

COVID-19 ET REMDÉSIVIR

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

Cette réponse en continu a été préparée par les professionnels scientifiques de la Direction de l'évaluation et de la pertinence des modes d'intervention sous la responsabilité de la directrice de la Direction de l'évaluation des médicaments et des technologies à des fins de remboursement 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 définitifs de ce document au moment de sa publication. Les positions qu'il contient ne reflètent pas forcément les opinions des personnes consultées aux fins de son élaboration.

MISE À JOUR

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

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2024

ISBN : 978-2-550-96945-7 (PDF) (2^e édition)

ISBN : 978-2-550-86376-2 (PDF) (1^{re} édition)

Tous droits réservés

© Gouvernement du Québec, 2024

Ce document peut être utilisé, reproduit, imprimé, partagé et communiqué, en tout ou en partie, à des fins non commerciales, éducatives ou de recherche uniquement, à condition que l'INESSS soit dûment mentionné comme source. Les photos, images ou figures peuvent être associées à des droits d'auteur spécifiques et nécessitent une autorisation de la part de l'INESSS avant utilisation. Tout autre usage de cette publication, y compris sa modification en tout ou en partie ou visant des fins commerciales, doit faire l'objet d'une autorisation préalable de l'INESSS. Une autorisation peut être obtenue en formulant une demande à droitdauteur@inesss.qc.ca.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). COVID-19 et Remdésivir. Québec, Qc : INESSS; 2024. 155 p.

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

TABLE DES MATIÈRES

COVID-19 ET REMDÉSIVIR.....	1
INFORMATION SUR L'ACTUELLE MISE À JOUR.....	1
CONTEXTE.....	1
PRÉSENTATION DE LA DEMANDE.....	11
1 MÉTHODOLOGIE [MISE À JOUR FÉVRIER 2024].....	18
2 SOMMAIRE DES RÉSULTATS.....	27
2.1 ÉTAT ACTUEL DES CONNAISSANCES SCIENTIFIQUES.....	27
2.1.1 Données cliniques sur l'efficacité.....	27
2.1.2 Données cliniques sur l'innocuité [MISE À JOUR FÉVRIER 2024].....	50
2.2 Position d'autres organisations et modalités d'usage [MISE À JOUR FÉVRIER 2024].....	57
2.3 Aspects économiques.....	59
2.4 Perspective des cliniciens [MISE À JOUR FÉVRIER 2024].....	59
DISCUSSION.....	62
INFORMATION SUR LES MISES À JOUR.....	68
RÉFÉRENCES.....	71
ANNEXE A.....	90
Stratégie initiale de repérage de l'information scientifique.....	90
Stratégie de repérage de l'information scientifique pour la mise à jour.....	96
ANNEXE B.....	101
Évaluation de la qualité méthodologique, caractéristiques et résultats des études primaires, et appréciation de la preuve scientifique.....	101
ANNEXE C.....	138
Recommandations cliniques.....	138
ANNEXE D.....	147
Liste des experts consultés.....	147

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Critères d'inclusion et d'exclusion de la littérature scientifique	19
Tableau 2	Critères de sélection de la littérature grise	20
Tableau 3	Formulaire adapté d'appréciation des positions cliniques	23
Tableau B-1	Évaluation des articles scientifiques avec l'outil d'évaluation critique d'une étude analytique de l'Agence de santé publique du Canada (ASPC).....	101
Tableau B-2	Caractéristiques des études primaires incluses sur le remdésivir concernant l'efficacité.....	105
Tableau B-3a	Résultats des études primaires incluses - ECRA	114
Tableau B-3b	Résultats des études primaires incluses – Études de cohortes rétrospectives	127
Tableau B-4	Appréciation de la preuve scientifique	128
Tableau C-1	Recommandations cliniques des autorités internationales, des sociétés savantes et de panel d'experts	138
Tableau D-1	Experts qui ont collaboré avec l'INESSS sur le dossier du remdésivir pour la 9 ^e mise à jour.....	147
Tableau D-2	Experts qui ont collaboré avec l'INESSS depuis le début de la crise sanitaire	148
Tableau D-3	Historique des échanges avec les experts.....	149

COVID-19 ET REMDÉSIVIR

INFORMATION SUR L'ACTUELLE MISE À JOUR

Date et version	Modifications apportées à la version précédente	
	Nouvelles données / information ou modifications en méthodologie	Modifications des positions de l'INESSS
Février 2024 - 9 ^e mise à jour	Ajout d'une nouvelle section sur les personnes qui ont reçu au moins une primovaccination complète avant l'amorce du traitement Ajout de cinq études observationnelles portant sur les personnes qui ont reçu au moins une primovaccination complète avant l'amorce du traitement Mise à jour des positions des principales organisations internationales	<u>Chez les personnes non hospitalisées à l'amorce du traitement :</u> Retrait de la mention de la vaccination dans les positions cliniques Stratification des positions en fonction du niveau de risque de complications de la COVID-19 (tenant compte de l'âge, de l'immunité et du nombre de maladies ou conditions concomitantes augmentant ce risque), et ce, dans le contexte épidémiologique actuel Aucune mise à jour sur l'usage du remdésivir chez des personnes hospitalisées en raison de la COVID-19

CONTEXTE

Les constats du présent document ainsi que les positions qu'il énonce ont été mis à jour en réponse à une demande du ministère de la Santé et des Services sociaux dans une période de haute endémicité. L'objectif est de réaliser une recension des données publiées afin d'informer les décideurs publics et les professionnels de la santé. Bien que les constats s'appuient sur un repérage exhaustif des données scientifiques publiées, le processus de production ne repose pas entièrement sur les normes habituelles à l'INESSS. L'Institut reste à l'affût de toutes nouvelles données, qu'elles soient de nature scientifique ou contextuelle, susceptibles de lui faire modifier cette réponse.

POSITIONS CLINIQUES DE L'INESSS – FÉVRIER 2024

! Ne se substitue pas au jugement clinique

La mise à jour des positions sur le remdésivir comme traitement précoce de la COVID-19 repose sur :

- les résultats sur l'innocuité et l'efficacité de l'antiviral tirés de quelques études observationnelles portant sur des personnes infectées par Omicron et vaccinées à l'amorce du traitement,
- l'ampleur clinique de l'effet estimé de l'antiviral sur la prévention des hospitalisations associées à la COVID-19,
- l'expérience clinique au Québec, depuis son homologation par Santé Canada
- les données sur l'innocuité et l'efficacité des vaccins contre la COVID-19, y compris des données en vie réelle au Québec,
- le fardeau populationnel des hospitalisations attribuables à la COVID-19 estimé à partir de données québécoises,
- les données scientifiques sur les populations les plus à risque de développer des complications de la COVID-19 ou des issues de grossesse défavorables depuis Omicron,
- les considérations épidémiologiques actuelles (p. ex. période de haute endémicité, sous-variants circulants [majoritairement EG.5.1, HV.1, HK.3 et BA.2.86]),
- les considérations propres à l'infection (p. ex. virulence des sous-variants en circulation, séroprévalence au Québec [protection immunitaire conférée par une infection antérieure, la vaccination ou les deux – 99 % des Québécois ont des anticorps dirigés contre le SRAS-CoV-2], campagne vaccinale avec un vaccin adapté à XBB.1.5), et enfin
- des aspects organisationnels.

La dimension économique sera prise en considération lors d'une éventuelle évaluation à des fins d'inscription aux listes de médicaments de la Régie de l'assurance maladie du Québec, pour le traitement précoce d'une infection active.

PROPHYLAXIE



Le remdésivir **est déconseillé** en dehors d'un protocole de recherche, en prophylaxie pré ou postexposition au SRAS-CoV-2 en raison du manque de données scientifiques et de l'incertitude quant à un potentiel gain clinique.

**Position
maintenue**

Traitement d'une personne adulte qui présente des symptômes d'intensité légère à modérée¹, non hospitalisée en raison d'une COVID-19 et dont l'infection par le SRAS-CoV-2 a été confirmée par TAAN ou un test antigénique

RISQUE ÉLEVÉ DE COMPLICATIONS DE LA COVID-19



En alternative au nirmatrelvir/ritonavir, prescrire le traitement, à moins d'une contre-indication, à une personne adulte² qui présente une [Immunosuppression](#) sévère causée par une condition sous-jacente OU le traitement de celle-ci. **[Niveau de preuve scientifique sur l'efficacité : faible, mais population à risque élevé de complications de la COVID-19 basé sur l'état des connaissances scientifiques et l'opinion d'experts. Position : forte]**

**Passage du
jaune à vert**

Bien que peu d'études aient été réalisées chez des personnes immunosupprimées, l'usage de remdésivir y est associé à une diminution du risque de complications liées à la COVID-19.

Considérant le risque plus élevé de complications dans cette population, puisque l'expérience clinique en vie réelle a montré des bénéfices cliniques significatifs chez cette population depuis la disponibilité de l'antiviral, et malgré un niveau de preuve scientifique faible, les cliniciens consultés estiment, à l'unanimité, que le remdésivir devrait être offert, en alternative au nirmatrelvir/ritonavir, aux personnes sévèrement immunosupprimées atteintes de la COVID-19.

Une vigilance devrait cependant s'exercer pour détecter toutes bradycardies sinusales ou atteintes hépatiques ou rénales associées à la prise de ce médicament.

RISQUE MODÉRÉ DE COMPLICATIONS DE LA COVID-19

En option alternative au nirmatrelvir/ritonavir, envisager le remdésivir, à moins d'une contre-indication, chez :



- une personne adulte de 60 ans et plus, AVEC au moins une maladie ou condition concomitante augmentant le niveau de risque de complications de la COVID-19 (p. ex. insuffisance rénale ou hépatique chronique, maladie cardio-pulmonaire chronique, diabète, obésité) selon le jugement clinique et après évaluation du risque individuel (tenant compte de l'âge, de l'immunité et du nombre de comorbidités). **[Niveau de preuve scientifique sur l'efficacité : faible, mais chez une population à risque modéré de complications de la COVID-19 basé sur l'état des connaissances scientifiques et l'opinion d'experts. Position : conditionnelle]**
- une personne adulte de 60 ans et plus, SANS maladie ou condition concomitante augmentant le niveau de risque de complications de la COVID-19 selon le jugement clinique et après évaluation du risque individuel (tenant compte de l'âge, de l'immunité et du nombre de

Nouveau

¹ Sans besoin d'une oxygénothérapie.

² Y inclus femme qui allaite.

comorbidités). **[Niveau de preuve scientifique sur l'efficacité :** faible, mais population à risque modéré de complications de la COVID-19 basé sur l'état des connaissances scientifiques et l'opinion d'experts. **Position :** conditionnelle]

Le risque³ de développer des complications de la COVID-19 est d'autant plus grand lorsque la personne présente un âge avancé et/ou plusieurs comorbidités, surtout si elles ne sont pas contrôlées par la médication. L'immunité conférée par une infection antérieure et/ou la vaccination contre le SRAS-CoV-2 est un facteur qui contribue à diminuer ce risque. Toutefois, plus on s'éloigne de la dernière dose de vaccin, ou de la dernière infection, plus la protection s'estompe graduellement.

RISQUE DE FAIBLE À MODÉRÉ DE COMPLICATIONS DE LA COVID-19

Au cas par cas, en option alternative au nirmatrelvir/ritonavir, proposer le remdésivir, à moins d'une contre-indication ou d'une interaction médicamenteuse significative avec le ritonavir, à une personne adulte de moins de 60 ans avec au moins une maladie ou condition concomitante augmentant le niveau de risque de complications de la COVID-19



(p. ex. insuffisance rénale ou hépatique chronique, maladie cardio-pulmonaire chronique, diabète, obésité) selon le jugement clinique et après évaluation du risque individuel (tenant compte de l'âge, de l'immunité et du nombre de comorbidités). **[Niveau de preuve scientifique sur l'efficacité :** faible, mais population avec risque faible à modéré de complications de la COVID-19 basé sur l'état des connaissances scientifiques et l'opinion d'experts. **Position :** conditionnelle]

**Position
mise à
jour**

Le risque³ de développer des complications de la COVID-19 est d'autant plus grand lorsque la personne présente un âge avancé et/ou plusieurs comorbidités, surtout si elles ne sont pas contrôlées par la médication. L'immunité conférée par une infection antérieure et/ou la vaccination contre le SRAS-CoV-2 est un facteur qui contribue à diminuer ce risque. Toutefois, plus on s'éloigne de la dernière dose de vaccin, ou de la dernière infection, plus la protection s'estompe graduellement.

POPULATIONS PARTICULIÈRES

Selon le jugement clinique, considérer le remdésivir au cas par cas, en option alternative au nirmatrelvir/ritonavir, et après discussion avec la personne (ou un parent/tuteur légal) des avantages potentiels et des inconvénients de la prise du médicament :



- personne enceinte, après une évaluation du risque individuel (tenant compte de l'âge, de l'immunité, du nombre de maladies ou de conditions concomitantes augmentant le niveau de risque de complications de la COVID-19 [p. ex. diabète, obésité] et de l'âge gestationnel) et discussion avec un spécialiste, par exemple en médecine materno-fœtale. **[Niveau de preuve scientifique sur l'efficacité et l'innocuité :** insuffisant. **Opinion d'experts]**

**Position
mise à
jour**

³ Il existe des calculateurs pour estimer le risque de complications de la COVID-19 pouvant mener à une hospitalisation ou à un décès. Le [QCOVID^{MC} risk assesement](#), basé notamment sur une cohorte britannique de personnes infectées par le variant Omicron entre décembre 2021 et mars 2022, en est un exemple.

- personne de moins de 18 ans avec au moins une maladie ou une condition concomitante augmentant le niveau de risque de complications de la COVID-19, après une évaluation du risque individuel (tenant compte de l'âge, de l'immunité et du nombre de comorbidités) et discussion avec un spécialiste, par exemple en infectiologie ou en immunologie pédiatrique. **[Niveau de preuve scientifique sur l'efficacité et l'innocuité: insuffisant. Opinion d'experts]**

Traitement d'une personne hospitalisée en raison d'une COVID-19, dont l'infection par le SRAS-CoV-2 a été confirmée par TAAN ou un test antigénique, SANS besoin d'oxygénothérapie



Un traitement avec le remdésivir **pourrait être envisagé au cas par cas** en plus des soins standards avec l'héparine de faible poids moléculaire (HFPM) ou l'héparine non fractionnée (HNF) en dose thérapeutique, si non contre-indiquée, chez une personne hospitalisée sans besoin d'un apport en oxygène, si les avantages potentiels surpassent les inconvénients.

Position maintenue

ET idéalement si un intervalle de 10 jours ou moins sépare l'apparition des premiers symptômes et l'amorce du traitement⁴. **[Niveau de preuve scientifique : insuffisant. Opinion d'experts]**

Population faiblement représentée dans les essais cliniques. Au moment de la réalisation des études, les soins standards n'incluaient pas les anticoagulants à dose thérapeutique, lesquels ont montré un effet sur l'évolution clinique, y compris la mortalité. Influence favorable sur le rétablissement et l'évolution clinique dans la seule étude réalisée exclusivement chez des patients à l'échelon 4.

Une vigilance devrait cependant s'exercer pour détecter toutes bradycardies sinusales, ou atteintes hépatiques ou rénales associées à la prise de ce médicament.

Traitement d'une personne hospitalisée en raison d'une COVID-19, dont l'infection par le SRAS-CoV-2 a été confirmée par TAAN ou un test antigénique, AVEC besoin d'une oxygénation à faible débit



À moins d'une contre-indication, un traitement avec le remdésivir **pourrait être envisagé au cas par cas** en plus des soins standards et d'HFPM ou d'HNF à dose thérapeutique, si non contre-indiqué, chez les patients hospitalisés dont l'état nécessite une oxygénation à faible débit si d'autres options thérapeutiques efficaces et moins coûteuses ne peuvent être administrées.

Position maintenue

ET idéalement si un intervalle de 10 jours ou moins sépare l'apparition des premiers symptômes et l'amorce du traitement⁵ **[Niveau de preuve scientifique sur l'efficacité : faible à modéré, diminution modeste du risque de progression vers une ventilation mécanique invasive ou du risque de mortalité basé sur l'état des connaissances scientifiques et selon l'opinion d'experts. Position : conditionnelle]**

Preuves scientifiques conflictuelles sur les bénéfices cliniques associés à l'usage du remdésivir. Au moment de la réalisation des essais cliniques, les soins standards n'incluaient ni un anticoagulant à dose thérapeutique, ni la dexaméthasone, ni une biothérapie contre le récepteur de l'interleukine 6 ou du baricitinib, lesquels ont montré un effet sur la mortalité. Des analyses de sous-groupes suggèrent toutefois une réduction du risque de mortalité chez les patients à l'échelon 5 à l'amorce du traitement.

Une vigilance devrait cependant être exercée pour détecter toutes bradycardies sinusales, ou atteintes hépatiques ou rénales associées à la prise de ce médicament.

