant sur 397 patients randomisés, 200 dans le bras remdésivir 200 mg/j à J1, puis 100 mg/j pendant 10 jours (cf. communiqué de presse du 29/04/2020 et paragraphe c)ii));

Les données transmises par Gilead comprennent :

- [REDACTED]
- Le pourcentage de patients avec amélioration clinique à J14, sans différence entre les deux groupes de traitement (64,5% dans le groupe traitement pendant 5 jours versus 53,8% dans le groupe traitement pendant 10 jours ; odds-ratio=0,75 [0,51-1,12] (cf. communiqué de presse du 29/04/2020 [5]) ;

- [REDACTED] ;
- Le pourcentage de patients sortis d'hospitalisation à J14 dans chacun des deux bras de randomisation (cf. communiqué de presse du 29/04/2020 [5]) ;
- Le délai d'amélioration de 50% des patients dans chacun des deux bras de randomisation : 10 jours dans le groupe traitement pendant 5 jours versus 11 jours dans le groupe traitement pendant 10 jours (cf. communiqué de presse du 29/04/2020 [5]) ;
- Les données de tolérance (transmises dans le communiqué de presse du 29/04/2020 [5]).

Les données fournies ne comprennent pas :

- l'hypothèse testée par l'essai (supériorité ou non infériorité) ;
- les données virologiques.

4. Critères actuels d'indication et de dispensation du remdésivir hors essai thérapeutique, en France, en Europe et aux États-Unis

En France, selon l'avis du HCSP en date du 23 mars 2020, l'utilisation du remdésivir est recommandée dans le cadre d'essais thérapeutiques, et chez les patients non éligibles, sur un mode de prescription compassionnelle, dans les formes hospitalisées sévères de Covid-19 [16] : en cas de pneumonie avec insuffisance respiratoire aiguë (≥ 6 l O₂ par minute) ou avec défaillance d'organes, il existe une indication pour un traitement antiviral. En l'absence de défaillance multiviscérale, un traitement par remdésivir, seule option thérapeutique formalisée bien que sans niveau de preuve, si l'excrétion virale est documentée dans les prélèvements naso-pharyngés ou respiratoires profonds (e.g. crachats induits, aspiration endotrachéale, lavage bronchoalvéolaire), en l'absence de contre-indications (amines vasopressives, inotropes, catécholamines, cytolysse hépatique supérieure à 5 N, clairance < 30 ml m⁻¹ ou hémodialyse) [16].

En Europe, l'Agence européenne du médicament (EMA) a recommandé le 11 mai 2020 une extension de la dispensation du remdésivir dans un cadre compassionnel aux patients atteints de formes sévères de Covid-19 autres que celles ayant justifié une prise en charge en réanimation avec ventilation mécanique : patients oxygène-requérants, sous ventilation non invasive, sous *optiflow* ou ECMO [17].

Aux États-Unis, le NIH a modifié le 11 mai 2020 ses recommandations pour le traitement par remdésivir des patients atteints de Covid-19 [18].

Sur la base des données préliminaires d'essais cliniques, le remdésivir est recommandé pour le traitement des patients atteints de Covid-19 hospitalisés avec des formes sévères définies par SpO₂ $\leq 94\%$ à l'air ambiant, oxygène-requérant, sous ventilation mécanique, ou ECMO (niveau de recommandation : BI). Le remdésivir n'est pas autorisé actuellement par la FDA (*Food and Drug Administration*) ; en revanche, il bénéficie d'un statut de « *Emergency use authorization* » (EUA) pour le traitement des patients adultes et des enfants hospitalisés pour Covid-19. Le remdésivir

est aussi en cours d'investigations dans le cadre d'essais cliniques et disponible pour les enfants et les femmes enceintes par un programme d'accès en urgence.

Le remdésivir n'est pas recommandé pour le traitement des formes modérées de Covid-19 en dehors du cadre d'un essai clinique (niveau de recommandation : AIII).

