

13 mai 2020

Réponse
rapide

COVID-19 et Remdésivir

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

Cette réponse rapide a été préparée par les professionnels scientifiques de la Direction de l'évaluation des médicaments et des technologies à des fins de remboursement et de la Direction des services de santé de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

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

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2020

Bibliothèque et Archives Canada, 2020

ISSN 1915-3104 INESSS (PDF) 978-2-550-86376-2 (PDF)

© 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. XX 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 susceptibles de lui faire modifier cette réponse rapide.

NOTE : Dans cette mise à jour, plusieurs nouvelles sections (en bleu) ont été ajoutées.

POSITION DE L'INESSS

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

PROPHYLAXIE

- L'absence de données d'efficacité concernant l'utilisation du 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.

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]

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.

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]

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

- Les données empreintes d'incertitude documentant l'efficacité de ce médicament ne permettent pas de recommander l'usage du remdésivir en dehors d'un protocole de recherche chez les patients ayant un diagnostic confirmé de COVID-19 dont l'état clinique nécessite une hospitalisation.

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur un ECRA de 237 sujets et sur une série de cas de 53 sujets, indique que l'usage du remdésivir ne semble pas amener d'amélioration clinique significative chez des sujets adultes atteints de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation [Niveau de preuve scientifique insuffisant].

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur un ECRA de 237 sujets et une série de cas de 53 sujets, indique que l'usage du remdésivir ne semble pas amener de différence statistiquement significative sur le taux de mortalité des sujets adultes atteints de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation [Niveau de preuve scientifique insuffisant].

Des essais cliniques sont toujours en cours de réalisation au Canada et à l'international; ils permettront de mieux apprécier les effets du remdésivir dans l'évolution clinique de la COVID-19 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. Le remdésivir n'est actuellement pas commercialisé au Canada et jusqu'au 23 mars 2020, le remdésivir était accessible par un programme d'accès spécial de Santé Canada [Gilead, 2020b; Santé Canada, 2020a]. Toutefois, en raison d'une augmentation exponentielle du nombre de demandes d'utilisation compassionnelle du remdésivir, l'accessibilité à ce dernier est maintenant 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, 2020a; Liu, 2020].

Le 1^{er} mai 2020, en se basant sur des résultats préliminaires non publiés de l'étude menée par le National Institute for Allergy and Infectious Disease (NIAID) aux États-Unis, la Food and Drug Administration (FDA) autorisait l'usage d'urgence du remdésivir pour les patients (enfant et adultes) hospitalisés à un stade sévère de la COVID-19 ($PAO_2 \leq 94\%$, nécessitant une oxygénation, une ventilation mécanique ou une oxygénation extracorporelle par membrane [ECMO]). Le Japon a également approuvé l'utilisation du remdésivir, le 7 mai dernier [Kiyoshi Takenaka, 2020]. De son côté, Santé Canada

évaluée, à travers un processus d'examen accéléré, la demande d'approbation et d'accès au marché canadien du remdésivir effectué par le fabricant Gilead Sciences. Toutefois, selon l'information tirée d'un article de l'Actualité médicale, le journal des médecins francophone du Québec, il ne serait pas question pour Santé Canada d'accorder une autorisation pour une utilisation en urgence comme l'a fait la FDA et le Japon [Ste-Marie, 2020].

Compte tenu de la publication d'une nouvelle étude clinique et de nouvelles prises de position sur l'usage du remdésivir comme traitement à visée thérapeutique par d'autres pays, il a été convenu par l'INESSS de mettre à jour cette réponse rapide.

1. MÉTHODOLOGIE

Questions d'évaluation

Est-ce que le remdésivir est efficace et sécuritaire pour un usage en prévention de la COVID-19?

Est-ce que le remdésivir est efficace et sécuritaire pour traiter les patients (adulte, enfant, femme enceinte) COVID-19 confirmés dont l'état n'exige pas une hospitalisation?

Est-ce que le remdésivir est efficace et sécuritaire pour traiter les patients (adulte, enfant, femme enceinte) COVID-19 confirmés dont l'état exige une hospitalisation?

Quelle est la position des sociétés savantes, des agences règlementaires, 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 11 mai 2020) : PubMed, EMBASE, EBM Reviews, Tripdatabase, Cochrane, plateforme medRxIV, ClinicalTrials,

Autres sources de données (à partir du 17 mars 2020, mise à jour 11 mai 2020) : Agences de santé publique (Québec, Canada, France), sites web de ministères de la santé d'autre pays (Royaume-Uni, Australie, Belgique, France), Organisation mondiale de la santé (OMS), Centers for disease control aux États-Unis (CDC), Uptodate, Vigilance. 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;

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)

Briggs *et al.*, 2009], LactMed Drugs and lactation database/UKTIS UK Teratology information service⁵) et des ressources spécialisées en pédiatrie [AAP, 2018]. La monographie du remdésivir [Santé Canada, 2019] ainsi que des bases de référence concernant les interactions médicamenteuses des médicaments antirétroviraux ont également été consultées.