Traitement d'une personne hospitalisée en raison d'une COVID-19, dont l'infection par le SRAS-CoV-2 a été confirmée par TAAN ou un test antigénique, AVEC besoin d'une oxygénation à haut débit ou d'une ventilation mécanique non invasive



Un traitement avec le remdésivir **est déconseillé** en dehors d'un protocole de recherche en raison de l'incertitude scientifique quant aux avantages potentiels pour le traitement de la COVID-19 des patients hospitalisés dont l'état nécessite une oxygénation à haut débit ou une ventilation mécanique non invasive, et lorsque d'autres options thérapeutiques pourraient être plus avantageuses. **[Niveau de preuve scientifique sur l'efficacité : insuffisant. Position : forte]**

**Position
maintenue**

Traitement d'une personne hospitalisée en raison d'une COVID-19, dont l'infection par le SRAS-CoV-2 a été confirmée par TAAN ou un test antigénique, AVEC besoin d'une ventilation mécanique invasive et d'une intubation



Un traitement avec le remdésivir **est déconseillé** en dehors d'un protocole de recherche en raison de l'incertitude scientifique quant aux avantages potentiels pour le traitement de la COVID-19 des patients hospitalisés dont l'état nécessite une ventilation mécanique invasive ou une ECMO, et lorsque d'autres options thérapeutiques pourraient être plus avantageuses. **[Niveau de preuve scientifique sur l'efficacité : insuffisant. Position : forte]**

**Position
maintenue**

Traitements de populations particulières (enfant de moins de 12 ans; enfant de 12 ans et plus, mais moins de 40 kg; femme enceinte ou femme qui allaite) et hospitalisées en raison de la COVID-19



Si les avantages potentiels surpassent les inconvénients, un traitement avec le remdésivir **pourrait être envisagé au cas par cas** chez les femmes enceintes ou allaitantes ainsi que les enfants de moins de 12 ans, ou les 12 ans et plus, mais pesant moins de 40 kg, hospitalisés en raison de la COVID-19, dont l'état requiert une oxygénothérapie à faible débit ET idéalement si un intervalle de 10 jours ou moins sépare l'apparition des premiers symptômes et le moment de la perfusion (populations exclues des essais cliniques). **[Niveau de preuve scientifique sur l'efficacité et l'innocuité : insuffisant. Opinion d'experts]**

**Position
maintenue**

⁴ Dans certaines situations exceptionnelles, selon le jugement du clinicien, il pourrait être acceptable d'offrir le traitement malgré le dépassement du délai de 10 jours.

Autres considérations importantes

En cas de difficulté temporaire d'approvisionnement ou de pénurie, la priorisation des patients devrait reposer, au-delà des paramètres cliniques, sur des repères éthiques pour l'allocation équitable de médicaments et sur un outil pour guider la délibération et la prise de décision en matière de priorisation.

Indépendamment du risque de pénurie et des problèmes d'accès, les données actuellement disponibles confirment l'intérêt à poursuivre les efforts de recherche visant à documenter les effets chez des personnes généralement exclues des essais cliniques (p. ex. femmes enceintes, enfants, personnes immunosupprimées). Si le contexte le permet, notamment dans les milieux universitaires, la participation aux efforts de recherche devrait être privilégiée. L'acquisition et la consolidation des savoirs sont déterminantes pour identifier et positionner les thérapies à valeur ajoutée dans l'arsenal thérapeutique contre la COVID-19 dans le contexte épidémiologique actuel.

Pour un résumé de l'état actuel des connaissances par population ainsi que le niveau de preuve scientifique de différents paramètres sur l'efficacité et l'innocuité, se référer au tableau résumé ci-dessous.

RÉSUMÉ DE L'ÉTAT ACTUEL DES CONNAISSANCES ET DU NIVEAU DE PREUVE SCIENTIFIQUE			
Paramètres d'intérêt	Nombre d'études et de devis	Sens de l'énoncé de preuve scientifique	Niveau de preuve scientifique
Prophylaxie pré ou post-exposition			
Tous paramètres confondus	Aucune	∅	Insuffisant
SRAS-CoV-2 confirmé, traitement des patients qui ont des symptômes d'intensité légère à modérée et non hospitalisés en raison de la COVID-19			
Participants non vaccinés à l'amorce du traitement			
Hospitalisation liée COVID-19	1 ECRA	Diminution du risque d'hospitalisation liée à l'évolution de la COVID-19	Modéré (Population non vaccinée)
Consultation médicale liée COVID-19	1 ECRA	Diminution du risque consultation médicale liée à l'évolution de la COVID-19	Faible (Population non vaccinée)
Mortalité toute cause	1 ECRA	Absence d'influence favorable sur le risque de mortalité - Aucun décès rapporté	Insuffisant
Participants vaccinés à l'amorce du traitement			
Hospitalisation associée à la COVID-19 – <u>population globale</u>	5 cohortes rétrospectives	Diminution du risque d'hospitalisation	Faible (Limites et biais associés au devis)
Hospitalisation associée à la COVID-19 – <u>personnes avec immunosuppression</u>	2 cohortes rétrospectives	Diminution du risque d'hospitalisation	Faible (Limites et biais associés au devis)
Hospitalisation associée à la COVID-19 – <u>personnes de 60 ans et plus avec au moins une condition à risque de complication</u>	Aucune Les études ne permettent pas de discriminer les personnes de 60 ans et plus avec ou sans comorbidités, l'âge avancé étant considéré comme une condition à risque de complication.	∅	Faible (Limites associées à la difficulté d'isoler la variable de l'âge)
Hospitalisation associée à la COVID-19 – <u>personnes de moins de 60 ans avec au moins une condition à risque de complication</u>	Aucune Les études ne permettent pas de discriminer les personnes de 60 ans et plus avec ou sans comorbidités, l'âge avancé étant considéré	∅	Faible (Limites associées à la difficulté d'isoler la variable de l'âge)

RÉSUMÉ DE L'ÉTAT ACTUEL DES CONNAISSANCES ET DU NIVEAU DE PREUVE SCIENTIFIQUE			
Paramètres d'intérêt	Nombre d'études et de devis	Sens de l'énoncé de preuve scientifique	Niveau de preuve scientifique
	comme une condition à risque de complication.		
Hospitalisation associée à la COVID-19 – <u>personnes de 60 ans et plus sans condition à risque de complication</u>	Aucune Les études ne permettent pas de discriminer les personnes de 60 ans et plus avec ou sans comorbidités, l'âge avancé étant considéré comme une condition à risque de complication.	∅	Faible (Limites associées à la difficulté d'isoler la variable de l'âge)
Hospitalisation associée à la COVID-19 – <u>personnes de moins de 60 ans sans condition à risque de complication</u>	Aucune	∅	Insuffisant
SRAS-CoV-2 confirmé, traitement des patients hospitalisés en raison de la COVID-19, stade modéré SANS besoin d'oxygénothérapie			
Amélioration clinique	2 ECRA	Augmentation de l'amélioration clinique	Faible
Rétablissement	3 ECRA	Absence d'influence favorable sur le rétablissement	Faible
Progression vers ventilation mécanique invasive ou une ECMO	2 ECRA	Absence d'influence favorable sur la progression vers une ventilation mécanique invasive ou une ECMO	Faible
Mortalité toute cause à 28 jours	4 ECRA	Absence d'influence favorable sur le taux de mortalité	Faible
SRAS-CoV-2 confirmé, traitement des patients hospitalisés en raison de la COVID-19, AVEC besoin d'oxygénothérapie			
Amélioration clinique	4 ECRA	Absence d'influence favorable sur l'amélioration clinique	Modéré
Rétablissement	1 ECRA	Augmentation du rétablissement, particulièrement lorsque 10 jours ou moins séparent l'amorce du traitement et l'apparition des premiers symptômes	Modéré
Progression vers ventilation mécanique invasive ou une ECMO	7 ECRA	Diminution modeste du risque de progression vers une ventilation mécanique invasive ou une ECMO	Faible à modéré
Mortalité toute cause à 28 jours	7 ECRA 1 méta-analyse	Absence d'influence favorable sur le risque de mortalité	Élevé
	<u>Oxygénothérapie à faible débit</u> 3 ECRA 1 méta-analyse	<u>Oxygénothérapie à faible débit</u> Diminution modeste du risque de mortalité	<u>Oxygénothérapie à faible débit</u> Modéré

RÉSUMÉ DE L'ÉTAT ACTUEL DES CONNAISSANCES ET DU NIVEAU DE PREUVE SCIENTIFIQUE			
Paramètres d'intérêt	Nombre d'études et de devis	Sens de l'énoncé de preuve scientifique	Niveau de preuve scientifique
	(analyses de sous-groupes)		(analyses de sous-groupes)
SRAS-CoV-2 confirmé, traitements des patients hospitalisés ou non hospitalisés			
Innocuité	11 ECRA 47 Cohortes 1 rapport de cas 10 séries de cas 1 étude pharmacocinétique 5 études de pharmacovigilance 2 revues systématiques 1 méta-analyse	Peu d'effets indésirables majeurs comparativement aux groupes témoins Effets les plus fréquents : augmentation des transaminases (ALT, AST), apparition d'atteintes rénales aiguës, bradycardie.	Modéré
	4 études de pharmacovigilance	Risque possible de bradycardie sinusale et autres effets indésirables de nature cardiaque	Modéré

PRÉSENTATION DE LA DEMANDE

Maladie à coronavirus 2019

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]. 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 la mort des cellules infectées. Les dommages entraînent la mobilisation des cellules immunitaires locales et la production de chimiokines et de cytokines pro-inflammatoires qui permettent à leur tour le recrutement massif d'autres cellules pour contenir l'infection.

Dès les premiers signes d'infection, la réponse immunitaire innée constitue un obstacle essentiel aux dommages liés à la multiplication virale. Déclenchée par la reconnaissance de signatures moléculaires virales ou cellulaires, cette réponse converge vers la production de cytokines et chimiokines pro-inflammatoires ainsi que d'interférons de type I, une étape qui permet notamment le recrutement d'autres cellules immunitaires puis la mobilisation et la coordination de la réponse nécessaire pour contenir et enrayer l'infection. Il a été démontré que la forme grave de la COVID-19 est associée à une pneumonie interstitielle puis à des dommages alvéolaires pouvant précipiter un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). La diminution de la perfusion sanguine provoque le dysfonctionnement d'un ou plusieurs organes et parfois un syndrome de défaillance multiviscérale (SDMV) menant au décès [Yang *et al.*, 2020]. Les données disponibles avant l'apparition du variant Omicron indiquent que le développement de cette forme sévère de la COVID-19 pourrait être causé par la survenue d'un syndrome de libération de cytokines pro-inflammatoires (*cytokine release syndrome*, CRS) [Liu *et al.*, 2020a]. Ce dernier est une réponse aberrante du système immunitaire; il a été mis en évidence dans diverses pathologies infectieuses, dont certaines infections respiratoires humaines causées par des coronavirus [Channappanavar et Perlman, 2017]. Cette cascade inflammatoire peut mener à un choc cytokinique lorsque la production de cytokines en excès est autoentretenu. Ce phénomène d'inflammation massive entraîne une augmentation importante de la perméabilité vasculaire; l'entrée de fluides et de cellules sanguines dans les alvéoles pulmonaires mène à l'aggravation de la dyspnée et à la survenue d'une détresse respiratoire. Toutefois, le risque d'évolution défavorable semble différent selon le variant du SRAS-CoV-2. Une étude britannique a en effet rapporté

qu'une infection par le variant Omicron était associée à une diminution du risque d'hospitalisation et de décès de 59 % et 69 %, respectivement, comparativement au variant Delta [Nyberg *et al.*, 2022]; ces résultats ont ensuite été confirmés par d'autres études aux États-Unis, au Danemark, en Écosse et en France [Auvigne *et al.*, 2022; Bager *et al.*, 2022; Sheikh *et al.*, 2022; Skarbinski *et al.*, 2022]. Par ailleurs, une étude a rapporté que certaines prédispositions génétiques, notamment liées à la réduction du nombre de cellules *Natural Killer* matures, pourraient être associées à un risque plus élevé de COVID-19 sévère [Zhang *et al.*, 2022].

Évolution des variants du SRAS-CoV-2

Depuis septembre 2020 et l'apparition du variant alpha, de nouveaux variants du SRAS-CoV-2 continuent d'émerger et de se propager dans le monde malgré la vaccination et les autres mesures recommandées par les agences de santé publique. Les variants de la lignée Omicron ont ainsi émergé à la fin de l'année 2021, avant de se propager à l'échelle mondiale et de devenir dominants⁵. Les variants Omicron ont en effet posé un défi critique à l'efficacité des vaccins ainsi qu'aux thérapies par anticorps neutralisants en raison, notamment, de multiples mutations de la protéine de spicule du virus, y compris dans le domaine de liaison au récepteur, et le domaine N-terminal [Cao *et al.*, 2022]. Par ailleurs, depuis le début de la 7^e vague, caractérisée par l'émergence de BA.5, l'épidémiologie de la COVID-19 s'est modifiée. Une grande diversité de sous-lignées ont émergé rapidement et circulent de façon concomitante, et la transmission s'est stabilisée à un niveau relativement élevé sans jamais redescendre au niveau de base observé entre les vagues précédentes. Pour nommer la période postérieure à la fin proposée de la 7^e vague, le terme « période de haute endémicité » a ainsi été suggéré [INSPQ, 2023b]. Les lignées BA.2.86 et HV.1 d'Omicron sont aujourd'hui dominantes au Québec et continuent de muter au niveau de la protéine de spicule du virus. Les sous-lignées EG.5.1, HK.3, HV.1 ou BA.2.86 représentent d'ailleurs plus de 76 % des cas d'infection au Québec [INSPQ, 2023c]. L'évolution de leur propagation est particulièrement suivie en raison de leur capacité, *in vitro*, à échapper à plusieurs anticorps monoclonaux, y compris les combinaisons tixagévimab / cilgavimab ou casirivimab / imdevimab et le bebtelovimab [Stanford University, 2023].

⁵ <https://www.who.int/fr/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants> (page consultée le 14 décembre 2023).

Fardeau associé aux hospitalisations attribuables à la COVID-19 depuis la circulation prédominante du variant Omicron [NOUVEAU FÉVRIER 2024]

L'INSPQ a récemment publié des données sur les hospitalisations attribuables à la COVID-19 entre le 4 septembre 2022 et le 17 juin 2023 [INSPQ, 2023a]. Selon ces données, la grande majorité des admissions à l'hôpital concernait les personnes de 60 ans et plus (environ 87 %) – 3,4 % ont été rapportées chez les enfants de moins d'un an. Tous âges confondus, la grande majorité des hospitalisations attribuables à la COVID-19 concernait des personnes présentant une maladie chronique (p. ex. diabète, maladies cardiovasculaires, maladies respiratoires chroniques). Au total, seulement 2,4 % des hospitalisations attribuables à la COVID-19 ont été rapportées chez des personnes de 5 à 59 ans en bonne santé. Les auteurs du rapport concluent que la probabilité de contracter une infection grave nécessitant une hospitalisation est diminuée chez les personnes récemment vaccinées et celles qui ont une immunité hybride (conférée par la vaccination et une infection antérieure).

Populations et conditions à risque élevé de complications de la COVID-19 [MISE À JOUR FÉVRIER 2024]

Les caractéristiques des personnes les plus susceptibles de présenter des complications de la COVID-19 ont évolué au fil des vagues et des campagnes de vaccination. Avant la prédominance du variant Omicron, les données des États-Unis [Kompaniyets *et al.*, 2021a; 2021b], du Royaume-Uni [Bhaskaran *et al.*, 2021] et de la France [Semenzato *et al.*, 2021] montraient que, contrairement à l'âge et à l'origine ethnique dont l'influence était significative, celle des comorbidités sous-jacentes était variable. Un surrisque relatif de décès était observé en présence d'un déficit immunitaire primaire ou secondaire (p. ex. transplantation d'organe, cancer actif, infection par le VIH), d'une hémoglobinopathie, du recours à l'hémodialyse, d'une obésité, particulièrement avec un indice de masse corporelle (IMC) supérieur ou égal à 35 et, dans une moindre mesure, en présence d'une insuffisance rénale ou hépatique chronique, d'un diabète, d'une hypertension artérielle, d'une maladie cardiovasculaire athérosclérotique ou d'une maladie respiratoire chronique. L'insuffisance cardiaque de stade NYHA III ou IV a également été une condition dont le risque d'évolution vers une COVID-19 de stade sévère ou un décès avait été constaté [Goyal *et al.*, 2021; HAS, 2020]. Dès 2020, il a été démontré par plusieurs organisations que, plus une personne est âgée ou présente de conditions concomitantes ci-énumérées, plus le surrisque de décès augmente [INSPQ, 2020; Kompaniyets *et al.*, 2021a; 2021b]. La grossesse a aussi été désignée à cette époque comme une condition à haut risque de complications de la COVID-19. En effet, l'infection a été associée à un risque accru de prééclampsie, de naissances par césarienne d'urgence et d'hospitalisation prolongée après la naissance [Conde-Agudelo et Romero, 2022; Gurol-Urganci *et al.*, 2021].

