

Le Remdésivir mis officiellement sur la touche... Raoult avait raison, c'était juste une histoire de Big Pharma

écrit par L'Imprécateur | 25 septembre 2020



Fin août 2020, les laboratoires Gilead ont décidé de retirer leur demande d'inscription du remdésivir au remboursement en France (illustration).

Oui, Raoult avait raison, quand il disait que le Remdesivir ne servait à rien et en tout cas pas à soigner le covid ! Le preuve, Gilead renonce à faire une demande pour que son médicament soit remboursé, suite à l'avis négatif donné par la "Commission de la Transparence de la Haute Autorité de santé".

Le 17 septembre 2020, la Commission de la Transparence (CT) de la Haute Autorité de santé (HAS) a rendu public [son avis sur le remboursement du remdésivir \(VEKLURY\)](#) dans l'indication de son AMM* conditionnelle européenne, à savoir le traitement des adultes et des adolescents (à partir de 12 ans et pesant au moins 40 kg) présentant une pneumonie liée à la COVID-19 et nécessitant une oxygénothérapie. Cet avis

n'a pas fait l'objet d'une audition contradictoire avec les laboratoires Gilead, ceux-ci ayant décidé, au vu [des conclusions provisoires de la Commission](#), de retirer leur demande d'admission au remboursement dans l'attente de données cliniques supplémentaires.

Les données cliniques disponibles à ce jour sur le remdésivir montrent, dans l'indication de l'AMM européenne, un effet modeste sur la durée de rétablissement (en moyenne 11 jours au lieu de 15 dans le groupe placebo) et aucun effet sur la mortalité à J14. Les données sur la mortalité à J28 ne sont toujours pas disponibles.

Dans les formes modérées de la COVID-19, une [étude randomisée publiée en août dans le JAMA](#) montre un léger bénéfice clinique après 5 jours de traitement (mais pas après 10 jours de traitement). Enfin, une méta-analyse de 2 études cliniques, [récemment publiée dans PLOS Medicine](#), n'a pas mis en évidence d'effet du remdésivir sur la mortalité dans les formes sévères.

Les résultats des bras remdesivir des études internationales *Discovery* et *Solidarity* apporteront un éclairage complémentaire sur l'intérêt ou l'absence d'intérêt de cet antiviral dans la prise en charge de la COVID-19.

.

Le **remdésivir** (GS-5734, VEKLURY) est développé par les laboratoires Gilead. Son histoire clinique a débuté en 2015 lorsqu'il a été identifié comme pouvant inhiber la multiplication du **virus Ebola** *in vitro*. Depuis, toujours *in vitro*, il a montré une efficacité contre le virus de la maladie de Marburg, ainsi que contre plusieurs virus à ARN monocaténaire comme les virus Junin, Lassa, Nipah ou Hendra, le virus respiratoire syncytial (bronchiolite du nourrisson), et également le **MERS-CoV** et le **SARS-CoV-1**.

Le remdésivir est une prodrogue de la substance active GS-441524, un analogue nucléosidique de l'adénosine qui [perturbe l'ARN polymérase \(enzyme contribuant à la synthèse de l'ARN\) et qui n'est pas lu par l'exoribonucléase](#) (enzyme dégradant l'ARN), diminuant ainsi la production d'ARN viral. Le remdésivir a été cliniquement évalué lors de **l'épidémie de fièvre Ebola** qui a sévi au Kivu, République démocratique du Congo, à partir de 2018. Ces essais ont montré [une efficacité modérée](#), inférieure à celle des anticorps monoclonaux spécifiques et son développement dans cette indication a, de ce fait, été suspendu par le laboratoire propriétaire.

Le remdésivir dans le cadre de la COVID-19, une chronologie ultra-rapide

Parce que [GS-441524 est active contre le SARS-CoV-2 in vitro](#), le remdésivir a été administré à un premier patient de l'état de Washington (États-Unis) dès fin janvier 2020, sous la forme d'une ATU nominative (*Compassionate Use*). Le 17 mars 2020, les autorités sanitaires tchèques ont approuvé le remdésivir pour le traitement des malades atteints de formes sévères de COVID-19.

Le 20 mars, la FDA a annoncé que le remdésivir était désormais disponible aux États-Unis, dans le cadre d'une ATU, pour le traitement de la COVID-19.

Dans ces recommandations du 26 mars 2020, [le Haut conseil de la santé publique \(HCSP\) l'inclut dans ses recommandations](#) en cas de pneumonie avec insuffisance respiratoire aiguë en l'absence de défaillance multiviscérale.