Sélection des publications :

La sélection des documents permettant de répondre aux questions d'évaluation a été effectuée par un seul professionnel scientifique. 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, 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 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

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

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.

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 descriptive a été réalisée alors qu'une synthèse narrative a été effectuée pour la physiopathologie de la COVID-19 ainsi que pour les propriétés antivirales du remdésivir.

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 +/- soins standards
Comparateur	Placébo, soins standards, autres médicaments
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	Rapport de cas ; série de cas < 20 à moins d'une étude conduite en Amérique du Nord ; étude descriptive ; résumé d'étude sans l'article complet ; lettre à l'éditeur, éditorial
Intervention	Produits sanguins, traitement non pharmacologique, médicament dans la prise en charge globale et non ciblé COVID-19
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)

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, italien, espagnol

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, 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 dernier, 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 15 avril dernier, le groupe d'experts a été réuni et informé des nouvelles données scientifiques portant sur remdésivir depuis le 23 mars 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. Pour cette mise à jour le groupe d'expert n'a pas été consulté.

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 rapide 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 rapide 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, maladie causée par l'infection à SRAS-CoV-2 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 et données pré-cliniques

- Le remdésivir (ou GS-5734) est un analogue de l'adénosine dont le métabolite nucléosidique triphosphaté est incorporé dans le l'ARN viral naissant menant à un arrêt prématuré de sa production inhibant par conséquent la réplication du virus à ARN sensible [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].
- 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 (p. ex. : ribavirin, favipiravir, chloroquine) [Wang *et al.*, 2020a].
- Le mécanisme d'élimination et la voie de clairance du remdésivir chez l'humain ne sont pas connus actuellement [Drugbank, 2019].

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.

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.

En date du 11 mai 2020, une nouvelle étude a été retenue depuis la dernière mise à jour de ce document (17 avril 2020). En raison de la disponibilité de devis mieux adaptés, avec une qualité méthodologique jugée plus acceptable, depuis la dernière mise à jour de ce document, les rapports de cas et les séries de cas de moins de 20 cas ont été soit retirés ou non décrits.

2.1.3.1. Remdésivir en prophylaxie

En date du 11 mai 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

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

2.1.3.2. Remdésivir chez des patients non hospitalisés

En date du 11 mai 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

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

2.1.3.3. Remdésivir chez des patients hospitalisés

En date du 11 mai 2020, deux publications ont été retenues, une série de cas comprenant 61 patients [Grein *et al.*, 2020] et un essai comparatif à répartition aléatoire

(ECRA) comprenant 237 patients qui a été publié depuis la dernière mise à jour [Wang *et al.*, 2020b]. Trois rapports de cas documentant l'usage du remdésivir grâce à un accès compassionnel chez des patients atteints sévèrement de la COVID-19 ont également été identifiés dans la littérature scientifique [Hillaker *et al.*, 2020; Holshue *et al.*, 2020; Lescure *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, les deux publications retenues ont été révisées par des pairs [Grein *et al.*, 2020; Wang *et al.*, 2020b]. L'ECRA (à double insu), réalisé avec un groupe placebo, a été conduit en Chine alors que la série de cas, sans groupe comparateur, provient de cas de 9 pays (tableau B-1) toutefois, 81 % des sujets de l'étude provenaient des États-Unis, du Japon ou de l'Italie. Toutes incluaient des sujets adultes hospitalisés avec une saturation en oxygène de 94 % ou moins. La posologie est la même soit 200 mg en intraveineuse au jour 1 puis 100 mg/jour les jours suivants pour une durée maximale de 10 jours. Les auteurs précisent peu les soins standards reçus et les analyses tiennent rarement compte de ces soins.

Les paramètres cliniques d'intérêt sont variables entre les publications, toutefois l'amélioration ou la détérioration clinique, le taux de mortalité et l'innocuité sont des paramètres ayant été mesurés dans toutes les études retenues. Des analyses secondaires de sous-groupes sont également présentes soit en fonction de l'âge, du mode de ventilation employé (invasif vs non-invasif) ou du nombre de jours avec des symptômes. 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].

En plus des limites et biais associés au devis (p. ex. : absence de comparateur, durée de suivi courte et variable) de l'étude observationnelle descriptive financée par Gilead Sciences et présentant une série de cas, l'information pour 8 patients ayant été traités initialement est manquante de même que l'association entre la réduction de la charge virale et le traitement avec le remdésivir [Grein *et al.*, 2020]. Dans les deux études retenues, une hétérogénéité est constatée au niveau de certaines caractéristiques de base des patients (p. ex. : comorbidités, stade de la maladie) ce qui pourrait avoir influencé les résultats rapportés. Les tests statistiques utilisés par les auteurs n'ont pas toujours permis de prendre en compte ces facteurs confondants dans les analyses. De plus, 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].