Depuis la circulation prédominante du variant Omicron, et les campagnes de vaccination, peu d'études sur les facteurs de risque de complications de la COVID-19 ont été publiées. Cependant, une étude de cohortes rétrospective britannique portant sur des personnes adultes infectées par le SRAS-CoV-2 a récemment été publiée [Hippisley-Cox

et al., 2023]. Selon cette étude observationnelle, réalisée à partir de données clinico-administratives du National Health Service, le risque absolu d'une hospitalisation attribuable à la COVID-19 a été de 1,5 % (18 756/1 297 922) durant la période allant du 11 décembre 2021 au 31 mars 2022, alors que le risque absolu de mortalité associé à la COVID-19 a été de 0,3 % (3 878/1 297 922). Ce dernier était plus faible chez les personnes vaccinées – réduction du rapport de risques instantanés (RRI) ajusté de mortalité de 42 % [RRIa 0,58, IC95 % 0,43; 0,79] avec une seule dose de vaccin et jusqu'à 92 % avec quatre doses et plus [RRIa 0,08, IC95 % 0,06; 0,12] chez les hommes – résultats comparables observés chez les femmes. De même, le fait d'avoir eu un antécédent d'infection a été associé à une réduction du RRI ajusté de mortalité de 49 % chez les hommes (RRIa 0,51, IC95 % 0,40; 0,64), et de 45 % chez les femmes (RRIa 0,55, IC95 % 0,45; 0,67). Parmi les maladies ou conditions concomitantes augmentant le RRIa d'une hospitalisation attribuable à la COVID-19 d'au moins le double, on trouve l'insuffisance rénale chronique de stade 4 et plus, la cirrhose du foie, le diabète de type 1, les maladies inflammatoires intestinales, le syndrome de Down, les conditions neurologiques rares, le fait d'avoir un cancer hématologique, d'avoir reçu une transplantation d'organe solide ou de moelle osseuse, d'avoir reçu de la radiothérapie au cours des 6 derniers mois, ou de la chimiothérapie au cours des 12 derniers mois, ou de prendre des corticostéroïdes oraux [Hippisley-Cox *et al.*, 2023]. Des résultats similaires ont été obtenus chez la femme, à l'exception de la prise d'immunosuppresseurs qui s'ajoute à la liste. Les résultats de cette étude ont notamment servi à recalibrer l'outil de prédiction du risque [QCOVID](#) et à valider la performance de sa version 4. Par ailleurs, le National Institute for Health and Care Excellence (NICE) s'est basé notamment sur ces résultats pour formuler ses recommandations en [juin 2023](#).

Enfin, selon les plus récentes recommandations du [CIQ](#) pour la campagne de vaccination de l'automne 2023, les personnes les plus susceptibles de développer des complications de la COVID-19 et pour qui le rappel vaccinal est recommandé sont les suivantes :

- Personnes résidant en CHSLD, en RPA ou vivant dans d'autres milieux collectifs comportant une proportion élevée de personnes âgées et vulnérables;
- Personnes âgées de 60 ans et plus;
- Personnes immunosupprimées, dialysées ou vivant avec une maladie chronique;
- Femmes enceintes;
- Adultes vivant en région éloignée ou isolée, après discussion avec les autorités de santé publique et les représentants des communautés.

En raison du risque élevé d'exposition, les travailleurs de la santé font aussi partie des personnes auxquelles un rappel vaccinal est recommandé par le CIQ.

Effet protecteur de la vaccination [MISE À JOUR FÉVRIER 2024]

L'évolution du SRAS-CoV-2 a conduit au début de l'année 2023 à l'émergence des variants de la sous-lignée XBB, dont le variant XBB.1.5 qui est devenu la souche dominante au Québec en juin 2023 [INSPQ, 2023c]. Cette sous-lignée étant très éloignée des antigènes codés dans les vaccins à ARNm monovalents et bivalents contre la COVID-19 utilisés précédemment, le 15 juin 2023, la FDA a proposé de modifier les vaccins à ARNm contre la COVID-19 pour inclure uniquement la souche XBB.1.5, plus près des virus en circulation [FDA, 2023]. Ainsi, les vaccins monovalents SPIKEVAX XBB.1.5 et COMIRNATY Omicron XBB.1.5 ont été approuvés par Santé Canada en septembre 2023 [Santé Canada, 2023] et ont été recommandés par le CIQ pour la campagne de rappel contre la COVID-19 de l'automne 2023 [INSPQ, 2023a].

Même si aucune donnée clinique ne permet d'évaluer l'efficacité clinique des vaccins monovalents XBB.1.5, deux études américaines (VISION et IVY Network) ont évalué l'efficacité des précédents vaccins à ARNm pour prévenir les hospitalisations attribuables au variant XBB de la COVID-19 chez des adultes immunocompétents. Dans l'étude VISION, l'efficacité absolue d'une dose de rappel de vaccin bivalent contre l'hospitalisation due au variant XBB était de 51 % comparativement à l'absence de vaccin, au cours des trois mois suivant la vaccination, puis elle diminuait à 20 % après six mois [Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2023]. Par ailleurs, l'efficacité absolue d'une dose de rappel d'un vaccin bivalent contre une admission aux soins intensifs ou un décès dû au variant XBB était de 58 % comparativement à l'absence de vaccin, au cours des trois mois suivant la vaccination, et elle se maintenait à 48 % après six mois. Les estimations de l'étude IVY Network sont plus nuancées. L'efficacité absolue d'une dose de rappel de vaccin bivalent contre l'hospitalisation due aux variants BA.4/5 et BQ.1 était de 59 % et 63 %, respectivement, comparativement à l'absence de vaccin, au cours des deux mois suivant la vaccination. Toutefois, l'efficacité absolue d'une dose de rappel de vaccin bivalent contre l'hospitalisation due au variant XBB était de 29 %, mais non statistiquement significative comparativement à l'absence de vaccin, au cours des trois mois suivant la vaccination [CDC, 2023]. Chez des adultes immunosupprimées, dans l'étude VISION, l'efficacité absolue d'une dose de rappel de vaccin bivalent contre l'hospitalisation entre septembre 2022 et mai 2023 était de 39 % comparativement à l'absence de vaccin au cours des quatre mois suivant la vaccination, mais aucune efficacité statistiquement significative n'était observée après six mois. Toutefois l'efficacité absolue d'une dose de rappel de vaccin bivalent contre une admission aux soins intensifs ou un décès était de 51 % comparativement à l'absence de vaccin jusqu'à six mois suivant la vaccination [CDC, 2023]. Il est par ailleurs important de prendre en considération certaines limites associées aux résultats sur l'efficacité des vaccins. La population nord-américaine étant aujourd'hui majoritairement immunisée contre la COVID-19, le nombre de doses de vaccins reçues, le délai écoulé depuis la dernière dose, mais également les éventuels antécédents d'infection peuvent influencer sur les résultats.

En effet, des données publiées avant l'émergence de la sous-lignée XBB rapportent que, chez des personnes non vaccinées, une infection antérieure par un autre variant qu'Omicron réduirait le risque d'hospitalisation liée à Omicron de 66 % [Carazo, 2022b]. Une autre étude réalisée chez des travailleurs du réseau de la santé du Québec a rapporté que, avec un antécédent de primo-infection, avoir reçu deux ou trois doses de vaccin ne changerait rien au risque d'infection par BA.2 et à la durée de la protection jusqu'à cinq mois [Carazo, 2022a]. Par ailleurs, une revue systématique avec méta-régression a rapporté qu'une immunité hybride avec primovaccination complète aurait une efficacité de 97,4 % contre le risque d'hospitalisation ou de COVID-19 sévère durant au moins 12 mois, et qu'une immunité hybride avec primovaccination complète et une dose de rappel aurait une efficacité de 95,3 % contre le risque d'hospitalisation ou de COVID-19 sévère durant au moins 6 mois. Cette étude a également rapporté que les personnes qui ont une immunité hybride ont une protection plus importante et plus durable que les personnes qui ont un historique d'infection chez qui une efficacité de 74,6 % a été observée contre le risque d'hospitalisation ou de COVID-19 sévère durant au moins 12 mois, ce qui démontre l'importance et l'efficacité de la vaccination chez des personnes qui ont un historique d'infection au SRAS-CoV-2 [Bobrovitz *et al.*, 2023].

La terminologie employée pour désigner le statut vaccinal d'une personne contre la COVID-19 varie grandement d'une autorité à l'autre. Au printemps 2022, le Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ) et l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) ont proposé d'entrer dans une phase de consolidation périodique de l'immunité contre la COVID-19, à l'image de la stratégie de campagnes programmées de vaccination contre l'influenza⁶. Le CIQ a proposé d'employer le terme « vaccination de base contre la COVID-19 » pour définir le nombre de doses qu'un individu devrait avoir reçu pour développer une réponse immunitaire satisfaisante. Selon l'information sur le site Web du MSSS, l'immunisation de base (ou vaccination de base) correspond à l'ensemble des immunisations jugées essentielles dans un programme de santé publique⁷. Selon l'âge, les antécédents médicaux et les antécédents d'infection confirmée au SRAS-CoV-2, le nombre de doses est variable. Avec la consolidation périodique, les doses subséquentes viseraient à rehausser l'immunité, particulièrement l'immunité humorale qui décline avec le temps. Des travaux sont en cours au CIQ pour établir des critères afin d'aider les professionnels de la santé à apprécier si une personne est adéquatement vaccinée parmi les clientèles vulnérables à une infection par la COVID-19.

⁶ <https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/3220-vaccination-base-covid-19-consolidation-periodique-immunite.pdf> (site Web consulté le 10 septembre 2022).

⁷ <https://msss.gouv.qc.ca/professionnels/vaccination/piq-immunologie-de-la-vaccination/definitions/> (site Web consulté le 10 septembre 2022).

Options thérapeutiques pour prévenir les complications de la COVID-19

Lorsque la réponse immunitaire n'est pas en mesure de contenir la réplication d'un virus et ainsi de prévenir l'exacerbation de l'inflammation secondaire à l'infection, l'ajout d'un anticorps neutralisant ou d'un médicament antiviral peut contribuer à ralentir la progression de l'infection. À ce jour, deux options thérapeutiques sont disponibles au Québec pour les personnes symptomatiques non hospitalisées qui présentent un risque élevé de complications de la COVID-19 : l'association antivirale nirmatrelvir / ritonavir, administrée par voie orale, et le [remdésivir](#), un antiviral administré par voie intraveineuse (IV). Le [sotrovimab](#), un anticorps neutralisant administré par voie IV ou intramusculaire (IM), n'est plus disponible.

Le remdésivir (ou GS-5734) est un analogue de l'adénosine qui génère, lorsque métabolisé, un métabolite nucléosidique triphosphaté qui peut être incorporé dans l'ARN viral naissant, menant ainsi à un arrêt prématuré de sa synthèse et inhibant par conséquent la réplication de certains virus à ARN [Warren *et al.*, 2016] dont le SRAS-CoV-2 [Gordon *et al.*, 2020; Yin *et al.*, 2020]. Ce médicament expérimental initialement développé pour le traitement de l'infection par le virus Ébola est également actif contre le virus respiratoire syncytial (VRS), le Junin virus et 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]. Des études réalisées *in vitro* dans plusieurs types cellulaires (simiennes ou humaines) infectées avec le virus SRAS-CoV-2 montrent que le remdésivir possède une forte activité inhibitrice sur la réplication de ce virus [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 sur 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 sélectivité⁸ supérieur lorsqu'il est comparé à d'autres agents thérapeutiques (p. ex. ribavirine, favipiravir, chloroquine) [Wang *et al.*, 2020a].

Contexte des travaux

Compte tenu du changement de contexte épidémiologique avec une hausse des infections au Québec et une campagne de rappel vaccinal pour l'automne 2023, ainsi que de la publication de quelques études observationnelles portant sur des personnes vaccinées à l'amorce du traitement, le MSSS a demandé à l'INESSS de mettre à jour cette réponse rapide.

⁸ 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 durant le traitement.

1 MÉTHODOLOGIE [MISE À JOUR FÉVRIER 2024]

Questions d'évaluation

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

- prévenir l'infection et les manifestations cliniques de la COVID-19?
- traiter les sujets (adulte, enfant, femme enceinte) atteints de la COVID-19 confirmée dont l'état à l'amorce n'exige pas une hospitalisation ?
- traiter les sujets (adulte, enfant, femme enceinte) atteints de la COVID-19 confirmée dont l'état à l'amorce exige :
 - une hospitalisation sans recours à une oxygénothérapie;
 - une hospitalisation avec le recours à une oxygénothérapie non invasive (oxygène à faible débit, à haut débit, ventilation mécanique non invasive);
 - une hospitalisation avec le recours à une oxygénothérapie invasive (ventilation mécanique invasive, ECMO)?

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

Quelle est la position des sociétés savantes, des agences réglementaires, des agences de santé publique et des agences d'évaluation des technologies de la santé sur la place du remdésivir dans l'arsenal thérapeutique contre la COVID-19?

Type de revue de littérature : revue rapide

Repérage des publications

La stratégie de recherche et le repérage des documents tirés de la littérature scientifique ont été réalisés par un conseiller en information scientifique en employant notamment les mots clés suivants : *treatment, remdesivir, velkury, COVID-19, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2*. La stratégie est présentée à l'[annexe A](#). Un repérage hebdomadaire de la littérature scientifique par un conseiller en information scientifique a été effectué entre mars 2020 et mars 2023. Pour la présente mise à jour, une nouvelle recherche a été réalisée le 6 octobre 2023 afin de repérer les études publiées entre le 1^{er} avril et le 6 octobre 2023. La stratégie est présentée à l'[annexe A](#).

Bases de données consultées (à partir du 17 mars 2020, mise à jour 6 octobre 2023) : PubMed, MEDLINE (OVID), Embase (OVID), EBM Reviews (Cochrane Database of Systematic Reviews), plateforme medRxiv.

Autres sources de données (à partir du 17 mars 2020, mise à jour 6 octobre 2023) : Agences règlementaires canadienne (Santé Canada), américaine (FDA) et européenne (European Medicines Agency), agences de santé publique (Québec, Canada, France), agences d'évaluation des technologies de la santé et sites Web de ministères de la Santé d'autres pays dont le système de santé se compare à celui du Canada (p. ex. Royaume-Uni, Australie, Belgique, France), l'Agence canadienne d'évaluation des technologies de la santé (ACMTS), Organisation mondiale de la santé (OMS), Centers for Disease Control aux États-Unis (CDC), sociétés savantes reconnues dans le domaine de l'inféctiologie (p. ex. Infectious Diseases Societies of America), les National Institutes for Health (NIH) et sociétés de pédiatrie (p. ex. Société canadienne de pédiatrie, American Academy of Pediatrics). La monographie du remdésivir [Gilead, 2023] ainsi que des bases de référence concernant les interactions médicamenteuses des médicaments antirétroviraux ont également été consultées. Des mots clés tels que *remdesivir* et *velkury* ont été employés dans le moteur de recherche Google et les deux premières pages ont été consultées.

Sélection des publications

La sélection à partir du titre et du résumé des documents permettant de répondre aux questions d'évaluation, repérés par la recherche bibliographique, a été effectuée par un seul professionnel scientifique. Pour la présente mise à jour, la sélection à partir de la lecture complète des articles scientifiques a été faite 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 présentant des recommandations ou de l'information sur les modalités d'usage des médicaments sont au [tableau 2](#).

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

Inclusion	
Population	COVID-19 confirmée, non hospitalisée ou hospitalisée pour une autre indication que la COVID-19 COVID-19 confirmée et hospitalisée
Intervention	Remdésivir seul ou en complément au standard de soins au moment de l'étude
Comparateur	Placébo, standard de soins, autre posologie ou durée (pour l'innocuité seulement, absence de comparateur inclus)
Paramètres d'intérêt	<u>Ambulatoire</u> Hospitalisation, hospitalisation ou mortalité, effets indésirables <u>Hôpital</u> Évolution clinique sur une échelle ordinale, durée de l'hospitalisation, délai entre le traitement et l'évolution clinique ou la sortie de l'hôpital, besoin en oxygénation/ventilation mécanique, mortalité, apparition d'effets indésirables
Langue	Anglais ou français

Type de documents	Essai comparatif à répartition aléatoire (ECRA) Sans un ECRA, étude observationnelle comparant deux cohortes avec appariements ou ajustements pour les facteurs de confusion. Revue systématique (RS) avec méta-analyse.
Exclusion	
Population	Autres que COVID-19 (p. ex. affections post-COVID-19)
Devis	Autre que les types de documents inclus
Intervention	Combinaison avec un autre médicament à visée thérapeutique
Paramètres d'intérêt	<u>Traitement</u> Négativisation du RT-PCR ou TAAN, diminution de la charge virale ou effet sur les marqueurs inflammatoires sans autres paramètres d'intérêt 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
Intervention	Prise en charge thérapeutique et suivi
Professionnels ciblés	Médecins
Paramètres d'intérêt	Recommandations, position sur l'usage du remdésivir Modalités d'usage du remdésivir
Contexte de soins et pays	Ambulatoire, milieu hospitalier, soins intensifs Canada et autres pays de l'Organisation de coopération et de développement économiques et dont les revenus, le réseau de la santé, la population et la pratique clinique ont des similitudes avec ceux du Canada seront consultés (p. ex. États-Unis, Australie, Nouvelle-Zélande, Belgique, France, Espagne, Suisse, Royaume-Uni, y compris l'Écosse, Japon)
Type de documents	Guide de pratique clinique, position, opinion d'experts, ouvrage de référence, protocoles cliniques, monographies
Langue	Français, anglais
Mois de publication	À partir du 1 ^{er} juillet 2020 (depuis les avis d'autorisation des agences réglementaires des États-Unis et de l'Europe)

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

L'extraction des caractéristiques des études et des données scientifiques répondant aux questions d'évaluation a été faite par un professionnel scientifique et validée par un second ([annexe B](#), tableaux B-2 et B-3). La qualité méthodologique des études a été évaluée en utilisant la grille de l'Agence de la santé publique du Canada [ASPC, 2014] par deux professionnels scientifiques de façon indépendante, à l'exception des études observationnelles ciblant la population avec une primovaccination complète où un seul professionnel a fait les évaluations (annexe B, [tableau B-1](#)). L'appréciation de la qualité

méthodologique s'intègre à l'évaluation du niveau de preuve scientifique. En effet, 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 (p. ex. nature des publications rapportant des résultats sur le paramètre d'intérêt [p. ex. prépublication non révisée par les pairs ou publication dans un journal révisé par les pairs], la force des plans d'études, la hiérarchisation des critères de jugement déterminés *a priori* (paramètre principal, secondaire ou exploratoire), le risque de biais/respect des critères méthodologiques, analyses en cours d'essai (intermédiaire), finale et *post-hoc*, les ajustements statistiques ou non, la comparaison directe ou non, précision), la cohérence/fiabilité, l'impact clinique et la généralisabilité; ces étapes ont été effectuées par un professionnel scientifique et validées par un second. Un niveau de preuve scientifique par paramètre d'intérêt a été attribué selon une échelle à quatre niveaux, soit élevé⁹, modéré¹⁰, faible¹¹ et insuffisant¹². Ce modèle reflète l'intégration des résultats des quatre critères d'appréciation de la preuve scientifique en vue de rapporter la confiance dans les résultats. Le [tableau B-4](#) est présenté à l'[annexe B](#). Pour l'état des connaissances scientifiques, une synthèse narrative a été réalisée.