>Le 2 mai 2020, la FDA lui a accordé une **autorisation d'utilisation en urgence** (annoncée en fanfare dès le 29 avril par le président des Etats-Unis) en raison des résultats de [l'étude ACTT](#) (*Adaptive COVID-19 Treatment Trial*) portée par l'institut américain des allergies et des maladies infectieuses (*National Institute of Allergy and Infectious*

Diseases, NIAID).

C'est sur la base de cette même étude que, le 3 juillet 2020, [la Commission européenne a accordé une AMM conditionnelle au remdésivir](#), chez les adultes et les adolescents à partir de 12 ans et pesant au moins 40 kg, et présentant une pneumonie oxygénorequérante liée à la COVID-19.

[Le 11 mai, l'Agence européenne du médicament avait recommandé un accès compassionnel au remdesivir.](#)

Les 8 et 22 juillet 2020, la Commission de la Transparence (CT) de la Haute Autorité de santé (HAS) a étudié le dossier du remdésivir [dans l'indication de l'AMM conditionnelle européenne](#), en vue de se prononcer sur son service médical rendu (SMR) et son inscription au remboursement, les laboratoires Gilead souhaitant un prix de 2 083 € pour un traitement de 5 jours. Une réduction modérée de la durée de rétablissement dans les formes sévères de COVID-19

[L'étude ACTT](#) a débuté le 21 février 2020. L'évaluation par les agences sanitaires a porté sur ses données préliminaires en date du 30 avril 2020 (les données finales sont attendues pour décembre 2020). Cette étude, randomisée et contrôlée *versus* placebo, a évalué l'efficacité du remdésivir sur une durée de 10 jours, chez 1 063 patients hospitalisés pour une COVID-19 (dont 943 formes sévères). Le critère de jugement principal était la réduction de la durée de rétablissement des malades.

[Selon l'avis de la CT](#), les résultats de l'étude ACTT "suggèrent **une quantité d'effet au mieux faible du remdésivir versus placebo**, en association aux soins standard : réduction de 4 jours du délai de rétablissement clinique (11 jours versus 15 jours ; HR=1,32 ; IC95% : 1,12-1,55)", critère de jugement principal de pertinence clinique discutable.

De plus, toujours selon la CT, "des analyses en sous-groupe [ont] montré une différence statistiquement significative sur le délai de rétablissement clinique **uniquement chez les patients nécessitant une oxygénothérapie à faible débit à l'inclusion** (HR = 1,47 ; IC95 % : 1,17; 1,84) et l'absence de différence statistiquement significative dans les formes

les plus sévères (patients nécessitant une oxygénothérapie à haut débit, une oxygénothérapie lors de la ventilation assistée non invasive ou invasive ou une oxygénothérapie par membrane extracorporelle (ECMO))”.

Dans l'étude ACTT, aucun bénéfice n'a été démontré en cas **d'atteinte légère à modérée** (temps de rétablissement de 5 jours dans les 2 groupes).

Une nouvelle étude randomisée publiée en août 2020 concernant les formes modérées

Une [étude clinique ouverte randomisée, publiée dans le JAMA en août 2020](#), a étudié les effets de 5 ou 10 jours de traitement par remdésivir au 11^e jour de traitement, chez 584 patients atteints de **formes modérées** de COVID-19, par comparaison avec le traitement standard.

Au 11^e jour, les malades ayant reçu **5 jours de remdésivir** avaient un **meilleur score clinique** que ceux sous traitement standard (RR = 1,65 ; IC95% : 1,09-2,48 ; p=0,02). Ceux ayant reçu 10 jours de remdésivir (en réalité 6 jours en moyenne) avaient un score clinique **similaire à celui du groupe traitement standard**.

Au 28^e jour, 2 patients (1 %) étaient décédés dans le groupe 5 jours, 3 (2 %) dans le groupe 10 jours et 4 (2 %) dans le groupe standard. Les auteurs concluent que les patients randomisés dans le groupe 5 jours ont présenté un statut clinique significativement meilleur au 11^e jour, **“mais [que] la différence représente un bénéfice clinique incertain”**.

Cette étude n'a pas été prise en compte dans les travaux de la CT.

Aucun effet sur la mortalité à J14 et dans une méta-analyse des données disponibles

Toujours [selon la CT](#), **“aucune réduction de la mortalité n'a été observée (dans l'étude ACTT) à J14 (7,1 % dans le groupe**

remdésivir versus 11,9 % dans le groupe placebo (HR = 0,70 ; IC95 % : 0,47 à 1,04), bien que les analyses en sous-groupe suggèrent un effet positif sur ce critère uniquement dans le sous-groupe des patients sous oxygénothérapie à faible débit". Les données de mortalité à J28 n'ont jamais été communiquées aux agences sanitaires.