Résultat sur l'évolution clinique et le pronostic

Dans l'étude de Grein *et coll.*, les auteurs présentent les données complètes de 53 sujets sur 61 ayant été traités avec du remdésivir pour la plupart sur une période de 10 jours (75 %) [Grein *et al.*, 2020]. Lors d'une période de suivi médian de 18 jours (écart interquartile [EIQ] : 13 à 23) après le début du traitement, une amélioration au niveau du

soutien en oxygénation a été constatée pour 68 % des patients, alors que 15 % des sujets ont montré une aggravation. Parmi les sujets ayant montré de l'amélioration, 100 % de ceux qui respiraient de l'air ambiant ou qui était en oxygénation à faible débit et 71 % des sujets recevant de la ventilation non invasive se sont améliorés. Parmi les sujets recevant de la ventilation mécanique, 57 % ont été extubés alors que pour 75 % des sujets en oxygénation par membrane extracorporelle (ECMO) cette dernière a été arrêtée. Au moment du suivi le plus récent, 47 % des sujets avaient quitté l'hôpital. Selon une analyse de Kaplan-Meier, l'incidence clinique d'amélioration¹¹ reliée au remdésivir serait estimée, lors d'un suivi des sujets sur une période de 28 jours, à 84 % (intervalle de confiance [IC] à 95 % : 70 à 99) (annexe B, tableau B-2). À noter, l'amélioration clinique était moins fréquente chez les sujets recevant une ventilation invasive au départ que non invasive (rapport de risque instantané [RRI] : 0,33 ; IC à 95 % : 0,16 à 0,68) de même que chez les sujets de plus de 70 ans comparativement à ceux de moins de 50 ans (RRI : 0,29 ; IC à 95 % : 0,11 à 0,74).

Dans l'ECRA de Wang et coll. qui a été effectué chez 237 patients, les auteurs analysent l'amélioration clinique à la suite du traitement sur une échelle ordinale de 6 points¹². Ces derniers ont constaté que le nombre de jours avant l'obtention d'une amélioration clinique de 2 points sur l'échelle n'était pas significativement différent entre le groupe traité au remdésivir et le groupe placebo (21 jours [EIQ : 13-28] vs 23 jours [EIQ : 15-28] respectivement; rapport des risques instantanés [RRI] = 1,23 [IC à 95 % : 0,87 à 1,75]). L'absence de différences statistiques significatives entre les deux groupes de traitement a également été observée pour une amélioration clinique de 1 point ou pour une détérioration clinique de 1 point (annexe B, tableau B-2). Dans une analyse de sous-groupe, lorsque seuls les patients dont les symptômes sont apparus depuis moins de 10 jours ont été analysés, le nombre de jours avant l'obtention d'une amélioration clinique de 2 points sur l'échelle ordinale a été de 18 jours (EIQ : 12-28) pour les patients traités au remdésivir et de 23 jours (EIQ : 15-28) pour les patients du groupe placebo, toujours sans différence statistiquement significative entre les deux groupes (RRI = 1,52 [IC à 95% : 0,95 à 2,43]). Lorsque l'amélioration clinique à 28 jours est calculée par les auteurs, 65 % des patients du groupe traité avec le remdésivir contre 58 % de ceux du groupe placebo ont eu une amélioration clinique, ce qui constitue une différence non statistiquement significative entre les deux groupes. Les auteurs ont également indiqué qu'aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les deux groupes en ce qui a trait au nombre de jours d'hospitalisation, à la durée du besoin en oxygénation, de même qu'à la durée du besoin d'une oxygénation invasive (ventilation mécanique).

¹¹ L'incidence clinique d'amélioration est définie par une sortie de l'hôpital ou par une baisse de deux points ou plus sur l'échelle ordinale de 6 points suivante : 6 — Mort, 5 — Oxygénation invasive, 4 — Oxygénation non invasive, 3 — Oxygénation à faible débit, 2 — Air ambiant, 1 — Sortie de l'hôpital

¹² Échelle ordinale à 6 points pour un patient hospitalisé employé : 6 – Mort, 5 – Oxygénation invasive ou ECMO, 4 – Oxygénation non invasive, 3 – Oxygénation à faible débit, 2 – Sans besoin d'oxygénation, 1 – Sortie de l'hôpital

Résultat sur la mortalité

Dans l'étude de Grein et coll., en ce qui concerne le taux de mortalité pour 100 hospitalisations, aucune différence substantielle n'a été observée entre les sujets recevant de la ventilation invasive (0,57 ; IC à 95 % : 0 à 1,2) comparés à ceux sous ventilation non invasive (0,51 ; IC à 95 % : 0,07 à 1,1) [Grein *et al.*, 2020]. Toutefois, le risque de mortalité était plus élevé chez les sujets sous ventilation invasive (RRI : 2,78; IC à 95 % : 0,33 à 23,19), âgés de plus de 70 ans (RRI : 11,34 ; IC à 95 % : 1,36 à 94,17) et chez les sujets ayant un niveau élevé de créatinine sérique au départ (RRI : 1,91 ; IC à 95 % : 1,22 à 2,99).