Analyses statistiques

Considérant l'importance de l'information sur le nombre de sujets à traiter (NST) dans la prise de décision des cliniciens, l'INESSS, en employant les données brutes des études sur les paramètres d'hospitalisation, de mortalité ou le paramètre combiné d'hospitalisation ou de mortalité, a effectué un calcul du NST avec un intervalle de confiance à 95 %, lorsque pertinent. Ce calcul a été fait pour l'ensemble des participants. Le risque relatif d'apparition de l'évènement a été calculé pour chaque population et le NST a ensuite été calculé selon la formule suivante [Furukawa *et al.*, 2002] :

- $NST = 1 / (PEER \times (1-RR))$ où PEER = *patient expected event rate*

⁹ 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.

¹⁰ La plupart des critères ont obtenu une appréciation positive malgré 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.

¹¹ 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.

¹² 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.

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 information recensées.

Processus de participation

Fidèle au processus usuel mis en place par l'INESSS depuis le début de la crise sanitaire pour évaluer la pertinence des traitements, un groupe de cliniciens ([tableau D-1](#), annexe D) réunissant diverses spécialités et expertises (cliniques et de recherche), dont plusieurs accompagnent l'INESSS depuis le printemps 2020 ([tableau D-2](#), annexe D), a été mis à contribution. L'historique des échanges avec les cliniciens sur le remdésivir depuis le début de la crise sanitaire est présenté au [tableau D-3](#) (annexe D).

Pour cette réponse rapide, des cliniciens qui ont collaboré avec l'INESSS pour apprécier les données scientifiques sur les traitements de la COVID-19 pendant la pandémie, et pour collaborer à la formulation des positions ont été à nouveau réunis. Ils ont été invités à réagir aux effets observés sur les hospitalisations lors de la prise du remdésivir par des personnes qui ont reçu au moins une primovaccination complète (deux doses ou plus). Ils ont ensuite été invités à prendre position sur la pertinence de retirer, ou non, la notion de vaccination des positions et de stratifier les niveaux de risque de complication, comme proposé récemment par l'OMS.

Les consultations ont été enregistrées avec l'accord des participants. Les échanges et constats ont été documentés par un professionnel scientifique dans des comptes rendus de réunion, puis validés par une deuxième personne.

Confidentialité, prévention, déclaration et gestion des conflits d'intérêts et de rôles

La version finale du document témoigne de ce processus consultatif, mais elle n'engage pas la responsabilité des personnes consultées. Les membres de l'équipe de projet de l'INESSS ainsi que les parties prenantes consultées ont été tenus de respecter le devoir de réserve, de confidentialité, d'intégrité et de respect dicté par l'INESSS. Les conflits d'intérêts et de rôles ont été déclarés et gérés conformément à la politique de l'INESSS sur les conflits d'intérêts. Parmi les cliniciens, certains participent ou ont participé à des essais cliniques en cours ou terminés qui portent sur des participants hospitalisés en raison de la COVID-19 dont CONCOR-1, RECOVERY, REMAP-CAP, SOLIDARITY-CATCO, ACTIV-2, la NCT04327388 et COVACTA – aucune information confidentielle n'a été transmise à l'INESSS ou aux autres participants sur les résultats préliminaires des études en cours ou complétées mais non publiées.

Lorsqu'un clinicien était en conflit de rôles, il n'a pas été invité à se prononcer sur la position portant sur l'usage ou non du ou des traitements ciblés, mais il a été invité à répondre à des questions d'ordre méthodologique sur le ou les essais auxquels il participait ou à des questions cliniques si pertinent. Pour les traitements précoces contre

la COVID-19, trois cliniciens ont informé l'INESSS qu'ils avaient participé à de telles activités financées directement ou indirectement par GSK, AstraZeneca ou Pfizer.

Méthode de formulation des positions cliniques

En tenant compte des données scientifiques (critère prépondérant), des recommandations et positions d'autres organisations, de la disponibilité d'autres options thérapeutiques, des enjeux contextuels, du coût des médicaments (le cas échéant) et de la perspective des cliniciens consultés, des propositions de positions cliniques préliminaires en fonction des différentes populations et stades de la maladie ont été élaborées à partir d'une adaptation du formulaire d'appréciation des recommandations cliniques utilisé par l'unité d'usage optimal de l'INESSS. Compte tenu de la portée des travaux qui ne visait pas à ce moment-ci une évaluation à des fins d'inscription aux listes de médicaments, la dimension économique, bien que considérée, n'as pas été approfondie (aucune analyse pharmacoéconomique ou d'impact budgétaire réalisée). En se basant sur l'ensemble de la preuve, cet outil associe le choix du temps du verbe avec le niveau de confiance que les bénéfices d'adopter une position excèdent les inconvénients et le degré attendu d'adoption de celle-ci. Ces deux aspects se traduisent par une icône correspondante ([tableau 3](#)). Les propositions de positions cliniques et les modifications subséquentes, selon l'avancement des connaissances scientifiques, ont été discutées avec le groupe de cliniciens.

Tableau 3 Formulaire adapté d'appréciation des positions cliniques

Niveau de consensus basé sur l'ensemble de la preuve	Interprétation des positions	Directive pour la formulation de la position
Le groupe de travail est certain que l'intervention ou la décision est : ✓ est associée à une obligation légale ✓ peut avoir des conséquences sérieuses sur la santé ou le bien-être de la population si elle n'est pas appliquée.	■ Pour la pratique L'intervention <u>doit ou ne doit pas être appliquée</u> à l'ensemble des patients, usagers ou proches aidants. ■ Pour les décideurs publics La recommandation <u>doit ou ne doit pas être appliquée</u> à l'ensemble des situations.	La position est formulée comme une norme ou une obligation, en employant le verbe « devoir ».
Le groupe de travail estime, avec un niveau de confiance élevé, que : ✓ pour des paramètres cliniques d'intérêt avec un impact significatif sur le pronostic vital (hospitalisation, attribuable à la condition, de plus de 24 heures [avec raisons d'hospitalisation documentées et significatives], mortalité ou détérioration vers un état nécessitant une ventilation mécanique invasive ou une ECMO / admission aux soins intensifs), un niveau de preuve scientifique modéré à élevé est accordé, ou lorsque	■ Pour la pratique L'intervention <u>devrait ou ne devrait pas être appliquée</u> à la très grande majorité des patients, usagers ou proches aidants, dans la majorité des situations. ■ Pour les décideurs publics La recommandation <u>devrait être appliquée</u> à la très grande majorité des situations.	 OU  La position est formulée comme une instruction directe, en employant le verbe « devoir » à la forme conditionnelle, suivi d'un verbe d'action. <i>Exemples : « l'intervention X devrait être offerte ... », « ...devrait être proposée... », « le clinicien devrait discuter ... » « ...est fortement suggérée », « ...est non conseillée... ». « ...ne</i>

Niveau de consensus basé sur l'ensemble de la preuve	Interprétation des positions	Directive pour la formulation de la position
l'expérience clinique a montré des bénéfices cliniques significatifs chez une population vulnérable comparable, malgré un niveau de preuve scientifique faible. ✓ pour la grande majorité des situations ou populations comparables, considérant aussi des éléments de contexte, des patients, usagers ou proches aidants, les bénéfices l'emportent sur les inconvénients, ou l'inverse		<i>permet pas de soutenir... »</i>
Le groupe de travail estime, avec un niveau de confiance élevé, que : ✓ pour des paramètres cliniques d'intérêt (hospitalisation attribuable à la condition, de plus de 24 heures [avec raisons de l'hospitalisation documentées et significatives], mortalité ou détérioration vers un état nécessitant une ventilation mécanique invasive ou une ECMO / admission aux soins intensifs), un niveau de preuve scientifique faible à modéré est accordé. ✓ Pour la grande majorité des situations, considérant aussi des éléments de contexte, des patients, usagers ou proches aidants, les bénéfices l'emportent sur les inconvénients, ou l'inverse, ✓ mais d'autres options d'intervention ou d'autres choix décisionnels tout aussi efficaces, mais moins coûteux (dans le cas où le coût est connu [avant négociation]) sont disponibles et peuvent être envisagés.	■ Pour la pratique L'intervention <u>pourrait ou ne pourrait pas être appliquée</u> selon les circonstances cliniques et le contexte organisationnel, les valeurs ou les préférences des patients, usagers ou proches aidants. ■ Pour les décideurs publics La recommandation <u>pourrait être</u> appliquée selon le contexte organisationnel.	 La position est formulée comme une instruction directe; en employant un verbe « pouvoir » à la forme conditionnelle, <i>Exemple : « ... l'intervention X pourrait considérer ... »; « l'usage de ... pourrait être considérée ... »</i>
Le groupe de travail estime, avec un niveau de confiance élevé, que : ✓ malgré un niveau de preuve scientifique insuffisant à faible pour au moins un des paramètres cliniques d'intérêt (hospitalisation plus de 24 heures, mortalité ou détérioration vers un état nécessitant une ventilation mécanique invasive ou une ECMO / admission aux soins intensifs) ou sans preuve	■ Pour la pratique L'intervention <u>pourrait être considérée au cas par cas</u> selon les circonstances cliniques, le contexte organisationnel les préférences et les valeurs des patients, usagers ou proches aidants. ■ Pour les décideurs publics Le choix décisionnel <u>pourrait être considéré au cas par cas</u> selon le	 La position est formulée de façon conditionnelle pour des situations individualisées « <i>pourrait être considéré au cas par cas</i> »

Niveau de consensus basé sur l'ensemble de la preuve	Interprétation des positions	Directive pour la formulation de la position
scientifique publiée, mais lorsque celle issue des données expérientielles est suffisante pour l'élaboration d'une recommandation applicable à la plupart des patients, usagers ou proches aidants; ou à certains choix décisionnels OU ✓ pour des paramètres cliniques d'intérêt avec un niveau de preuve scientifique faible à modéré, mais où il demeure de l'incertitude notamment quant à l'impact sur le pronostic vital (p. ex. raisons de l'hospitalisation ou critères permettant de différencier une hospitalisation à l'étage d'un séjour prolongé aux urgences) ET ✓ que le contexte en situation réelle d'utilisation diffère de celui des études cliniques ET ✓ que d'autres options d'intervention ou d'autres choix décisionnels tout aussi efficaces, mais moins coûteux (dans le cas où le coût est connu [avant négociation]) ou plus faciles d'administration sont disponibles et peuvent être envisagés. ✓ qu'il demeure une incertitude sur les avantages en vie réelle.	contexte organisationnel.	
Le groupe de travail estime, avec un niveau de confiance élevé, que : ✓ malgré le manque de preuve scientifique robuste et étant donné que certaines populations sont souvent exclues des études cliniques, mais avec l'expérience clinique rassurante depuis la disponibilité du traitement au Canada chez une population comparable, il est raisonnable de suggérer que la recommandation pourrait s'appliquer à certaines populations précises, mais avec une évaluation au cas par cas pour des situations exceptionnelles, et après discussion avec un spécialiste.	■ Pour la pratique L'intervention <u>serait considérée au cas par cas dans des situations exceptionnelles</u> selon les circonstances cliniques, le contexte organisationnel, les préférences et les valeurs des patients, usagers ou proches aidants.	Le verbe « considérer » ou « envisager » est utilisé pour des situations exceptionnelles individualisées.

Validation et assurance qualité

La validation du document a été effectuée par la coordination scientifique et la direction responsable de sa production. La validation de la cohérence avec le gabarit de réponse en continu et celle de la transparence des aspects méthodologiques a été réalisée sous la responsabilité de la Vice-présidence scientifique de l'INESSS par le Bureau – Méthodologies et éthique. Le document n'a pas fait l'objet d'une lecture externe.

2 SOMMAIRE DES RÉSULTATS

2.1 ÉTAT ACTUEL DES CONNAISSANCES SCIENTIFIQUES

2.1.1 Données cliniques sur l'efficacité

Depuis l'instauration en mars 2020 de la recherche systématique en continu de la littérature scientifique sur les médicaments à visée thérapeutique, 678 notices où l'intervention étudiée portait sur le remdésivir ont été recensées. De ce nombre 11 ECRA¹³ ont été retenues pour l'analyse de l'efficacité du remdésivir [Ader *et al.*, 2022; Ali *et al.*, 2022; Consortium, 2022; Abd-Elsalam *et al.*, 2021; Barratt-Due *et al.*, 2021; Gottlieb *et al.*, 2021; Mahajan *et al.*, 2021; Beigel *et al.*, 2020; Goldman *et al.*, 2020; Spinner *et al.*, 2020; Wang *et al.*, 2020b]. L'état actuel des connaissances scientifiques est décrit ci-dessous en fonction du type de prise en charge, soit la prophylaxie pré et post-exposition ou le traitement de patients dont l'état de santé requiert ou non une hospitalisation. Seuls les paramètres d'intérêt sur l'amélioration ou la résolution des symptômes ou d'évolution clinique, le pronostic, l'innocuité ou la mortalité sont présentés.

Remdésivir en prophylaxie

En date du 6 octobre 2023, 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 - Prévention de la COVID-19

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

Niveau de preuve scientifique : insuffisant

Remdésivir administré à des sujets non vaccinés qui présentent des symptômes d'intensité légère à modérée, mais dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation en raison de l'infection

En date du 6 octobre 2023, les résultats d'un ECRA de phase III, multicentrique à double insu portant sur des sujets adultes atteints de la COVID-19 à un stade léger à modéré non hospitalisés et auxquels le remdésivir a été administré pour en apprécier les bénéfices potentiels a été répertorié [Gottlieb *et al.*, 2021]. L'essai PINETREE a été arrêté par les investigateurs alors que 44,5 % des participants initialement prévus dans le protocole avaient été recrutés. L'arrêt prématuré de l'étude est justifié par des raisons

¹³ L'étude égyptienne d'Abd-Elsalam et coll. réalisée sur 200 participants hospitalisés à l'amorce du traitement a été retirée en raison, notamment, de l'usage des données dans deux publications différentes, sans que cela soit expliqué par les auteurs (<https://www.ajtmh.org/view/journals/tpmd/107/3/article-p728.xml>).

administratives liées à une diminution de l'incidence des infections par le SRAS-CoV-2, des préoccupations éthiques concernant l'assignation des participants au placebo dans le contexte d'un accès accru aux traitements autorisés en cas d'urgence tels que les anticorps monoclonaux, et à l'augmentation du taux de vaccination chez les personnes à risque. L'essai PINETREE, dont les caractéristiques et les résultats sont présentés respectivement dans les tableaux [B-2](#) et [B-3](#) de l'annexe B, a été réalisé dans 64 établissements de 4 pays, avec 94,5 % de participants américains ($n = 531/562$) et 1,4 % de participants âgés de moins de 18 ans ($n = 8/562$). Les participants inclus dans l'essai PINETREE étaient des sujets âgés de 12 ans et plus non hospitalisés atteints d'une infection au SRAS-CoV-2 confirmée, par RT-PCR ou un autre test moléculaire ou antigénique, et chez qui l'apparition des premiers symptômes remontait à sept jours ou moins avant la répartition aléatoire. Alors que les participants de 60 ans et plus étaient inclus indépendamment de la présence d'au moins un facteur de risque d'évolution vers une forme grave de la COVID-19, les participants âgés de 12 à 59 ans devaient également présenter au moins un facteur de risque de développer une forme grave de la COVID-19 parmi les suivants : hypertension artérielle, maladie cardiovasculaire ou cérébrovasculaire, diabète, obésité avec un IMC de 30 ou plus, immunodéficience, maladie rénale chronique de stade léger ou modéré, maladie pulmonaire chronique, cancer actif, ou drépanocytose. Les participants ont reçu le remdésivir à raison de 200 mg en intraveineuse au jour 1, puis 100 mg/jour aux jours 2 et 3, ou un placebo. Le paramètre principal était la proportion d'hospitalisations liées à la COVID-19 ou de décès de toute cause au jour 28. Les paramètres secondaires étaient notamment la proportion de participants hospitalisés pour toute raison, la proportion de participants qui avaient eu une consultation médicale en raison de la COVID-19, la mortalité et l'innocuité. Dans la population à l'étude, 30,2 % des participants avaient 60 ans et plus, 55,2 % avaient un IMC de 30 ou plus, 61,6 % étaient atteints de diabète, 47,7 % d'hypertension, 24,0 % d'une maladie pulmonaire chronique, 7,8 % d'une maladie cardiovasculaire ou cérébrovasculaire, 5,3 % d'un cancer actif, 4,1 % d'une immunodéficience, 3,2 % d'une maladie rénale chronique de stade léger à modéré et 0,4 % d'une maladie chronique du foie. La publication présentant les résultats de l'essai PINETREE, dont la qualité méthodologique a été jugée moyenne, comporte certaines limites. L'absence de participants vaccinés, quel que soit le régime ne permet pas d'évaluer l'efficacité du traitement chez des personnes qui avaient reçu une, deux ou trois doses de vaccin. De plus, l'étude a été arrêtée prématurément par les investigateurs. Par ailleurs, comme l'étude s'est déroulée avant l'apparition des principaux variants actuellement en circulation (Delta et Omicron) et que les critères d'hospitalisation aux États-Unis, d'où la majorité des données disponibles proviennent, pourraient différer de ceux au Canada, il est difficile d'apprécier la généralisabilité des résultats. Enfin, l'administration d'une perfusion IV au cours de trois jours consécutifs en milieu ambulatoire pourrait être associée à des enjeux d'applicabilité dans le contexte actuel de ressources limitées.