Toutefois, dans une tribune de Ison MG et coll. dans la revue JAMA du 14 mai 2020, les auteurs considèrent que les modalités de mise à disposition et les quantités disponibles de remdésivir restent opaques, plaidant pour une plus grande transparence [19].

Dans un communiqué de l'Inserm en date du 14 mai 2020 faisant un point de situation sur l'essai européen DisCoVeRy, il a été rappelé que cet essai est le seul essai académique testant le remdésivir en Europe capable d'apporter des données sur un critère d'amélioration clinique et non de vitesse d'amélioration pour ce traitement [20].

Conclusion

Préambule

Le HCSP souligne la difficulté à répondre aux questions posées en raison du manque de données consolidées concernant la place des différents médicaments en évaluation pour le traitement spécifique de l'infection à SARS-CoV-2 dans la prise en charge des patients atteints de Covid-19, dans l'attente des résultats des études cliniques. Il s'agit donc de recommandations provisoires.

Le HCSP prend acte que, depuis la transmission de la saisine par la DGS, le 8 mai 2020

- L'Agence européenne du médicament (*European Medicines Agency : EMA*) a émis le 11 mai 2020 la recommandation d'une extension de la dispensation du remdésivir dans un cadre compassionnel aux patients atteints de formes sévères de Covid-19 autres que celles ayant justifié une prise en charge en réanimation avec ventilation mécanique : patients oxygéno-réquerants, sous ventilation non invasive, sous *optiflow* ou ECMO. Cette extension est justifiée « sur les résultats préliminaires de l'étude NIAID-ACTT, suggérant un effet bénéfique du remdésivir chez les patients hospitalisés avec une forme sévère de Covid-19 » [17].
- Le *National Institutes of Health* (NIH) aux États-Unis a modifié le 11 mai 2020 ses recommandations pour le traitement par remdésivir des patients atteints de Covid-19 [18].

Le HCSP :

- Considère, après analyse et prise en compte des données de la littérature et des données confidentielles communiquées par la firme Gilead sur l'efficacité et la tolérance du remdésivir pour le traitement des patients atteints de Covid-19, que ces données sont insuffisantes pour juger de l'efficacité du remdésivir et donc estimer un rapport bénéfice/risque, en fonction des sous-groupes de patients.

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

- Souligne que le nombre de patients répondant aux critères de définition des formes graves de Covid-19 de l'essai NIH/NIAID ACTT1 d'une part, et aux indications définies par l'EMA de l'utilisation compassionnelle du remdésivir d'autre part est beaucoup plus élevé que le nombre de doses de remdésivir proposées, ce qui rend difficile toute priorisation des groupes de patients en fonction du rapport bénéfice/risque potentiel.
- Souligne l'inadéquation entre le nombre de patients hospitalisés au 14 mai 2020 en réanimation, le nombre de nouveaux cas hospitalisés ce même jour, la persistance de la circulation du virus (en particulier dans certains départements) et le nombre de traitements qui seraient mis à disposition [REDACTED]
- N'est pas en mesure, à ce jour, de proposer un avis éclairé sur des critères plus précis concernant les patients prioritaires pour l'attribution du nombre de traitements hebdomadaires mis à disposition par la firme Gilead pour les patients pris en charge en France pour une forme sévère de Covid-19 [REDACTED], ou dans le cadre de l'extension de l'accès à ce traitement dans le cadre compassionnel défini par l'EMA.

Le HCSP rappelle que ces recommandations ont été élaborées dans l'état actuel des connaissances et des ressources disponibles et qu'elles seront susceptibles d'évolutions.

Avis rédigé par un groupe d'experts, membres ou non du Haut Conseil de la santé publique.