Dans l'ECRA de Wang et coll., les auteurs indiquent que le taux de mortalité après 28 jours n'était pas significativement différent entre le groupe traité avec du remdésivir et le groupe placebo (13,9 % vs 12,8 % respectivement, différence = 1,1% [IC à 95 % : -8,1 à 10,3]) [Wang *et al.*, 2020b]. Sans obtenir de différences statistiquement significatives, les auteurs ont constaté une plus grande mortalité 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.

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

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur un ECRA de 237 sujets et sur une série de cas de 53 sujets, indique que l'usage du remdésivir ne semble pas amener d'amélioration clinique significative chez des patients atteints de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation.

À noter, l'étude concernant une série de cas ne comprend aucun comparateur et l'ECRA, quant à lui, n'a pas atteint une puissance statistique adéquate (58 %) pour permettre de détecter une différence statistiquement significative entre les deux groupes de traitement.

Niveau de preuve scientifique : Insuffisant

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur un ECRA de 237 sujets et une série de cas de 53 sujets, indique que l'usage du remdésivir ne semble pas amener de différence statistiquement significative sur le taux de mortalité des patients atteints de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation.

À noter, l'étude concernant une série de cas ne comprend aucun comparateur et l'ECRA, quant à lui, n'a pas atteint une puissance statistique adéquate (58 %) pour permettre de détecter une différence statistiquement significative entre les deux groupes de traitement.

Niveau de preuve scientifique : insuffisant

2.1.4. Données cliniques sur l'innocuité

Peu d'informations sur le profil d'innocuité du remdésivir sont disponibles en raison de sa nature expérimentale et du manque de recul clinique, et ce autant chez l'adulte, la femme enceinte et les enfants [FDA, 2020; Drugbank, 2019]. Les études pré-cliniques indiquent qu'il pourrait cibler le rein ; des essais chez des volontaires sains ont également révélé une augmentation possible des transaminases [FDA, 2020; University of Michigan, 2020]. **Des effets indésirables reliés à l'infusion du médicament sont également possibles (p. ex. : nausées, vomissement, frisson) [FDA, 2020].**

Dans l'étude de Grein et coll., 60 % des sujets ont rapporté des effets indésirables (p. ex : diarrhée, éruption cutanée, déficience rénale, hypotension, élévation des enzymes hépatiques) et plus souvent chez les sujets recevant de la ventilation invasive [Grein et al., 2020]. Des effets indésirables sévères ont été observés pour 23 % des sujets (p. ex : syndrome de défaillance multiviscérale, choc septique, lésion rénale aiguë, hypotension).

Dans l'ECRA de Wang et coll., des effets indésirables ont été rapportés chez 65,8 % des patients dans le groupe traité au remdésivir contre 64 % dans le groupe placebo [Wang et al., 2020b]. En ce qui concerne les effets indésirables sévères, 18,1 % de patients en ont rapportés lors du traitement au remdésivir et 25,6 % des patients pour le groupe placebo. Parmi les effets indésirables sévères, l'apparition d'un SDRA ou d'une insuffisance cardio-respiratoire était les plus fréquentes. Finalement, les effets indésirables ont mené à un arrêt du traitement chez 11,6 % des patients du groupe traité au remdésivir comparativement à 5,1% dans le groupe placebo.

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 un ECRA de 237 sujets et sur une série de cas de 53 sujets semble indiquer que l'usage du remdésivir pendant 10 jours n'entraîne pas d'effets indésirables majeurs.

À noter, l'étude concernant une série de cas ne comprend aucun comparateur et l'ECRA, quant à lui, n'a pas atteint une puissance statistique adéquate (58 %) pour permettre de détecter une différence statistiquement significative entre les deux groupes de traitement.

Niveau de preuve scientifique : Faible

2.1.5. Études cliniques en cours enregistrées sur le site de clinical trials

En date du 11 mai 2020, 11 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 est disponible sur le [site web de l'INESSS](#). **Des résultats préliminaires à caractère potentiellement positif provenant de deux études cliniques en cours ([NCT04292899](#) et [NCT04280705](#)) ont été divulgués soit sur la plateforme web du**

fabricant pharmaceutique ([Gilead sciences](#)) ou du commanditaire de l'étude ([National Institute of Health \[NIH\], NIAID](#)).

2.1.6. Recommandations cliniques publiées

En date du 11 mai 2020, 18 documents provenant d'agences de santé publique, 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 dont quatre depuis la mise à jour (annexe C, tableau C-1).