Hospitalisations liées à la COVID-19 ou décès toute cause

La proportion de participants dont le traitement a commencé au cours des sept jours suivant l'apparition des symptômes et dont l'évolution de la maladie a conduit à une hospitalisation liée à la COVID-19 ou au décès toute cause au jour 28 était un paramètre d'intérêt principal de l'essai PINETREE.

Après 28 jours, une diminution statistiquement significative du nombre de participants hospitalisés en raison de la COVID-19 ou décédés a été rapportée dans le groupe remdésivir comparativement au groupe placebo (0,7 % contre 5,3 %; RRI : 0,13 [IC 95 % : 0,03-0,59]; valeur de $p = 0,008$) [Gottlieb *et al.*, 2021]. Calculé à partir des données brutes présentées dans la publication¹⁴, le nombre de sujets traités durant trois jours avec du remdésivir pour obtenir un événement de moins que dans le groupe placebo est de 22 (NST : 22; [IC95 % 20-46]).

Consultations médicales liées à la COVID-19 ou décès toute cause

La proportion de participants dont le traitement a été amorcé au cours des sept jours suivant l'apparition des symptômes et dont l'évolution de la maladie a conduit à une consultation médicale ou au décès au jour 28 était un paramètre d'intérêt secondaire de l'essai PINETREE.

Après 28 jours, une diminution statistiquement significative du nombre de participants qui ont consulté un professionnel de la santé en raison de la COVID-19 ou qui sont décédés a été rapportée dans le groupe remdésivir comparativement au groupe placebo (1,6 % contre 8,3 %; RRI : 0,19 [IC 95 % : 0,07-0,56]) [Gottlieb *et al.*, 2021].

Hospitalisation toute cause

La proportion de participants dont le traitement a été amorcé au cours des sept jours suivant l'apparition des symptômes et dont l'état de santé a conduit à une hospitalisation au jour 28 était un paramètre d'intérêt secondaire de l'essai PINETREE.

Après 28 jours, une diminution statistiquement significative du nombre de participants qui ont été hospitalisés a été rapportée dans le groupe remdésivir comparativement au groupe placebo (1,8 % contre 6,4 %; RRI : 0,28 [IC 95 % : 0,10-0,75]) [Gottlieb *et al.*, 2021].

Mortalité toute cause

La proportion de participants dont le traitement a commencé au cours des sept jours suivant l'apparition des symptômes et dont l'état de santé a conduit à un décès au jour 28 était un paramètre d'intérêt secondaire de l'essai PINETREE.

Après 28 jours, aucun décès n'a été rapporté parmi les participants de l'essai PINETREE [Gottlieb *et al.*, 2021].

¹⁴ Calculé par l'INESSS.

Appréciation de la preuve scientifique – Sujets non vaccinés contre la COVID-19 et présentant au moins une condition à risque élevé de complication, avec des symptômes d'intensité légère à modérée, dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation attribuable à la COVID-19

Hospitalisation liée à la COVID-19 ou mortalité toute cause

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA de phase III à double insu multicentrique portant sur 562 participants non vaccinés, laisse penser que le remdésivir administré à raison de 200 mg IV au jour 1 et de 100 mg IV aux jours 2 et 3, comparativement à un placebo, permet de réduire le risque d'hospitalisation ou de décès des personnes atteintes de la COVID-19 présentant des symptômes d'intensité légère à modérée (sans recours à une oxygénothérapie), dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation, mais qui sont à risque élevé de développer des complications de la maladie ou qui ont 60 ans et plus.

Niveau de preuve scientifique : modéré

Consultation médicale liée à la COVID-19 ou mortalité toute cause

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA de phase III à double insu multicentrique portant sur 562 participants non vaccinés, indique que le remdésivir administré à raison de 200 mg IV au jour 1 et de 100 mg IV aux jours 2 et 3, comparativement à un placebo, permet de réduire le risque de consultation médicale ou de décès des personnes atteintes de la COVID-19 présentant des symptômes d'intensité légère à modérée (sans recours à une oxygénothérapie), dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation, mais qui sont à risque élevé de développer des complications de la maladie ou qui ont 60 ans et plus.

Niveau de preuve scientifique : faible

Mortalité toute cause

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA de phase III à double insu multicentrique portant sur 562 participants non vaccinés, ne permet pas d'établir un lien entre l'usage du remdésivir à raison de 200 mg IV au jour 1 et 100 mg IV aux jours 2 et 3, comparativement à un placebo, et le risque de décès des personnes atteintes de la COVID-19 présentant des symptômes d'intensité légère à modérée (sans recours à une oxygénothérapie), dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation, mais qui sont à risque élevé de développer des complications de la maladie ou qui ont 60 ans et plus.

Niveau de preuve scientifique : insuffisant

Remdésivir administré à des sujets qui ont reçu au moins une primovaccination complète, présentant des symptômes d'intensité légère à modérée, mais dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation attribuable à l'infection [NOUVEAU FÉVRIER 2024]

En date du 6 octobre 2023, les résultats de cinq études de cohortes rétrospectives [Mazzitelli *et al.*, 2023; Colaneri *et al.*, 2022a; Piccicacco *et al.*, 2022; Rajme-López *et al.*, 2022; Solera *et al.*, 2022] dans lesquelles le remdésivir a été administré pour en apprécier les bénéfices potentiels ont été répertoriés.

Les résultats des études retenues sont présentés les tableaux B-3 de l'annexe B. Deux études ont été réalisées en Italie [Mazzitelli *et al.*, 2023; Colaneri *et al.*, 2022a], une aux États-Unis [Piccicacco *et al.*, 2022], une au Canada [Solera *et al.*, 2022] et une au Mexique [Rajme-López *et al.*, 2022].

Le nombre de participants dans les études était relativement faible, compris entre 25 et 681. Les participants devaient présenter une infection au SRAS-CoV-2 confirmée, ne pas être hospitalisés en raison de la COVID-19 à l'amorce du traitement et répondre aux critères locaux d'admissibilité à la prise du remdésivir. Par ailleurs, deux des études retenues ont été réalisées chez des personnes immunosupprimées [Colaneri *et al.*, 2022a; Solera *et al.*, 2022]. Certains paramètres cliniques d'intérêt étaient variables, mais toutes les études retenues ont évalué la capacité du remdésivir à prévenir le risque d'hospitalisation associée à la COVID-19.

Outre les limites et biais associés au devis, quatre des cinq études retenues ont été réalisées chez moins de 200 participants [Colaneri *et al.*, 2022a; Piccicacco *et al.*, 2022; Rajme-López *et al.*, 2022; Solera *et al.*, 2022]. Par ailleurs, malgré les ajustements statistiques, de multiples facteurs de confusion associés aux caractéristiques de base des participants ont pu influencer sur les analyses statistiques, et la validité externe des résultats est compromise par l'évolution du contexte épidémiologique (p. ex. variants, vaccination, proportion de participants avec une ou plusieurs infections antérieures au SRAS-CoV-2).

Hospitalisation associée à la COVID-19

La proportion de participants qui ont reçu au moins une primovaccination complète à l'amorce du traitement et dont l'évolution de la maladie a conduit à une hospitalisation associée à la COVID-19 était un paramètre d'intérêt commun aux cinq études retenues.

Les deux études portant sur des personnes immunosupprimées ont rapporté que l'usage de remdésivir était associé à une diminution statistiquement significative du risque d'hospitalisation comparativement au groupe témoin (RR_{Ia} = 0,05 [IC 95 % : 0,0; 0,65] [Colaneri *et al.*, 2022a]; RR_{Ia} = 0,12 [IC 95 % : 0,03; 0,57] [Solera *et al.*, 2022]).

Parmi les trois autres études portant sur des personnes qui présentaient au moins une condition à risque de complications de la COVID-19, deux études ont rapporté que l'usage de remdésivir était associé à une diminution statistiquement significative du risque d'hospitalisation comparativement au groupe témoin (RC_a = 0,049 [IC 95 % : 0,015; 0,163] [Mazzitelli *et al.*, 2023]; 0 % contre 27,8 %, valeur de $p < 0,001$ [Rajme-López *et*

al., 2022]), alors qu'une étude n'a pas rapporté de différence significative associée à l'usage de l'antiviral (8,5 % contre 12,2 %, valeur de $p = 0,58$) [Piccicacco *et al.*, 2022].

Appréciation de la preuve scientifique – Adulte présentant au moins une condition à risque modéré à élevé de complications, avec primovaccination complète, présentant des symptômes d'intensité légère à modérée et dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation attribuable à la COVID-19

Hospitalisation associée à la COVID-19

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur les résultats de cinq études de cohortes rétrospectives, suggère que le remdésivir à raison de 200 mg IV au jour 1 et de 100 mg IV aux jours 2 et 3, comparativement à aucun traitement pharmacologique, permet de réduire le risque d'hospitalisation des personnes atteintes de la COVID-19 présentant des symptômes d'intensité légère à modérée (sans recours à une oxygénothérapie) et dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation, mais qui sont à risque modéré à élevé de développer des complications de la maladie.

Niveau de preuve scientifique : faible

Appréciation de la preuve scientifique – IMMUNOSUPPRESSION mettant les personnes à risque très élevé de complications de l'infection, qui présentent des symptômes d'intensité légère à modérée et dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation attribuable à la COVID-19

Hospitalisation associée à la COVID-19

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur les résultats de trois études de cohortes rétrospectives, suggère que le remdésivir à raison de 200 mg IV au jour 1 et de 100 mg IV aux jours 2 et 3, comparativement à aucun traitement pharmacologique, permet de réduire le risque d'hospitalisation des personnes immunosupprimées atteintes de la COVID-19 qui ont des symptômes d'intensité légère à modérée (sans recours à une oxygénothérapie) et dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation, mais qui sont à risque très élevé de développer des complications de la maladie.

Niveau de preuve scientifique : faible

Appréciation de la preuve scientifique – 60 ANS ET PLUS avec au moins une condition à risque modéré à élevé de complications et primovaccination complète, qui présentent des symptômes d'intensité légère à modérée et dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation attribuable à la COVID-19

Hospitalisation associée à la COVID-19

L'état actuel des connaissances scientifiques ne permet pas d'apprécier l'effet du remdésivir sur le risque d'hospitalisation des personnes de 60 ans et plus atteintes de la COVID-19 qui présentent des symptômes d'intensité légère à modérée (sans recours à une oxygénothérapie), dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation, mais qui sont à risque modéré à élevé de développer des complications de la maladie.

Niveau de preuve scientifique : faible

Appréciation de la preuve scientifique – MOINS DE 60 ANS avec au moins une condition à risque modéré à élevé de complications et primovaccination complète, qui présentent des symptômes d'intensité légère à modérée et dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation attribuable à la COVID-19

Hospitalisation associée à la COVID-19

L'état actuel des connaissances scientifiques ne permet pas d'apprécier l'effet du remdésivir sur le risque d'hospitalisation des personnes de moins de 60 ans atteintes de la COVID-19, qui présentent des symptômes d'intensité légère à modérée (sans recours à une oxygénothérapie) et dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation, mais qui sont à risque faible à modéré de développer des complications de la maladie.

Niveau de preuve scientifique : faible

Appréciation de la preuve scientifique – MOINS DE 60 ANS SANS condition à risque modéré à élevé de complications et primovaccination complète, qui présentent des symptômes d'intensité légère à modérée et dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation attribuable à la COVID-19

Hospitalisation associée à la COVID-19

L'état actuel des connaissances scientifiques ne permet pas d'apprécier l'effet du remdésivir sur le risque d'hospitalisation des personnes de moins de 60 ans atteintes de la COVID-19, qui présentent des symptômes d'intensité légère à modérée (sans recours à une oxygénothérapie) et dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation, mais qui ne sont pas à risque de développer des complications de la maladie.

Niveau de preuve scientifique : insuffisant

Appréciation de la preuve scientifique – 60 ANS ET PLUS SANS condition à risque modéré à élevé de complications et une primovaccination complète, qui présentent des symptômes d'intensité légère à modérée et dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation

Hospitalisation associée à la COVID-19

L'état actuel des connaissances scientifiques ne permet pas d'apprécier l'effet du remdésivir sur le risque d'hospitalisation des personnes de 60 ans et plus atteintes de la COVID-19, qui présentent des symptômes d'intensité légère à modérée (sans recours à une oxygénothérapie) et dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation, mais qui ne sont pas à risque modéré à élevé de développer des complications de la maladie.

Niveau de preuve scientifique : faible

Remdésivir chez des cas de SRAS-CoV-2 confirmés et hospitalisés en raison de la COVID-19

En date du 6 octobre 2023, les résultats de 10 essais comparatifs à répartition aléatoire (ECRA), comprenant entre 70 et 8 275 sujets [Ader *et al.*, 2022; Ali *et al.*, 2022; Consortium, 2022; Abd-Elsalam *et al.*, 2021; Barratt-Due *et al.*, 2021; Mahajan *et al.*, 2021; Beigel *et al.*, 2020; Goldman *et al.*, 2020; Spinner *et al.*, 2020; Wang *et al.*, 2020b], ont été retenus pour apprécier les bénéfices potentiels de l'usage du remdésivir chez cette population.

Description des études retenues – Efficacité

Un sommaire des caractéristiques de chacune des études retenues est présenté dans le [tableau B-2](#) de l'annexe B. En bref, deux ECRA ont été réalisés à double insu avec un groupe placebo [Beigel *et al.*, 2020; Wang *et al.*, 2020b], alors que les huit autres ECRA avaient un devis ouvert [Ader *et al.*, 2022; Ali *et al.*, 2022; Consortium, 2022; Abd-Elsalam *et al.*, 2021; Barratt-Due *et al.*, 2021; Mahajan *et al.*, 2021; Goldman *et al.*, 2020; Spinner *et al.*, 2020]. Deux des ECRA, financés par Gilead Sciences, ont comparé deux durées de traitement au remdésivir (5 jours contre 10 jours) pour des sujets situés à des échelons distincts sur l'échelle de progression clinique de la COVID-19 [Goldman *et al.*, 2020; Spinner *et al.*, 2020]. Parmi les dix ECRA retenus, un a été effectué en Chine dans 10 établissements de santé [Wang *et al.*, 2020b]; le second (ACTT-1) s'est déroulé dans 73 établissements situés dans 10 pays (États-Unis, Danemark, Royaume-Uni, Grèce, Allemagne, Corée du Sud, Mexique, Espagne, Japon, Singapour) avec environ 80 % de patients venant d'établissements situés en Amérique du Nord [Beigel *et al.*, 2020]; le troisième a été effectué dans 55 établissements situés dans huit pays (États-Unis, Italie, Espagne, Taiwan, Hong Kong, Corée du Sud, Singapour) avec un peu plus de 50 % des sujets venant des États-Unis [Goldman *et al.*, 2020]; le quatrième (SIMPLE) s'est déroulé dans 105 établissements situés dans 12 pays (États-Unis, France, Allemagne, Hong Kong, Italie, Pays-Bas, République de Corée, Singapour, Espagne, Suisse, Taiwan et

Royaume-Uni) avec un peu plus de 40 % des sujets venant des États-Unis [Spinner *et al.*, 2020]; le cinquième (SOLIDARITY) a été réalisé dans 454 établissements répartis dans 35 pays ([tableau B-2](#)) avec environ 47 % de la population, pour le bras d'étude concernant le remdésivir, venant d'Asie ou d'Afrique [Consortium, 2022]; le sixième (NOR-Solidarity) a été effectué dans 23 établissements en Norvège [Barratt-Due *et al.*, 2021]; le septième (DISCOVERY) a été réalisé dans 48 établissements répartis dans cinq pays (France, Belgique, Autriche, Portugal et Luxembourg) [Ader *et al.*, 2022]; le huitième a été effectué dans deux établissements en Égypte [Abd-Elsalam *et al.*, 2021]; le neuvième a été réalisé dans un établissement en Inde [Mahajan *et al.*, 2021]; et le dixième (CATCO) a été mené dans 52 établissements au Canada [Ali *et al.*, 2022].