Validé le 15 mai 2020 par le président du Haut Conseil de la santé publique

Références

1. Décret n° 2020-260 du 16 mars 2020 portant réglementation des déplacements dans le cadre de la lutte contre la propagation du virus covid-19.
Disponible sur <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000041728476&dateTexte=&categorieLien=id>, consulté le 26 mars 2020.
2. Gouvernement. Point de situation Covid-19 du 19 avril 2020.
Disponible sur https://www.gouvernement.fr/sites/default/files/document/document/2020/04/presentation_-_conference_de_presse_sur_le_covid19_-_19.04.2020.pdf, consulté le 25 avril 2020.
3. Gouvernement. Plan de préparation de la sortie du confinement. Jean Castex, 27 avril et 6 mai 2020
Disponible sur : https://www.gouvernement.fr/sites/default/files/rapport_jean_castex_-_preparation_de_la_sortie_du_confinement.pdf, consulté le 14 mai 2020.
4. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) - Communiqué de presse du 29/04/2020 « NIH Clinical Trial Shows Remdesivir Accelerates Recovery from Advanced COVID-19 »
Disponible sur : <https://www.niaid.nih.gov/news-events/nih-clinical-trial-shows-remdesivir-accelerates-recovery-advanced-covid-19>, consulté le 10 mai 2020
5. Gilead - Communiqué de presse du 29/04/2020 « Gilead Announces Results From Phase 3 Trial of Investigational Antiviral Remdesivir in Patients With Severe COVID-19 »
Disponible sur <https://www.gilead.com/news-and-press/press-room/press-releases/2020/4/gilead-announces-results-from-phase-3-trial-of-investigational-antiviral-remdesivir-in-patients-with-severe-covid-19>, consulté le 10 mai 2020.
6. Ministère des solidarités et de la santé. Communiqué de presse du 14 mai 2020 : Point de situation Covid-19.
Disponible sur https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/cp_dgs_point_de_situation_covid-19_140520.pdf, consulté le 14 mai 2020.
7. Sheahan T et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Science Translational Medicine*, 2017.
8. Sheahan T et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nature Communications*, 2020.
9. Wang M et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Research*, 2020.
10. Mulangu S et al. A randomized, controlled trial of Ebola virus disease therapeutics. *NEJM*, 2019.
11. Grein J et coll. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Apr 10. doi: 10.1056/NEJMoa2007016
Disponible sur <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7169476/pdf/NEJMoa2007016.pdf>, consulté le 134 mai 2020.
12. Wang Y et coll. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 29th April 2020, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31022-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31022-9)
Disponible sur [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)31022-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31022-9/fulltext), consulté le 14 mai 2020.

13. FDA. Emergency Use Authorization (EUA) for remdésivir. 1st May 2020 :
Disponible sur <https://www.fda.gov/media/137564/download>, consulté le 14 mai 2020.
14. FDA « Fact sheet for emergency use authorization (EUA) of remdesivir (GS-5734™),
Disponible sur <https://www.fda.gov/media/137566/download>, consulté le 14 mai 2020.
15. FDA news release 1st May 2020 « Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Issues Emergency Use Authorization for Potential COVID-19 Treatment
Disponible sur : <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-issues-emergency-use-authorization-potential-covid-19-treatment>, consulté le 14 mai 2020.
16. 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), du 23 mars 2020
Disponible sur <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/AvisRapportsDomaine?clefr=785>, consulté le 9 mai 2020.
17. EMA Press release « EMA recommends expanding remdesivir compassionate use to patients not on mechanical ventilation » 11th May 2020,
Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-expanding-remdesivir-compassionate-use-patients-not-mechanical-ventilation>, consulté le 12 mai 2020.
18. NIH. « Potential Antiviral Drugs Under Evaluation for the Treatment of COVID-19. 12th May 2020 »
Disponible sur : <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/antiviral-therapy/>, consulté le 14 mai 2020.
19. Ison MG et coll. Emergency Use Authorization of Remdesivir : The Need for a Transparent Distribution Process. Published Online:May 14, 2020. ; doi:10.1001/jama.2020.8863
Disponible sur <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2766216>, consulté le 15 mai 2020.
20. Inserm. DisCoVeRy : Point d'étape au 14 mai 2020.
Disponible sur : <https://presse.inserm.fr/en/discovery-point-detape-au-14-mai-2020/39499/>, consulté le 14 mai 2020 et sur <https://www.infectiologie.com/fr/actualites/discovery-point-de-situation -n.html>