La majorité des guides de pratique clinique mentionnent qu'il n'y a pas actuellement de preuve suffisante pour recommander un traitement spécifique pour les sujets atteints du COVID-19 et mentionne que tout traitement devrait être administré dans le cadre d'un essai comparatif à répartition aléatoire [Alhazzani *et al.*, 2020; Australian and New Zealand Intensive Care Society, 2020; BMJ Best practice, 2020; Center for Disease Control and Prevention, 2020; IDSA, 2020; Jin *et al.*, 2020; New South Wales Health, 2020; Sanford Guide, 2020; WHO, 2020].

Dans le contexte d'urgence sanitaire, un certain nombre de juridictions recommande toutefois de recourir à différentes molécules seules ou en association (annexe C, tableau C-1). Les lignes directrices italiennes, espagnoles, françaises et belges recommandent avec prudence et lorsqu'accessible l'usage du remdésivir chez des patients avec une atteinte allant de sévère à critique et toujours dans le cadre d'un usage compassionnel [Dirección General de Salud Pública, 2020; National Institute for the Infectious Diseases (Italy), 2020; Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali, 2020; Van Ierssel *et al.*, 2020]. La posologie recommandée est semblable dans toutes les lignes directrices consultées et consiste en une dose de charge de 200 mg le premier jour, suivie d'une dose de maintien de 100 mg/jour du jour 2 jusqu'au jour 5 à 10, en fonction de l'état clinique du patient. Dans le guide italien provenant de la Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT) la combinaison avec 500 mg BID de chloroquine (ou hydroxychloroquine) pour 20 jours est également évoquée [Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali, 2020]. [Chez les enfants, dans un guide en provenance des États-Unis et du Canada, le remdésivir est l'antiviral recommandé lorsqu'un recours à un agent antiviral est envisagé \[Chiotos *et al.*, 2020\].](#)

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 fœtale 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. Malgré tout, au-delà de l'incertitude des données scientifiques et des barrières à l'accessibilité, la prise de décision par un comité interdisciplinaire d'experts multicentrique pose des enjeux de complexité dans la mise en place, l'opérationnalisation et le délai de réponse d'une telle structure décisionnelle dans un contexte d'urgence sanitaire. 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 15 avril dernier, le groupe d'experts a été réuni et informé des nouvelles données scientifiques portant sur le remdésivir depuis le 23 mars 2020. À cette occasion, il leur a été demandé si les nouvelles données 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.

DISCUSSION

- Malgré des données issues d'études conduites *in vitro* et *in vivo* indiquant que le remdésivir pourrait exercer une action antivirale contre le coronavirus MERS-CoV, le SRAS-CoV et le SRAS-CoV-2, l'état actuel des connaissances ne permet pas d'associer ou d'exclure ces phénomènes chez l'humain, aux posologies utilisées, dans le contexte de la COVID-19.
- Il n'y a actuellement aucune donnée scientifique dans la littérature qui permet d'apprécier 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 [Niveau de preuve scientifique insuffisant].
- L'état actuel des connaissances scientifiques ne permet pas de déterminer :
 - si l'usage du remdésivir, comparativement à l'usage d'un placebo, mène à une amélioration clinique des sujets adultes atteints de la COVID-19 qui requièrent une hospitalisation [Grein *et al.*, 2020; Wang *et al.*, 2020b] [Niveau de preuve scientifique: insuffisant].
 - si le recours au remdésivir, comparativement à l'usage d'un placebo, réduit les risques ou le taux de mortalité des sujets adultes atteints de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation [Grein *et al.*, 2020; Wang *et al.*, 2020b] [Niveau de preuve scientifique : insuffisant].
- Les profils d'innocuité et d'interactions médicamenteuses du remdésivir sont peu connus actuellement en raison de sa nature expérimentale et 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, 2020]. L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur un ECRA de 237 sujets et sur une série de cas de 53 sujets semble cependant indiquer que l'usage du remdésivir pendant 10 jours n'entraîne pas d'effets indésirables majeurs chez les adultes atteints de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation [Niveau de preuve scientifique : faible].
- La majorité des experts consultés sont en faveur d'un recours à des médicaments à visée thérapeutique de la COVID-19 dans le cadre de protocoles de recherche compte tenu de l'état actuel des connaissances scientifiques. Tout comme la communauté médicale internationale, il existe parmi les experts québécois consultés une division quant au caractère approprié de recourir à de tels médicaments en dehors de protocole de recherche pour les patients hospitalisés, en raison de l'absence de données d'efficacité d'un niveau de preuve scientifique acceptable. Pour les cas sévères qui ne seraient pas admissibles à un protocole de recherche, la proposition d'une utilisation au cas par cas de ces molécules, soutenu par un comité interdisciplinaire d'experts multicentrique, a mené à des avis divisés, notamment en raison d'enjeux de complexité de mettre en place et d'opérationnaliser une telle structure et du délai de réponse dans un contexte d'urgence sanitaire.