Huit ECRA n'incluaient que des sujets adultes [Ader *et al.*, 2022; Ali *et al.*, 2022; Consortium, 2022; Abd-Elsalam *et al.*, 2021; Barratt-Due *et al.*, 2021; Mahajan *et al.*, 2021; Beigel *et al.*, 2020; Wang *et al.*, 2020b], alors que les deux autres acceptaient des patients âgés de 12 ans et plus [Goldman *et al.*, 2020; Spinner *et al.*, 2020].

Les participants des études retenues devaient avoir une infection confirmée au SRAS-CoV-2, être hospitalisés et avoir une saturation en oxygène de 94 % ou moins par rapport à l'air ambiant, sauf pour l'essai SIMPLE où la saturation devait être supérieure à 94 % [Spinner *et al.*, 2020] et ceux du consortium SOLIDARITY, NOR-Solidarity, CATCO et Abd-Elsalam et coll. pour qui la saturation en oxygène n'était pas retenue [Ali *et al.*, 2022; Consortium, 2022; Abd-Elsalam *et al.*, 2021; Barratt-Due *et al.*, 2021]. Concernant les besoins en oxygénothérapie, chaque étude avait ses particularités concernant l'inclusion et l'exclusion des participants. Dans l'étude de Wang et coll., il n'est pas mentionné si les sujets qui avaient recours à une oxygénothérapie invasive étaient inclus ou exclus [Wang *et al.*, 2020b]. Dans ACTT-1, SOLIDARITY, DISCOVERY, CATCO et NOR-Solidarity, les sujets qui avaient besoin d'un apport en oxygène, d'une ventilation mécanique invasive ou non ou d'une oxygénation extracorporelle par membrane (ECMO) étaient inclus [Ader *et al.*, 2022; Ali *et al.*, 2022; Consortium, 2022; Barratt-Due *et al.*, 2021; Beigel *et al.*, 2020], alors que, pour l'étude de Goldman et coll., les sujets étaient exclus s'ils avaient recours à une ventilation mécanique ou à une ECMO à l'entrée [Goldman *et al.*, 2020]. Les autres critères d'exclusion des différentes études sont décrits dans le [tableau B-2](#). La posologie utilisée pour le remdésivir était semblable dans toutes les études, soit 200 mg en intraveineuse au jour 1 puis 100 mg/jour les jours suivants pour une durée maximale de 10 jours [Ader *et al.*, 2022; Ali *et al.*, 2022; Consortium, 2022; Abd-Elsalam *et al.*, 2021; Barratt-Due *et al.*, 2021; Beigel *et al.*, 2020; Spinner *et al.*, 2020; Wang *et al.*, 2020b] ou de 5 jours [Mahajan *et al.*, 2021; Goldman *et al.*, 2020; Spinner *et al.*, 2020]. Les auteurs précisent peu les soins standards reçus, qui, au moment du démarrage de la majorité des études incluses, ne comprenaient pas les principaux traitements pharmacologiques recommandés à ce jour pour les personnes hospitalisées en raison de la COVID-19 (c.-à-d. pas d'usage de routine des corticostéroïdes systémiques, de biothérapies dirigées contre le récepteur de l'IL-6 ou d'anticoagulants). Par ailleurs, les analyses tiennent rarement compte des autres médicaments reçus, à l'exception des études de Beigel et coll. et du consortium SOLIDARITY [Consortium, 2022; Beigel *et al.*, 2020].

Les paramètres cliniques d'intérêt sont variables entre les publications. Toutefois, l'amélioration clinique, le rétablissement, le recours à l'oxygénothérapie, le taux de mortalité et l'innocuité sont généralement des paramètres communs qui ont été mesurés. Des analyses secondaires de sous-groupes sont également présentes, soit en fonction du nombre de jours avec des symptômes, du stade (échelon) de la COVID-19 ou de sa sévérité. Parfois, ces analyses de sous-groupes sont des analyses post-hoc et parfois elles étaient prévues au protocole avant d'avoir eu accès aux données. Dans les essais ACTT-1 et CATCO, les analyses de sous-groupes en fonction de la sévérité de la maladie étaient prévues. Dans l'essai Solidarity, les analyses entre les sous-groupes à l'atteinte sévère et non sévère étaient prévues [Ali *et al.*, 2022; Consortium, 2022; Beigel *et al.*, 2020]. 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].

Certaines limites sont présentes dans les études retenues. Dans l'étude de Wang et coll., dont la qualité méthodologique a été jugée moyenne, une certaine hétérogénéité est constatée concernant les caractéristiques de base des participants (p. ex. : comorbidités, stade de la maladie), ce qui pourrait avoir influé sur les résultats rapportés. Par ailleurs, la puissance statistique visée (80 %) n'a pas été obtenue (58 %) en raison du nombre réduit de patients recrutés, et aucune différence statistiquement significative n'a été observée, quel que soit 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]. Dans l'étude de Goldman et coll., financée par Gilead Sciences et dont la qualité méthodologique a été jugée moyenne, qui s'est déroulé à devis ouvert et sans placebo, une différence statistiquement significative a été observée entre les deux groupes de traitement concernant le stade de la maladie, avec plus de sujets atteints gravement dans le groupe traité durant 10 jours au remdésivir. De plus, un biais d'attrition est également présent (taux de rétention du groupe 10 jours de 44 %), et des changements ont été apportés au protocole en cours de réalisation (critère de sélection, paramètre primaire). Par ailleurs, cette étude n'a pas été construite de manière à permettre de vérifier l'équivalence entre un traitement de 5 jours et un traitement de 10 jours. Par conséquent, il est hasardeux d'interpréter les résultats dans une optique d'équivalence entre les deux durées de traitement [Goldman *et al.*, 2020]. Dans l'essai SIMPLE, financé par Gilead Sciences et dont la qualité méthodologique a été jugée moyenne, un devis ouvert a été employé et un biais d'attrition a été observé. Par ailleurs, des changements ont été apportés au protocole en cours de réalisation [Spinner *et al.*, 2020]. Dans l'essai ACTT-1, dont la qualité méthodologique a été jugée élevée, en plus d'une variation constatée dans la procédure de traitement des patients (p. ex. manque de placebo, durée du suivi), le paramètre primaire mesuré a été modifié au cours de l'étude [Beigel *et al.*, 2020]. Dans l'ECRA du consortium SOLIDARITY qui se déroulait à devis ouvert, sans placebo et dont la qualité méthodologique a été jugée moyenne, l'usage des soins standards comme comparateur pourrait avoir introduit une variable confusionnelle sur le taux de mortalité, car les systèmes de santé des 35 pays représentés dans l'étude ne sont pas nécessairement tous comparables. La classification des sujets n'a pas été effectuée de manière à permettre une comparaison adéquate avec les autres études déjà publiées, et aucune puissance statistique n'a été prédéfinie en amont de l'étude [Consortium, 2022].

Dans l'ECRA NOR-Solidarity qui se déroulait à devis ouvert, sans placebo et dont la qualité méthodologique a été jugée moyenne, certains déséquilibres étaient présents entre les groupes (comorbidités). Par ailleurs, l'étude a été réalisée sur un faible nombre de participants, et il n'y a pas eu d'ajustement pour la multiplicité des tests statistiques [Barratt-Due *et al.*, 2021]. Dans l'essai CATCO qui se déroulait à devis ouvert, sans placebo et dont la qualité méthodologique a été jugée moyenne, de légers déséquilibres étaient observables entre les groupes (diabète, usage de tocilizumab dans les soins standards) et il n'y a pas eu d'ajustement pour la multiplicité des tests statistiques. Par ailleurs, les chiffres des analyses de sous-groupes sur la mortalité n'ont pas été documentés [Ali *et al.*, 2022]. Plus globalement, sur le plan des tests statistiques utilisés, ces derniers n'ont pas toujours permis de tenir compte des différents facteurs de confusion présents dans la majorité des études retenues. Dans l'ECRA DISCOVERY qui se déroulait à devis ouvert, sans placebo et dont la qualité méthodologique a été jugée moyenne, des changements ont été apportés au protocole en cours de réalisation [Ader *et al.*, 2022]. Dans l'ECRA d'Abd-Elsalam et coll. qui se déroulait à devis ouvert, sans placebo et dont la qualité méthodologique a été jugée moyenne, plusieurs données importantes n'ont pas été clairement précisées par les auteurs (niveau de sévérité de la maladie, comorbidités, comédications, etc.). Par ailleurs, l'étude a été réalisée sur un faible nombre de participants, et la pertinence clinique de plusieurs soins standards n'a pas été démontrée [Abd-Elsalam *et al.*, 2021]. Enfin, dans l'étude de Mahajan et coll. qui se déroulait à devis ouvert, sans placebo et dont la qualité méthodologique a été jugée moyenne, plusieurs données importantes en lien avec le plan et les analyses statistiques n'ont pas été précisées (paramètre d'intérêt principal, prise en considération des grandes variables de confusion, etc.). Par ailleurs l'étude a été réalisée sur un faible nombre de participants [Mahajan *et al.*, 2021].

Amélioration clinique

Rappel : Au moment de la réalisation des essais cliniques, les soins standards n'incluaient ni un anticoagulant à dose thérapeutique, ni la dexaméthasone ni une biothérapie contre le récepteur de l'interleukine 6 ou du baricitinib, lesquels ont montré un effet sur la mortalité.

L'amélioration clinique basée sur une échelle ordinale^{15,16,17,18} a été analysée dans six des dix études retenues comme paramètre d'évaluation principal ou secondaire avec, toutefois, des périodes de suivi différentes (11, 14, 15 ou 28 jours) [Ader *et al.*, 2022; Ali *et al.*, 2022; Beigel *et al.*, 2020; Goldman *et al.*, 2020; Spinner *et al.*, 2020; Wang *et al.*, 2020b].

Dans l'ECRA de Wang et coll. réalisé principalement chez des sujets hospitalisés qui avaient besoin d'une oxygénation à faible débit et étaient traités durant 10 jours avec le remdésivir ou un placebo, des résultats comparables ont été observés entre les deux groupes, autant en termes de délai avant l'apparition d'une amélioration de 2 échelons sur une échelle ordinale à 6 échelons (21 jours contre 23 jours; rapport de risques instantanés (RRI) = 1,23; [IC95 % : 0,87-1,75]; $p = 0,24$ [Wang *et al.*, 2020b]) qu'en termes de proportion des participants dont l'état s'est amélioré (65,2 % contre 57,7 %; différence (Diff) = 7,5 %; [IC95 % : - 5,7-20,7]; [Wang *et al.*, 2020b]. Lorsque le délai avant une amélioration clinique est analysé en fonction du nombre de jours depuis l'apparition des symptômes (≤ 10 jours contre > 10 jours), aucune différence statistiquement significative n'a été observée par Wang et coll., bien qu'une tendance en faveur d'un traitement plus précoce (apparition des symptômes depuis moins de 10 jours) ait été constatée (18 contre 23 jours; RRI = 1,52; [IC95 % : 0,95-2,43]) [Wang *et al.*, 2020b].

Dans ACTT-1, également conduite chez une majorité de sujets hospitalisés qui avaient besoin d'une oxygénation à faible débit et étaient traités durant 10 jours avec le remdésivir ou un placebo, le statut clinique sur une échelle ordinale à 8 échelons au jour 15 était meilleur dans le groupe remdésivir, une différence statistiquement significative comparativement au groupe placebo (RC = 1,5; [IC95 % : 1,2-1,9]; $p < 0,001$) [Beigel *et al.*, 2020]). L'analyse de sous-groupe comparant les sujets qui avaient des symptômes

¹⁵ Ader et coll. : échelle ordinale à 8 échelons : 1 – Non hospitalisé sans limitation des activités; 2 – Non hospitalisé, avec une limitation des activités; 3 – Hospitalisé, sans besoin d'oxygénation; 4 – Hospitalisé, et besoin d'une oxygénation à faible débit; 5 – Hospitalisé, avec oxygénation à haut débit ou une ventilation non invasive ; 6 – Hospitalisé, avec ventilation mécanique invasive ou ECMO; 7 – Mort.

¹⁶ Wang et coll. : échelle ordinale à 6 échelons : 6 – Mort; 5 – Oxygénation invasive ou ECMO; 4 – Oxygénation non invasive, 3 – Oxygénation à faible débit; 2 – Sans besoin d'oxygénation; 1 – Non hospitalisé.

¹⁷ Beigel et coll. : échelle ordinale à 8 échelons : 8 – Mort; 7 – Hospitalisé, avec oxygénation invasive ou ECMO; 6 – Hospitalisé, avec oxygénation non invasive ou à haut débit; 5 – Hospitalisé, et besoin d'une oxygénation à faible débit; 4 – Hospitalisé, sans besoin d'oxygénation, mais état nécessitant des soins médicaux; 3 – Hospitalisé, sans besoin d'oxygénation et état ne nécessitant plus de soins médicaux; 2 – Non hospitalisé, avec une limitation des activités et/ou un besoin d'oxygène à domicile; 1 – Non hospitalisé sans limitation des activités.,

¹⁸ Goldman et coll., Olender et coll. et Spinner et coll. : échelle ordinale à 7 échelons : 1 – Mort; 2 – Hospitalisé, avec oxygénation invasive ou ECMO; 3 – Hospitalisé, avec oxygénation non invasive ou à haut débit; 4 – Hospitalisé, et besoin d'une oxygénation à faible débit ; 5 – Hospitalisé, sans besoin d'oxygénation, mais état nécessitant des soins médicaux; 6 – Hospitalisé, sans besoin d'oxygénation et état ne nécessitant plus de soins médicaux; 7 – Non hospitalisé.

légers à modérés par rapport à ceux atteints gravement¹⁹ montre une différence statistiquement significative du statut clinique au jour 15 en faveur du remdésivir chez les sujets dans un état grave (RC = 1,6; [IC95 % : 1,2-1,9]), mais pas chez ceux traités au stade léger ou modéré (RC = 1,5 ; [IC95 % : 0,7-3,0]) [Beigel *et al.*, 2020]. Finalement, les résultats d'une sous-analyse en fonction de l'échelon initial à l'amorce du traitement indiquent que les sujets à l'échelon 5 sont les seuls qui présentent une amélioration clinique statistiquement significative (RC = 1,6; [IC95 % : 1,2-2,3]), alors qu'aucune différence statistiquement significative n'est observée pour les échelons 4 (RC = 1,5; [IC95 % : 0,8-2,7]), 6 (RC = 1,4; [IC95 % : 0,9-2,3]) et 7 (RC = 1,2; [IC95 % : 0,8-1,9]) [Beigel *et al.*, 2020]. Lorsque le statut clinique au jour 15 a été analysé en fonction du nombre de jours depuis l'apparition des symptômes avant l'amorce du traitement, une différence statistiquement significative en faveur du traitement avec le remdésivir chez les participants dont les symptômes sont apparus depuis 10 jours ou moins a été obtenue (RC = 1,7; [IC95 % : 1,3-2,2]; $p < 0,001$), alors qu'aucune différence statistiquement significative n'a été observée chez ceux dont les symptômes étaient apparus depuis plus de 10 jours (RC = 1,3; [IC95 % : 0,9-1,9]; $p = 0,125$), toujours par rapport au groupe placebo [Beigel *et al.*, 2020].

Dans un ECRA comparant le traitement au remdésivir durant 5 jours par rapport à la durée standard de 10 jours, une amélioration clinique comparable a été observée entre les deux groupes, pour le même type de sujets, après un ajustement tenant compte des caractéristiques de base des patients au sein des deux groupes (64,5 % contre 53,8 %; Diff = - 6,3 %; [IC95 % : - 15,4- 2,8]) [Goldman *et al.*, 2020].

Dans l'ECRA SIMPLE, réalisé principalement chez des patients hospitalisés qui n'avaient pas besoin d'oxygénothérapie, une amélioration clinique positive (au moins un échelon sur l'échelle ordinale²⁰) statistiquement significative a été observée en faveur d'un traitement de 5 jours avec le remdésivir lors des suivis à 11 et 14 jours par rapport au groupe qui n'avait reçu que les soins standards²¹ (11 jours : RC = 1,65 ; [IC95 % : 1,09-2,48]; $p = 0,02$; 14 jours : $p = 0,03$). Lors du suivi à 28 jours, la différence entre les groupes n'était plus statistiquement significative (seule la valeur p est précisée par les auteurs, soit $p = 0,08$) [Spinner *et al.*, 2020]. Aucune différence significative n'a été observée entre le groupe traité avec le remdésivir pour un maximum de 10 jours et ceux qui avaient reçu les soins standards à 11 jours de suivi ($p = 0,18$), mais une différence significative a été observée à 14 et 28 jours de suivi (seules les valeurs p sont partagées par les auteurs, soit $p = 0,03$ pour les deux). Concernant l'amélioration clinique de deux

¹⁹ Stade grave : sujets présentant un ou plusieurs des critères suivants : besoin de ventilation mécanique invasive ou non invasive, besoin d'une supplémentation en oxygène, $\text{PaO}_2 \leq 94$ % à l'air ambiant, présence de tachypnée (≥ 24 respirations/min); stade léger ou modéré : $\text{PaO}_2 > 94$ % et rythme respiratoire < 24 respirations/min sans besoin de supplémentation en oxygène (Beigel *et al.*, 2020).