Le 17 septembre 2020, une [méta-analyse publiée dans PLOS Medicine](#) a examiné les données cliniques disponibles dans [l'étude américaine ACTT](#) et une étude chinoise ([étude NCT04257656, arrêtée précocement](#)). Cette méta-analyse conclut qu'il n'existe **aucune preuve d'une différence entre remdésivir et placebo, en termes de mortalité globale** (RR = 0,74 ; IC95% : 0,40-1,37 ; p = 0,34) et d'effets indésirables sans gravité (RR = 0,94 ; IC95% : 0,80-1,11 ; p = 0,48). De nouveau, cette méta-analyse n'a pas été prise en compte dans les travaux de la CT. **L'avis de la Commission de la Transparence**

Après examen des données cliniques de l'étude ACTT, [la CT a estimé que](#) **"dans l'attente des résultats de mortalité à J28, [le remdésivir] pourrait constituer, en association aux soins standard, une option thérapeutique dans la prise en charge des patients âgés de 12 ans ou plus et pesant au moins 40 kg, hospitalisés pour la COVID-19 avec une pneumonie nécessitant une oxygénothérapie à faible débit, à l'exclusion de l'oxygénothérapie à haut débit, de l'oxygénothérapie lors de la ventilation assistée non invasive ou invasive, ou de l'oxygénothérapie par membrane extracorporelle (ECMO) ».**

De plus, selon la CT, **"des données supplémentaires sont nécessaires et attendues pour statuer avec un meilleur niveau de preuve sur l'efficacité, les effets indésirables et les risques du remdésivir dans l'indication de l'AMM"**. Elle rappelle également **"qu'il n'existe aucune donnée chez les patients avec insuffisance rénale ou hépatique, ainsi que chez la femme enceinte. L'utilisation du remdésivir doit s'accompagner d'une surveillance clinique étroite, compte tenu des réactions indésirables possibles lors de l'injection (notamment hypotension artérielle) et un suivi de la fonction rénale et de la fonction hépatique (risques importants potentiels ou identifiés dans le cadre du Plan de gestion des risques)"**.

Un service médical rendu (SMR) faible ou insuffisant

Selon la CT, "le service médical rendu par VEKLURY (remdésivir) est **faible** dans la prise en charge des patients âgés de 12 ans ou plus et pesant au moins 40 kg, hospitalisés pour la COVID-19 avec une pneumonie nécessitant une oxygénothérapie à faible débit. [Ce SMR] est **insuffisant** dans la prise en charge par la solidarité nationale chez les patients âgés de 12 ans ou plus et pesant au moins 40 kg, hospitalisés pour la COVID-19 avec une pneumonie nécessitant une oxygénothérapie à haut débit, ou une oxygénothérapie lors de la ventilation assistée non invasive ou invasive ou une oxygénothérapie par membrane extracorporelle (ECMO)". **Une absence d'amélioration du SMR (ASMR V)**

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

Cette décision a été prise au vu des données cliniques disponibles, de l'absence d'impact sur la mortalité (et de données sur la mortalité à J28), de l'absence de données permettant de conclure de manière robuste sur l'efficacité selon le stade de la maladie et la durée optimale de traitement, et **de l'absence de démonstration de l'impact du remdésivir sur la négativation attendue de la charge virale**, ce qui est une information critique pour une substance antivirale. **Les laboratoires Gilead ont décidé de retirer leur demande en France**

Après avoir eu connaissance des conclusions provisoires de la CT et sans attendre leur publication officielle, les laboratoires Gilead ont décidé, le 31 août 2020, de **retirer leur demande d'inscription au remboursement en France** et de ne pas solliciter une audition contradictoire avec la CT. De ce fait, la Commission d'évaluation économique et de santé publique (CEESP) a été dans l'incapacité d'évaluer son efficience dans l'indication revendiquée car le laboratoire n'a pas fourni les données nécessaires.

Les laboratoires Gilead **se réservent la possibilité d'une nouvelle demande d'inscription au remboursement** une fois disponibles les données de mortalité de l'étude ACTT à 28

jours, celles des autres études cliniques menées par Gilead (qui comparent l'administration du médicament sur différentes durées) et celles des bras remdésivir des études internationales *Discovery* et *Solidarity*.

https://www.vidal.fr/actualites/25830/covid_19_retrait_de_la_demande_d_inscription_au_remboursement_du_remdesivir_en_france/cid:Eml_000762/