- Le 15 avril dernier, le groupe d'experts a été réuni et informé des nouvelles données scientifiques portant sur le remdésivir publiées depuis le 23 mars 2020. À cette occasion, il leur a été demandé si ces nouvelles données influençaient leur avis quant au besoin de prioriser l'inclusion des patients dans des protocoles de recherche pour recourir à ces molécules. À l'unanimité les experts ont maintenu leur position du 30 mars 2020.
- Le stade de la maladie auquel ce traitement devrait être donné demeure une question cruciale considérant les mécanismes biologiques qui sous-tendent les bénéfices cliniques escomptés avec cette option thérapeutique. L'usage du remdésivir, en dehors d'un protocole de recherche, se limite actuellement à un accès pour un usage compassionnel restreint.
- Cette réponse rapide, 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. D'autres essais cliniques sont en cours de réalisation à l'international et permettront de mieux apprécier les effets du remdésivir dans l'évolution clinique de la COVID-19. Par ailleurs, les positions ne découlent pas d'un processus de consultation élaboré.
- En demeurant à l'affût des nouvelles données scientifiques, cette réponse rapide 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.

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;
- Australian and New Zealand Intensive Care Society. ANZICS COVID-19 Guidelines. Melbourne : ANZICS; 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, Dinnon 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) [site Web]. 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.
- 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 [site Web]. 2019. Disponible à : <https://www.drugbank.ca/drugs/DB14761> (consulté le 15 avril 2020).
- 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. *Int J Antimicrob 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; 2020.
- 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.
- Fu Y, Cheng Y, Wu Y. Understanding SARS-CoV-2-Mediated Inflammatory Responses: From Mechanisms to Potential Therapeutic Tools. *Virol Sin* 2020;
- Gilead. Criteria to submit a compassionate use request for remdesivir [site Web]. Gilead; 2020a. Disponible à : <https://rdvcu.gilead.com/> (consulté le 18 mars 2020).
- Gilead. Gilead Sciences Statement on Access to Remdesivir Outside of Clinical Trials [site Web]. Foster City, CA : 2020b. 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).
- 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;
- 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).
- Hillaker E, Belfer JJ, Bondici A, Murad H, Dumkow LE. Delayed Initiation of Remdesivir in a COVID-19 Positive Patient. *Pharmacotherapy* 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.
- IDSA. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 Infection. 2020(April 11, 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;
- 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;
- 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' [site Web]. 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.
- National Institute for the Infectious Diseases (Italy). Recommendations for COVID-19 clinical management. Rome : NIID, IRCCS; 2020.
- National institute of Health. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines - 21 avril 2020 [site Web]. États-Unis : NIH; 2020. Disponible à : <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/> (consulté le 7 mai 2020).
- New South Wales Health. NSW Health Interim Guidance on use of antiviral therapy in COVID-19 [site Web]. UK : NSW; 2020. Disponible à : <https://www.health.nsw.gov.au/Infectious/diseases/Pages/covid-19-antiviral-therapy-interim-guidance.aspx> (consulté le 30 mars 2020).
- NICE. Coronavirus (COVID-19) [site Web]. 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).

- 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.
- Sanford Guide. Coronavirus, COVID-19, SARS [site Web]. Sperryville : Antimicrobial Therapy, Inc.; 2020. Disponible à : <https://webedition.sanfordguide.com/en/sanford-guide-online/disease-clinical-condition/coronavirus> (consulté le 30 mars 2020).
- Santé Canada. Accès spécial au remdésivir [site Web]. Canada : Santé Canada; 2020a. 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. Prise en charge clinique des patients atteints d'une forme modérée ou grave de la COVID 19 – Lignes directrices provisoires [site Web]. Gouvernement du Canada; 2020b. 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. Base de données sur les produits pharmaceutiques (BDPP) [site Web]. Ottawa, ON : Santé Canada; 2019. Disponible à : <https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/> (consulté le 01 octobre 2019).
- 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.
- Ste-Marie M. Remdésivir: Santé Canada veut accélérer le processus d'examen. Québec : Profession Santé; L'Actualité Médicale 2020;13.05.2020.
- 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.

- University of Michigan. Inpatient Guidance For Treatment Of Covid-19 In Adults And Children [site Web]. 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 [site Web]. Belgique 2020 :. Disponible à : https://epidemiology.wiv-isp.be/ID/Documents/Covid19/COVID-19_InterimGuidelines_Treatment_ENG.pdf (consulté le 2 avril 2020).
- 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. *The Lancet* 2020b;
- 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. 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 : 11 mai 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 molcul*[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 kevzara[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 tamiflu[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 : 11 mai 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 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 kevozara 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 xofluz).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 : 11 mai 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 kevozara 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