²⁰ Goldman et coll. et Spinner et coll. : échelle ordinale à 7 échelons : 1 – Mort; 2 – Hospitalisé, avec oxygénation invasive ou ECMO ; 3 – Hospitalisé, avec oxygénation non invasive ou à haut débit; 4 – Hospitalisé, avec besoin d'une oxygénation à faible débit ; 5 – Hospitalisé, sans besoin d'oxygénation, mais état nécessitant des soins médicaux; 6 – Hospitalisé, sans besoin d'oxygénation et état ne nécessitant plus de soins médicaux; 7 – Non hospitalisé.

²¹ À ce stade de la pandémie, les soins standards n'incluaient ni un anticoagulant à dose thérapeutique, ni la dexaméthasone ni une biothérapie contre le récepteur de l'interleukine 6 ou un inhibiteur des janus kinases.

échelons sur l'échelle ordinale, aucune différence statistiquement significative n'a été observée en ce qui a trait au délai avant la survenue de celle-ci, que ce soit dans les groupes traités durant 5 jours (6 jours contre 8 jours; RRI = 1,15; [IC95 % : 0,93-1,42]) ou 10 jours (8 jours contre 8 jours; RRI = 1,16; [IC95 % : 0,93-1,43]). Une différence statistiquement significative a cependant été observée dans le nombre de participants qui ont eu une amélioration de deux échelons dans le groupe traité durant 5 jours (70 % contre 61 %; Diff = 9,7 [IC95 % : 0,1-19,1]), uniquement après 11 jours de suivi. Aucune différence statistiquement significative n'a par ailleurs été observée après 14 ou 28 jours de suivi, ni dans le groupe traité durant 10 jours pour les trois périodes de suivi [Spinner *et al.*, 2020].

Dans l'ECRA d'Ader et coll. réalisé principalement avec des patients hospitalisés qui avaient besoin d'une oxygénation à faible débit et étaient traités 10 jours avec les soins standards avec ou sans remdésivir, des résultats comparables ont été observés entre les deux groupes, autant en termes de distribution des personnes sur une échelle ordinale à 7 échelons après 15 jours (RC = 1,02; [IC95 % : 0,62-1,70]; p = 0,93), qu'après 29 jours de suivi (RC = 1,11; [IC95 % : 0,87-1,42]; p = 0,40). La même tendance a été observée pour ce qui a trait à la durée médiane avant une amélioration de deux échelons sur une échelle ordinale à 7 échelons ou avant la sortie de l'hôpital au jour 29 (12 jours (EIQ : 8 à 24) contre 12 jours (EIQ : 7 à 28); RRI = 0,94; [IC95 % : 0,80-1,10]; p = 0,44); la durée médiane avant la sortie de l'hôpital au jour 29 (15 jours (EIQ : 10 à 29) contre 14 jours (EIQ : 8 à 29); RRI = 0,95; [IC95 % : 0,80-1,12]; p = 0,56); ou la durée médiane sans oxygénothérapie au jour 29 (17 jours (EIQ : 1 à 22) contre 17 jours (EIQ : 0 à 23); Diff. moyenne = 0,22; [IC95 % : - 1,03-1,43]; p = 0,73) [Ader *et al.*, 2022]. Toutefois, l'usage du remdésivir était associé à une diminution statistiquement significative des nouveaux besoins en ventilation mécanique invasive, ECMO ou décès au jour 29 (16,9 % contre 25,2 %; RRI = 0,63; [IC95 % : 0,45-0,88]; p = 0,01). Les résultats d'une analyse de sous-groupe non préspecifiée comparant les sujets au stade modéré à ceux au stade sévère²² montrent une diminution statistiquement significative des nouveaux besoins en ventilation mécanique invasive, ECMO ou décès au jour 29 en faveur du remdésivir chez les sujets au stade sévère (28,7 % contre 50,0 %; RRI = 0,49; [IC95 % : 0,30-0,80]; p = 0,004), mais pas chez les sujets au stade modéré à l'amorce du traitement (13,2 % contre 16,1 %; RRI = 0,79; [IC95 % : 0,50-1,25]; p = 0,31) [Ader *et al.*, 2022].

Dans l'essai CATCO, le bras canadien de SOLIDARITY, également réalisé chez une majorité de patients hospitalisés dont l'état nécessitait une oxygénation à faible débit et qui étaient traités durant 10 jours avec le remdésivir ou des soins standards, le statut clinique sur une échelle ordinale à 10 échelons était meilleur dans le groupe remdésivir comparativement au groupe des soins standards aux jours 8 (RC = 0,79 [IC95 % : 0,64-0,97]; p = 0,023) et 11 (RC = 0,78 [IC95 % : 0,63-0,97]; p = 0,024), alors que le statut clinique, malgré une tendance favorable, était non statistiquement significatif entre les deux groupes aux jours 3 (RC = 0,88 [IC95 % : 0,71-1,08]; p = 0,18), 5 (RC = 0,84 [IC95 % : 0,69-1,03]; p = 0,47), 15 (RC = 0,85 [IC95 % : 0,69-1,05]; p = 0,47), 29

²² Stade modéré : sans oxygénothérapie ou avec oxygène à faible débit. Stade sévère : avec oxygène à haut débit, ventilation mécanique invasive ou non invasive, ou ECMO (Ader *et al.*, 2021).

(RC = 0,89 [IC95 % : 0,72-1,10]; p = 0,26) et 60 (RC = 0,91 [IC95 % : 0,73-1,14]; p = 0,47) [Ali *et al.*, 2022].

Rétablissement

Rappel : Au moment de la réalisation des essais cliniques, les soins standards n'incluaient ni un anticoagulant à dose thérapeutique, ni la dexaméthasone, ni une biothérapie contre le récepteur de l'interleukine 6 ou du baricitinib, lesquels ont montré un effet sur la mortalité.

Trois ECRA à devis ouvert et un ECRA à double insu ont évalué le délai avant un rétablissement²³ ou compilé le nombre de participants qui s'étaient rétablis à la suite du traitement avec le remdésivir par rapport au placebo [Beigel *et al.*, 2020], à des soins standards [Abd-Elsalam *et al.*, 2021; Spinner *et al.*, 2020] ou en fonction de la durée du traitement au remdésivir [Goldman *et al.*, 2020]. Le rétablissement pouvait être un paramètre d'évaluation principal ou un paramètre secondaire selon l'ECRA considéré.

Dans l'essai ACTT-1, un temps de rétablissement réduit avec une différence statistiquement significative a été observé pour le groupe traité avec le remdésivir (médiane de 10 jours [IC95 % : 9-11]) comparativement au groupe placebo (médiane de 15 jours [IC95 % : 13-18]; RT = 1,29; [IC95 % : 1,12-1,49]; valeur de p < 0,001) [Beigel *et al.*, 2020]. Les résultats d'une sous-analyse en fonction de l'échelon initial à l'amorce du traitement montrent que la diminution du délai avant un rétablissement chez les patients traités au remdésivir, comparativement au groupe placebo, est statistiquement significative chez les participants à l'échelon 5, mais pas chez ceux aux échelons 4, 6 ou 7. Dans une autre analyse de sous-groupe portant sur les patients dont les premiers symptômes étaient apparus 10 jours ou moins avant l'amorce du traitement, une diminution statistiquement significative du délai avant le rétablissement a été observée dans le groupe traité avec le remdésivir par rapport au groupe placebo (médiane de 9 jours [IC95 % : 8-11] contre 15 jours [IC95 % : 12-19]; RT = 1,37; [IC95 % : 1,14-1,64]), alors qu'aucune différence statistiquement significative n'a été observée pour les sujets qui présentaient des symptômes depuis plus de 10 jours (médiane de 11 jours [IC95 % : 9-13] contre 15 jours [IC95 % : 12-19]; RT = 1,20; [IC95 % : 0,94-1,52]). Par ailleurs, une diminution statistiquement significative du délai avant rétablissement a été observée chez les participants atteints gravement²⁴ au moment de l'amorce du traitement avec le remdésivir comparativement à ceux traités avec le placebo (médiane de 11 jours [IC95 % : 10-14] contre 18 jours [IC95 % : 15-20]), alors que cette différence n'a pas été constatée pour les participants aux stades léger à modéré lors de l'amorce du traitement (médiane de 5 jours [IC95 % : 4- 6] contre 5 jours [IC95 % : 4-7]) [Beigel *et al.*, 2020]. Une analyse de sensibilité a été effectuée en censurant les sujets qui avaient été traités avec des glucocorticoïdes ou de l'hydroxychloroquine, et la réduction du délai avant le rétablissement demeure statistiquement significative en faveur de l'usage du remdésivir

²³ Le rétablissement se définit comme le passage d'un patient, après son traitement, à l'échelon 1, 2 ou 3 pour Beigel et coll. ou à l'échelon 6 ou 7 pour Goldman et coll.

²⁴ Stade grave : lorsque les sujets présentent un ou plusieurs des critères suivants : besoin de ventilation mécanique invasive ou non invasive, besoin d'une supplémentation en oxygène, PaO₂ ≤ 94 % à l'air ambiant, présence de tachypnée (≥ 24 respirations/min); stade léger ou modéré : PaO₂ > 94 % et rythme respiratoire < 24 respirations/min sans besoin de supplémentation en oxygène (Beigel *et al.*, 2020).

(9 jours contre 14 jours; RT = 1,28; [IC95 % : 1,09-1,50] et 10 jours contre 16 jours; RT = 1,32; [IC95 % : 1,11-1,58], respectivement). En outre, une réduction de la durée médiane de l'hospitalisation a été observée chez les sujets traités avec le remdésivir comparativement au placebo (12 jours contre 17 jours; Diff = - 5,0; [IC95 % : - 7,7- - 2,3]) [Beigel *et al.*, 2020].

Dans l'étude ACTT-1, l'administration du remdésivir a été associée à une proportion statistiquement plus élevée de participants qui obtenaient un rétablissement par rapport à ceux du groupe placebo (73,8 % contre 67,6 %; RT = 1,29; [IC95 % : 1,12-1,49]; $p < 0,001$) [Beigel *et al.*, 2020]. Après un ajustement en fonction du pourcentage de patients dans chaque échelon à l'amorce du traitement, la différence significative concernant le rétablissement en faveur du remdésivir demeure similaire (RT ajusté = 1,26; [IC95 % : 1,09-1,46]). Les résultats d'une sous-analyse en fonction de l'échelon initial à l'amorce du traitement montrent un taux de rétablissement plus élevé chez les personnes qui avaient reçu le remdésivir comparativement à celles du groupe placebo; la différence observée est statistiquement significative chez les sujets à l'échelon 5, mais pas chez ceux aux échelons 4, 6 ou 7 [Beigel *et al.*, 2020]. En ce qui concerne les patients aux stades léger ou modéré en comparaison avec ceux atteints gravement²⁵ lors de l'amorce du traitement, un taux de rétablissement statistiquement plus élevé est observé dans le groupe qui a reçu le remdésivir comparativement au groupe placebo pour les participants qui étaient au stade grave de la maladie à l'amorce (71,0 % contre 65,0 %; RT = 1,31; [IC95 % : 1,12- 1,52]), alors qu'aucune différence statistiquement significative n'a été observée pour ceux aux stades léger à modéré (98,2 % contre 92,0 %; RT = 1,22; [IC95 % : 0,82-1,81]) [Beigel *et al.*, 2020]. Finalement, lorsque le taux de rétablissement est analysé en fonction du nombre de jours depuis l'apparition des symptômes, une différence significative est observée chez les participants traités avec le remdésivir dont les symptômes au moment de l'amorce du traitement étaient apparus depuis 10 jours ou moins comparativement à ceux du groupe placebo (75,8 % contre 66,6 %; RT = 1,37; [IC95 % : 1,14-1,64]), alors qu'aucune différence n'a été observée pour les sujets dont les symptômes étaient apparus depuis plus de 10 jours (70,1 % contre 69,8 %; RT = 1,20; [IC95 % : 0,94-1,52]; [tableau B-3](#)) [Beigel *et al.*, 2020].

Dans l'étude de Goldman et coll., des délais de rétablissement semblables ont été observés pour les deux durées de traitement avec le remdésivir (5 et 10 jours) évaluées; ces délais étaient également similaires à ceux des patients de l'étude ACTT-1 (10 et 11 jours, respectivement; RRI = 0,81; [IC95 % : 0,64-1,04]) [Goldman *et al.*, 2020]. Par ailleurs, une proportion équivalente de patients a obtenu un rétablissement après 14 jours, qu'ils aient reçu un traitement de cinq jours ou de 10 jours de remdésivir (64,5 % contre 54,3 %; Diff. = - 6,3 %; [IC95 % : - 15,4-2,8]) [Goldman *et al.*, 2020].

²⁵ Stade grave : sujets avec un ou plusieurs des critères suivants : besoin de ventilation mécanique invasive ou non invasive, besoin d'une supplémentation en oxygène, $\text{PaO}_2 \leq 94$ % à l'air ambiant, présence de tachypnée (≥ 24 respirations/min); stade léger ou modéré : $\text{PaO}_2 > 94$ % et rythme respiratoire < 24 respirations/min sans besoin de supplémentation en oxygène (Beigel *et al.*, 2020).

Dans l'ECRA SIMPLE réalisé principalement chez des patients hospitalisés dont l'état ne nécessitait pas un supplément en oxygène, aucune différence n'a été observée dans le délai de rétablissement des participants, autant dans le groupe traité durant 5 jours (6 jours contre 7 jours; RRI = 1,18; [IC95 % : 0,96-1,45]) que dans celui traité durant 10 jours (8 jours contre 7 jours; RRI = 1,11; [IC95 % : 0,90-1,37]), en comparaison avec le groupe qui n'a reçu que les soins standards [Spinner *et al.*, 2020]. En ce qui a trait au nombre de personnes rétablies après 11 jours de suivi, une différence statistiquement significative a été observée en faveur de l'usage du remdésivir durant 5 jours (74 % contre 64 %; Diff = 9,8 [IC95 % : 0,3-19,0]), mais pas à la suite de l'usage du remdésivir durant 10 jours (68 % contre 64 %; Diff = 4,4 [IC95 % : - 5,0-13,8]). Par ailleurs, aucune différence statistiquement significative quant à la proportion de personnes rétablies n'a été observée entre les groupes après 14 ou 28 jours de suivi.

Enfin, dans l'ECRA d'Abd-Elsalam et coll. réalisé majoritairement chez des patients hospitalisés dont l'état ne nécessitait pas un supplément en oxygène, une différence statistiquement significative a été constatée en faveur de l'usage du remdésivir sur la durée médiane de l'hospitalisation (10 jours (EIQ : 8,0 à 13,8) contre 16 jours (EIQ : 12,0 à 21,0); valeur de $p < 0,001$) [Abd-Elsalam *et al.*, 2021].

Progression vers une ventilation mécanique invasive ou une ECMO

Rappel : Au moment de la réalisation des essais cliniques, les soins standards n'incluaient ni un anticoagulant à dose thérapeutique, ni la dexaméthasone, ni une biothérapie contre le récepteur de l'interleukine 6 ou du baricitinib, lesquels ont montré un effet sur la mortalité.

La progression vers une ventilation mécanique ou une ECMO a été analysée dans neuf des dix études retenues comme paramètre d'intérêt secondaire [Ader *et al.*, 2022; Ali *et al.*, 2022; Consortium, 2022; Abd-Elsalam *et al.*, 2021; Barratt-Due *et al.*, 2021; Mahajan *et al.*, 2021; Beigel *et al.*, 2020; Spinner *et al.*, 2020; Wang *et al.*, 2020b].

Dans cinq des études retenues, y compris SIMPLE et l'étude égyptienne réalisée majoritairement chez des sujets sans besoin de soutien en oxygénation, aucune différence statistiquement significative n'a été observée en ce qui a trait à la proportion de nouveaux sujets qui avaient des besoins en ventilation mécanique ou en ECMO entre les groupes traités avec le remdésivir, avec un placebo ou des soins standards (1 % contre 4 % après 28 jours de suivi) [Wang *et al.*, 2020b]; 9,5 % contre 7,0 % après 28 jours [Barratt-Due *et al.*, 2021]; 11 % contre 8 % [Abd-Elsalam *et al.*, 2021]; 11,8 % contre 5,6 % [Mahajan *et al.*, 2021]; 0 % contre 0,5 % contre 2,5 % après 14 jours et 0 % contre 0,5 % contre 2 % après 28 jours dans les groupes remdésivir 5 jours, remdésivir 10 jours et soins standards, respectivement [Spinner *et al.*, 2020]). Cette tendance est également constatée dans l'essai ACTT-1, avec une durée médiane du besoin en ventilation mécanique ou en ECMO de 17 jours pour le groupe traité avec le remdésivir comparativement à 20 jours pour le groupe placebo, une différence non statistiquement significative (Diff. = - 3,0; [IC95 % : - 9,3-3,3]) [Beigel *et al.*, 2020]. Par ailleurs, dans l'essai Discovery, des résultats comparables ont été observés entre les groupes traités avec le remdésivir ou avec des soins standards en ce qui a trait à la durée médiane sans

besoin en ventilation au jour 29 (29 jours (EIQ : 21 à 29) contre 29 jours (EIQ : 15 à 29); Diff. moyenne = 1,19; [IC95 % : - 0,02-2,41]) [Ader *et al.*, 2022].