Annexe 1 – Saisine de la Direction générale de la santé en date du 8 mai 2020

De : SALOMON, Jérôme (DGS) <Jerome.SALOMON@sante.gouv.fr>

Envoyé : vendredi 8 mai 2020 17:31

À : HCSP-SECR-GENERAL <HCSP-SECR-GENERAL@sante.gouv.fr>; CHAUVIN, Franck (DGS/MSR/SGHCSP) <franck.chauvin@sante.gouv.fr>

Objet : HCSP saisine REMDESIVIR - répartition des doses

Monsieur le Président, Cher Franck,

Le laboratoire GILEAD Sciences portera dans la journée à la connaissance du groupe de travail thérapeutique du Haut conseil les données cliniques disponibles sur le Remdesivir et qui ont été versées par l'industriel [REDACTED]

Une démarche parallèle et concertée entre le HCSP et l'ANSM me semble indispensable à cet effet.

En outre, au-delà de la prise en compte de ces données dans le cadre de la révision de l'avis du GT thérapeutique, votre avis est demandé concernant la démarche à adopter afin d'organiser de manière adaptée la répartition des doses [REDACTED] tandis que potentiellement la population cible peut être bien plus importante.

Votre expertise est attendue, au plus tard pour le 15 mai, compte tenu de l'importance de disposer des modalités de répartition de manière synchrone la potentielle délivrance [REDACTED]

Amitiés,

Professeur Jérôme SALOMON, CMO, MD, MPH, PhD
Directeur général de la Santé / Directeur de crise
Direction Générale de la Santé, Paris, FRANCE



**MINISTÈRE
DES SOLIDARITÉS
ET DE LA SANTÉ**

*Liberté
Égalité
Fraternité*

Coronavirus : il existe des gestes simples pour vous protéger et protéger votre entourage



Se laver les mains
très régulièrement



Tousser ou éternuer dans
son coude ou dans un mouchoir



Utiliser des mouchoirs
à usage unique



Saluer sans se serrer la main,
éviter les embrassades

Annexe 2 - Composition du groupe de travail (GT) dédié

Membre qualifié de la Commission spécialisée « Système de santé et sécurité des patients » :

- Didier LEPELLETIER

Membres qualifiés de la Commission spécialisée « Maladies infectieuses et maladies émergentes » :

- Daniel CAMUS
- Céline CAZORLA
- Christian CHIDIAC
- Bruno HOEN
- Sophie MATHERON, pilote du GT
- Elisabeth NICAND
- Henri PARTOUCHE
- Bruno POZZETTO

Autres membres du GT

- Claire ANDREJAK, pneumologie, CHU Amiens
- Charles-Edouard LUYT, réanimation, CHU Pitié-Salpêtrière
- Nadia SAÏDANI, Centre hospitalier de Cornouaille
- Représentant du CNR des Virus des infections respiratoires (dont la grippe) : Sylvie VAN DER WERF
- Représentant de l'ANSM : Nathalie MORGENSZTEJN

Relecteur : Louis-Rachid SALMI, Institut de santé publique, d'épidémiologie et de développement (ISPED), CHU Bordeaux

Secrétariat général du HCSP :

- Ann PARIENTE-KHAYAT

Annexe 3 – Liste des experts auditionnés

Etienne Jahouvey, chef du service d'urgences et de réanimation pédiatriques, Hôpital Mère-enfants, CHU Lyon, le 12 mai 2020

Marc Leone, chef du service de réanimation Marseille, Hôpital Nord, APHM le 13 mai 2020

Xavier Lescure, médecin infectiologue CHU Bichat-Claude Bernard (APHP), le 13 mai 2020

Jean-François Timsit, chef du service de réanimation médicale et des maladies infectieuses, CHU Bichat-Claude Bernard (APHP), le 12 mai 2020

Le 15 mai 2020

Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

www.hcsp.fr