Auteurs (Mois, année) Référence		Grein et coll. (10 Avril, 2020) [Grein <i>et al.</i> , 2020]	Wang et coll. (29 Avril, 2020) [Wang <i>et al.</i> , 2020b]
Journal, plateforme		The New England Journal of Medicine	Lancet
Pays		États-Unis, Japon, Italie, Autriche, France, Espagne, Pays-Bas, Canada, Allemagne	Chine
Période de recrutement/ révision dossiers médicaux		25 janvier au 7 mars 2020	6 février au 12 mars 2020
Devis, design Nbre d'établissement # de l'étude (NCT, CHCTR, EuDRA CT)		Série de cas, sans contrôle n.d. n.d.	ECRA, double insu 10 établissements NCT04257656
N	Total	61	237
	Groupe intervention	53	158
	Groupe comparateur	s.o.	79
Caractéristiques population incluse	Stade de la COVID-19	- Hospitalisé - Infection au SARS-CoV-2 confirmé - Saturation en oxygène \leq 94%	- \geq 18 ans - Infection au SRAS-CoV-2 confirmée - Hospitalisé - Pneumonie confirmée - COVID-19 sévère - Saturation en oxygène \leq 94% - PaO ₂ /FIO ₂ ratio \leq 300 mmHg - Apparition des symptômes depuis 12 jours ou moins
	Âge	Médiane 64 ans (EIQ : 48-71)	Médiane 65 ans (EIQ : 56-71)
	Homme	75 %	59,3 %
	Comorbidités	68 %	70,7 %
Critères d'exclusion de l'essai		n.d.	- Grossesse ou en allaitement - Cirrhose hépatique; - ALT et AST supérieur à 5x la limite supérieure normale - Déficience rénale (filtration glomérulaire < 30 mL/min par 1,73 m ²) - Recevoir une thérapie de 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.
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.
Comparateur		s.o.	Placébo IV pour 10 jours.
Paramètres d'intérêts		- Besoin de support en oxygénation après le traitement	- Amélioration clinique - Détérioration clinique

	<ul style="list-style-type: none"> - Risque d'amélioration - Mortalité et risque de mortalité - Effets indésirables 	<ul style="list-style-type: none"> - Mortalité - ARN viral - Effets indésirables
Limites et biais	<ul style="list-style-type: none"> - Biais et limites associées au devis - Absence de comparateur - Faible taille de l'échantillonnage - Durée du suivi relativement courte - Hétérogénéité au niveau des caractéristiques de la population - Aucune analyse de l'effet du traitement sur la charge virale - 8 patients sans information (13 %) - Financée par Gilead Sciences 	<ul style="list-style-type: none"> - 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) - 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

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

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 (IC 95%)	Direction de l'effet (Φ ↑ ↓)	
			Groupe contrôle n = 78				Population ITT	n.d.	n.d.	n.d.	RRI = 1,34 (0,96 à 1,86)	↓ en faveur NSS	
							<u>Détérioration clinique de 1 point (ou mort) sur l'échelle de statut à 6 points</u> (nombre de jour médian (EIQ))						
							Population ITT	n.d.	n.d.	n.d.	RRI = 0,95 (0,55 à 1,64)	Φ	
							<u>Amélioration clinique après 28 jours</u> (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	
							<u>Mortalité après 28 jours</u> (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	
							<u>Effets indésirables (EI)</u> (n/tot, (%))						
							EI total	102/155 (65,8 %)	50/78 (64,1 %)	n.d.	n.d.	Φ	
							EI sévère	28/155 (18,1 %)	20/78 (25,6 %)	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	

EIQ : Écart interquartile; IV : Intraveineuse; RRI : Rapport des risques instantanés; NSS : Non statistiquement significatif; n.d. : Non disponible; PP : Per protocol; ITT : Intention de traiter

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 un ECRA de 237 sujets et sur une série de cas de 53 sujets, indique que l'usage du remdésivir ne semble pas amener d'amélioration clinique significative chez des sujets adultes atteints de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation.					
Patients atteints de COVID-19 hospitalisés	Quantité d'études : 2	Faible	Faible	Faible	Faible (Population, contexte clinique, outil d'évaluation, Chine, États-Unis, Japon, Italie)
	Devis : Série de cas / ECRA N total = 290				
	Biais/limites : Moyen (absence de comparateur [série de cas], population hétérogène, suivi de courte durée, financé par Gilead)				
	Précision et puissance : Série de cas : non applicable ECRA : inadéquate				
REMDÉSIVIR – MORTALITÉ					
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur un ECRA de 237 sujets et une série de cas de 53 sujets, indique que l'usage du remdésivir ne semble pas amener de différence statistiquement significative sur le taux de mortalité des sujets adultes atteints de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation.					
Patients atteints de COVID-19 hospitalisés	Quantité d'études : 2	Faible	Faible	Faible	Faible (Population, contexte clinique, outil d'évaluation, Chine, États-Unis, Japon, Italie)
	Devis : Série de cas / ECRA N total = 290				
	Biais/limites : Moyen (absence de comparateur [série de cas], population hétérogène, suivi de courte durée, financé par Gilead)				
	Précision et puissance : Série de cas : non applicable ECRA : inadéquate				
REMDÉSIVIR – INNOCUITÉ					
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur un ECRA de 237 sujets et sur une série de cas de 53 sujets semble indiquer que l'usage du remdésivir pendant 10 jours n'entraîne pas d'effets indésirables majeurs chez les adultes atteints de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation.					
Patients atteints de COVID-19 hospitalisés	Quantité d'études : 2	Faible	Modéré	Faible	Faible (Population, contexte clinique, outil d'évaluation, Chine, États-Unis, Japon, Italie)
	Devis : Série de cas / ECRA N total = 290				
	Biais/limites : Moyen (absence de comparateur [série de cas], population hétérogène, suivi de courte durée, financé par Gilead)				
	Précision et puissance : Série de cas : non applicable ECRA : inadéquate				
	Quantité d'études : 2				

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, remdesivir 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/Nouvelle Zélande (ANZICS) – 16 mars 2020 [Australian and New Zealand Intensive Care Society, 2020]	There are no proven pharmaceutical treatments for COVID-19 other than supportive care. All experimental therapies should be provided in the setting of a clinical trial.
Belgique (Consensus de cliniciens 2020) – 7 avril 2020 [Van Ierssel <i>et al.</i> , 2020]	Remdesivir seems promising in vitro (and in some case reports) but availability will remain a key issue for the coming weeks (very restricted use, to the most severe patients, but with also numerous exclusion criteria, which is unfortunately not the best scenario to test this drug). Several clinical trials are ongoing or planned. As on 24th of March, this drug is restricted in compassionate use for pregnant women and children only. Confirmed COVID-19 Critical disease - Remdesivir (compassionate use) : • 200 mg loading dose (IV, within 30 min) • 100 mg OD for 2 to 10 days
Canada (Santé Canada) – 2 avril [Santé Canada, 2020b]	À l'heure actuelle, il n'existe aucune donnée probante qui permettrait de recommander un traitement spécifique contre la COVID-19 aux patients chez qui la maladie est confirmée. De nombreux essais cliniques sont en cours au sujet de diverses contre-mesures médicales éventuelles. Tant que des thérapies spécifiques ne sont pas disponibles, tout médicament devrait être administré dans le cadre d'un essai contrôlé randomisé.
Chine (CCHC) – 4 mars 2020 [China National Health Commission, 2020]	Aucune mention
Chine – 6 février 2020 [Jin <i>et al.</i> , 2020]	Antiviral treatment: At present, there is no evidence from RCT to support specific drug treatment against the new coronavirus in suspected or confirmed cases.
Espagne (MSCBS) – 19 mars 2020 [Dirección General de Salud Pública, 2020]	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. 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.
États-Unis (IDSA) – 11 avril 2020 [Bhimraj <i>et al.</i> , 2020]	Because RCTs for remdesivir have not been completed, formalized recommendations will be made once the entire body of evidence for remdesivir is available.
États-Unis (CDC) – 3 avril 2020 [Center for Disease Control and Prevention, 2020]	No specific treatment for COVID-19 is currently FDA approved. No FDA-approved drugs have demonstrated safety and efficacy in randomized controlled trials for patients with COVID-19. Use of investigational therapies for treatment of COVID-19 should ideally be done in the context of enrollment in randomized controlled trials.
États-Unis (NIH) – 21 avril 2020 [National Institute of Health, 2020]	At present, no drug has been proven to be safe and effective for treating COVID-19. There are insufficient data to recommend either for or against the use of any antiviral or immunomodulatory therapy in patients with COVID-19 who have mild, moderate, severe, or critical illness (AIII). There are insufficient clinical data to recommend either for or against using the investigational antiviral drug remdesivir for the treatment of COVID-19 (AIII). Remdesivir as a treatment for COVID-19 is currently being investigated in clinical trials and is also available through expanded access and compassionate use mechanisms for certain patient populations.
États-Unis, Canada – 22 avril 2020 [Chiotos <i>et al.</i> , 2020]	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. 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)
Europe (ESICM - Surviving Sepsis Campaign COVID-19) – 28 mars 2020 [Alhazzani <i>et al.</i> , 2020]	There is insufficient evidence to issue a recommendation on the use of other antiviral agents in critically ill adults with COVID-19.

<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>Remdesivir : Posologie chez les sujets $\geq 40\ kg$: 200 mg à J1 – puis 100 mg/j de J2 à J10</p>
<p>Italie (NIID) – 17 mars 2020 [National Institute for the Infectious Diseases (Italy), 2020]</p>	<p>Remdesivir[®] (GS-57324), once daily intravenously: 200 mg loading dose, followed by 100 mg daily maintenance dose, during 10 days</p>
<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): 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) – 13 mars 2020 [WHO, 2020]</p>	<p>Aucune mention</p>
<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 mention</p>

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

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