Toutefois, la publication de l'étude ACTT-1 rapporte que, parmi les participants qui n'avaient pas besoin de recourir à la ventilation mécanique ou à l'ECMO au moment de l'amorce du traitement, un nombre moindre a régressé vers l'utilisation de celle-ci dans le groupe traité avec le remdésivir comparativement au groupe placebo (12,9 % contre 22,5 %, respectivement; diff = - 10; [IC95 % : - 15- - 4]) [Beigel *et al.*, 2020]. Cette tendance est également constatée dans l'étude CATCO qui rapporte que, parmi les participants qui n'avaient pas besoin de recourir à la ventilation mécanique ou à l'ECMO au moment de l'amorce du traitement, un nombre moindre a régressé vers l'utilisation de celle-ci dans le groupe traité avec le remdésivir comparativement au groupe des soins standards (8,0 % contre 15,0 %; RR = 0,53 [IC95 % : 0,38-0,75]) [Ali *et al.*, 2022]. Enfin, les auteurs de l'étude CATCO ont également rapporté que la durée moyenne sans ventilation (21,4 jours contre 19,5 jours; Diff. = 1,9 [IC95 % : 0,5-3,2]) et la durée moyenne sans oxygénothérapie (15,9 jours contre 14,2 jours; Diff. = 1,7 [IC95 % : 0,4-3,0]) étaient statistiquement plus élevées chez les participants du groupe remdésivir comparativement au groupe qui avaient reçu les soins standards [Ali *et al.*, 2022].

Par ailleurs, les résultats de l'analyse finale de l'essai SOLIDARITY rapportent que, parmi les participants qui n'ont pas eu besoin de recourir à la ventilation mécanique au moment de l'amorce du traitement, un nombre moindre a régressé vers l'utilisation de celle-ci dans le groupe traité avec le remdésivir comparativement au groupe placebo (14,1 % contre 15,7 %, respectivement; RT = 0,88; [IC95 % : 0,77–1,00]; valeur de p = 0,04). Les résultats d'une analyse de sous-groupe montrent une diminution statistiquement significative des nouveaux besoins en ventilation mécanique en faveur du remdésivir chez les personnes qui reçoivent de l'oxygène à faible débit ou à haut débit à l'amorce du traitement (17,0 % contre 18,9 %; RT = 0,87; [IC95 % : 0,76-0,99]), mais pas chez les personnes sans oxygénothérapie à l'amorce du traitement (4,5 % contre 4,6 %; RT = 0,98; [IC95 % : 0,62-1,54]) [Consortium, 2022]. Lorsque les régions géographiques sont considérées, les analyses de sous-groupes montrent une diminution statistiquement significative des nouveaux besoins en ventilation mécanique en faveur du remdésivir en Europe ou au Canada (17,3 % contre 21,7 %; RT = 0,76; [IC95 % : 0,63-0,91]), mais pas en Amérique latine (16,1 % contre 19,0 %; RT = 0,82; [IC95 % : 0,59-1,13]) ou en Asie et en Afrique (10,9 % contre 10,0 %; RT = 1,08; [IC95 % : 0,87-1,34]). Une autre analyse de sous-groupes montre une diminution statistiquement significative des nouveaux besoins en ventilation mécanique en faveur du remdésivir lorsque des corticostéroïdes ont également été administrés aux participants (17,8 % contre 20,4 %; RT = 0,84; [IC95 % : 0,73-0,97]), mais pas dans le cas contraire, sans corticostéroïdes (6,8 % contre 6,1 %; RT = 1,12; [IC95 % : 0,81-1,55]) [Consortium, 2022]. Lorsque le paramètre combinant les nouveaux besoins en ventilation mécanique et la mortalité est considéré, les résultats de l'analyse finale de l'essai SOLIDARITY rapportent une diminution statistiquement significative dans le groupe traité avec le remdésivir comparativement au groupe placebo (19,6 % contre 22,5 %, respectivement; RT = 0,84; [IC95 % : 0,75–0,93]; valeur de p = 0,01). Les résultats d'une analyse de sous-groupe montrent une diminution statistiquement significative des nouveaux besoins en ventilation mécanique ou du

nombre de décès en faveur du remdésivir chez les personnes qui reçoivent de l'oxygène à faible débit ou à haut débit à l'amorce du traitement (23,7 % contre 27,1 %; RT = 0,83; [IC95 % : 0,75-0,93]; p = 0,001), mais pas chez les personnes sans oxygénothérapie à l'amorce du traitement (6,0 % contre 6,7 %; RT = 0,90; [IC95 % : 0,61-1,32]; p = 0,59) [Consortium, 2022]. Lorsque les régions géographiques sont considérées, les analyses de sous-groupes montrent une diminution statistiquement significative des nouveaux besoins en ventilation mécanique ou du nombre de décès en faveur du remdésivir en Europe ou au Canada (22,6 % contre 27,7 %; RT = 0,77; [IC95 % : 0,66-0,90]), mais pas en Amérique latine (28,9 % contre 33,6 %; RT = 0,86; [IC95 % : 0,69-1,07]) ou en Asie et en Afrique (6,0 % contre 6,7 %; RT = 1,01; [IC95 % : 0,87-1,18]). Une autre analyse de sous-groupe montre une diminution statistiquement significative des nouveaux besoins en ventilation mécanique ou du nombre des décès en faveur du remdésivir lorsque des corticostéroïdes ont également été administrés aux participants (26,0 % contre 29,4 %; RT = 0,86; [IC95 % : 0,77-0,95]), mais pas s'ils n'ont pas reçu de corticostéroïdes (12,7 % contre 11,8 %; RT = 1,01; [IC95 % : 0,81-1,27]) [Consortium, 2022].

Mortalité toute cause

Rappel : Au moment de la réalisation des essais cliniques, les soins standards n'incluaient ni un anticoagulant à dose thérapeutique, ni la dexaméthasone, ni une biothérapie contre le récepteur de l'interleukine 6 ou du baricitinib, lesquels ont montré un effet sur la mortalité.

Le taux de mortalité, à 14, 28 ou 60 jours de suivi, a été analysé dans les dix ECRA retenus, mais seule l'étude du consortium de l'OMS ainsi que CATCO, NOR-Solidarity et l'ECRA d'Abd-Elsalam et coll. ont évalué ce paramètre comme un paramètre d'intérêt principal.

Parmi les neuf études comparatives, comprenant SIMPLE et l'étude égyptienne effectuées majoritairement chez des sujets sans besoin de supplément en oxygénation, aucune différence statistiquement significative n'a été observée en ce qui a trait à la mortalité à 28 jours entre les groupes traités avec le remdésivir et ceux qui avaient reçu un placebo ou les soins standards lorsque la population globale a été considérée (13,9 % contre 12,8 %; différence = 1,1 %; [IC95 % : - 8,1-10,3]) [Wang *et al.*, 2020b]; Kaplan-Meier = 11,4 % contre 15,2 %; RRI = 0,73; [IC95 % : 0,52-1,03] [Beigel *et al.*, 2020]; 14,5 % contre 15,6 %; RT = 0,91; [IC95 % : 0,82-1,02]; p = 0,12) [Consortium, 2022]; 7,9 % contre 9,0 %; RC = 0,87; [IC95 % : 0,53-1,42]; p = 0,57 [Ader *et al.*, 2022]; 7,1 % contre 7,0 %; RRI = 1,0; [IC95 % : 0,4-2,9] [Barratt-Due *et al.*, 2021]; 9 % contre 7 %; valeur de p = 0,60 [Abd-Elsalam *et al.*, 2021]; 14,7 % contre 8,3 %; valeur de p = 0,749 [Mahajan *et al.*, 2021]; 1 % contre 2 % contre 2 % dans les groupes remdésivir 5 jours, remdésivir 10 jours et soins standards, respectivement [Spinner *et al.*, 2020]; 18,7 % contre 22,6 %; RR = 0,83; [IC95 % : 0,67-1,03]; valeur de p = 0,13 [Ali *et al.*, 2022]). Après 60 jours de suivi, la même tendance a été observée dans l'étude CATCO (24,8 % contre 28,2 %; RR = 0,88; [IC95 % : 0,72-1,07] [Ali *et al.*, 2022]). Toutefois, après 14 jours de suivi, l'essai ACTT-1 révèle une réduction statistiquement significative de la mortalité (toutes causes confondues) dans la population globale, tous échelons confondus, traitée avec le remdésivir comparativement au groupe placebo (Kaplan-Meier = 6,7 % contre 11,9 %; RRI = 0,55 [IC95 % : 0,36-0,83]) [Beigel *et al.*, 2020]).

Dans une analyse post-hoc de sous-groupes, réalisée après 28 jours de suivi, Wang et coll. n'ont pas constaté de différence statistiquement significative en ce qui a trait à la mortalité dans le groupe placebo comparativement au groupe traité avec le remdésivir chez les patients qui avaient développé des symptômes depuis moins de 10 jours (11,3 % contre 14,9 %; Diff. = - 3,6; [IC95 % : - 16,2-8,9]; [tableau B-3](#)) ou depuis plus de 10 jours (14,3 % contre 9,7 %; Diff. = 4,6; [IC95 % : - 8,2-17,4]) [Wang *et al.*, 2020b]. Dans l'essai ACTT-1, les résultats d'une analyse de sous-groupes en fonction de l'échelon initial du patient à l'amorce du traitement montrent un taux de mortalité, après 28 jours de suivi, inférieur et statistiquement significatif en faveur du remdésivir pour les patients initialement à l'échelon 5 (Kaplan-Meier = 4,0 % contre 12,7 %; RRI = 0,30; [IC95 % : 0,14-0,64]), mais pas chez les sujets initialement aux échelons 4 (Kaplan-Meier = 4,1 % contre 4,8 %; RRI = 0,82; [IC95 % : 0,17-4,07]), 6 (Kaplan-Meier = 21,2 % contre 20,4 %; RRI = 1,02; [IC95 % : 0,54-1,91]) ou 7 (Kaplan-Meier = 21,9 % contre 19,3 %; RRI = 1,13; [IC95 % : 0,67-1,89]) [Beigel *et al.*, 2020]. Les mêmes tendances ont été rapportées aux échelons 4 à 7 par les auteurs de l'étude CATCO, sans qu'ils précisent les valeurs des rapports de cotes et de leurs intervalles de confiance à 95 % (échelon 4 : 10 % contre 15 %; échelon 5 : 11 % contre 16 %; échelon 6 : 32 % contre 33 %; échelon 7 : 34 % contre 40 % [Ali *et al.*, 2022]). Finalement, lorsque des patients présentant des symptômes d'intensité légère ou modérée sont comparés à ceux gravement atteints, aucune différence statistiquement significative n'est observée dans le taux de mortalité entre le groupe traité et le groupe placebo (3,6 % contre 6,0 %; RRI = 0,60; [IC95 % : 0,10-3,56]; 11,7 % contre 15,7 %; RRI = 0,74; [IC95 % : 0,52-1,04]) [Beigel *et al.*, 2020].

Par ailleurs, les résultats d'une analyse de sous-groupe de l'analyse finale de l'essai SOLIDARITY montrent une diminution statistiquement significative de la mortalité en faveur du remdésivir chez les personnes qui reçoivent de l'oxygène à faible débit ou à haut débit à l'amorce du traitement (14,6 % contre 16,3 %; RT = 0,87; [IC95 % : 0,76-0,99]; p = 0,03), mais pas chez les personnes sans oxygénothérapie (2,9 % contre 3,8 %; RT = 0,76; [IC95 % : 0,46-1,28]; p = 0,31) ou qui reçoivent de la ventilation mécanique à l'amorce du traitement (42,1 % contre 38,6 %; RT = 1,13; [IC95 % : 0,89-1,42]; p = 0,32) [Consortium, 2022]. Lorsque les régions géographiques sont considérées, les analyses de sous-groupe montrent une diminution statistiquement significative de la mortalité en faveur du remdésivir en Europe ou au Canada (11,9 % contre 14,4 %; RT = 0,81; [IC95 % : 0,67-0,98]), mais pas en Amérique latine (20,8 % contre 24,5 %; RT = 0,87; [IC95 % : 0,68-1,12]) ou en Asie et en Afrique (15,0 % contre 13,9 %; RT = 1,01; [IC95 % : 0,86-1,20]). Une autre analyse de sous-groupe ne montre pas de différence statistiquement significative de la mortalité entre les groupes lorsque des corticostéroïdes ont été administrés (17,6 % contre 19,1 %; RT = 0,91; [IC95 % : 0,81-1,03]) ou non (8,2 % contre 7,9 %; RT = 0,94; [IC95 % : 0,72-1,23]) aux participants [Consortium, 2022].

Lorsque les durées de traitement avec le remdésivir ont été comparées, Goldman et coll. ont constaté un taux de mortalité, à 28 jours de suivi, de 8 % pour le groupe traité durant 5 jours et de 11 % pour le groupe traité durant 10 jours [Goldman *et al.*, 2020], des valeurs légèrement inférieures au taux de mortalité observé à 28 jours dans l'étude de Wang et collaborateurs (13,9 %), mais similaires à celle d'ACTT-1 (11,4 %). Parmi les

patients qui ont reçu une ventilation mécanique invasive ou une ECMO, qui représentent 49 participants au total, Goldman et coll. soulignent que le groupe qui a reçu du remdésivir durant 5 jours a eu un taux de mortalité de 40 % comparativement à 17 % pour le groupe qui a reçu l'antiviral durant 10 jours.

APPRÉCIATION DE LA PREUVE SCIENTIFIQUE DE L'EFFICACITÉ DU REMDÉSIVIR CHEZ DES PATIENTS

➤ Cas de SRAS-CoV-2 confirmés, hospitalisés en raison de la COVID-19, mais SANS besoin d'oxygénothérapie

Amélioration clinique

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur un ECRA à devis ouvert et un ECRA à double insu avec 734 sujets, suggère que l'usage du remdésivir pourrait conduire à une amélioration clinique chez des patients (12 ans ou plus et pesant au moins 40 kg) atteints de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation, mais sans besoin d'oxygénothérapie au moment de l'amorce du traitement comparativement à ceux qui reçoivent uniquement les soins standards ou un placebo.

Niveau de preuve scientifique : faible

Rétablissement

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur deux ECRA à devis ouvert et un ECRA à double insu portant sur un total de 934 sujets, suggère que l'usage du remdésivir n'a pas d'effet favorable sur le rétablissement d'un plus grand nombre de patients (12 ans ou plus et pesant au moins 40 kg) atteints de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation, mais sans besoin d'oxygénothérapie au moment de l'amorce du traitement comparativement à ceux qui ne reçoivent que les soins standards ou un placebo.

Niveau de preuve scientifique : faible

Progression vers une ventilation mécanique invasive ou une ECMO

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur deux ECRA à devis ouvert portant sur 796 sujets, suggère que l'usage du remdésivir n'a pas d'effet favorable sur le nombre de patients (12 ans ou plus et pesant au moins 40 kg) atteints de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation, mais sans besoin d'oxygénothérapie au moment de l'amorce du traitement, qui auraient besoin de recevoir une ventilation mécanique invasive ou une ECMO lors de l'épisode de soins comparativement à ceux qui ne reçoivent que les soins standards.

Niveau de preuve scientifique : faible

Mortalité

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur trois ECRA à devis ouvert et un ECRA à double insu, portant sur un total de 2 259 sujets, suggère que l'usage du remdésivir n'a pas d'effet favorable sur la mortalité à 28 jours des sujets (12 ans ou plus et pesant au moins 40 kg) atteints de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation, mais sans besoin d'oxygénothérapie au moment de l'amorce du traitement comparativement à ceux qui n'ont reçu que les soins standards ou un placebo.

Niveau de preuve scientifique : faible

➤ **Cas SRAS-CoV-2 confirmés, hospitalisés en raison de la COVID-19 AVEC besoin d'oxygénothérapie**

Amélioration clinique

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur deux ECRA à double insu et deux ECRA à devis ouvert, portant sur un total de 3 423 sujets, suggère que l'usage du remdésivir n'a pas d'effet favorable sur l'amélioration clinique chez des sujets (12 ans ou plus et pesant au moins 40 kg) atteints de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation et une oxygénothérapie à faible débit au moment de l'amorce du traitement, comparativement à ceux qui ne reçoivent que les soins standards ou un placebo.

Niveau de preuve scientifique : modéré

Rétablissement

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur un ECRA à double insu portant sur 1 062 sujets, suggère que l'usage du remdésivir, particulièrement dans un délai de 10 jours suivant l'apparition des symptômes, permettrait un rétablissement plus rapide et pour un plus grand nombre de sujets (12 ans ou plus et pesant au moins 40 kg) atteints de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation et une oxygénothérapie à faible débit au moment de l'amorce du traitement comparativement à ceux qui ne reçoivent qu'un placebo.

Niveau de preuve scientifique : modéré

Progression vers une ventilation mécanique invasive ou une ECMO

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur deux ECRA à double insu et cinq ECRA à devis ouvert, portant sur un total de 11 867 sujets, suggère que l'usage du remdésivir, comparativement aux soins standards ou à un placebo, pourrait réduire modestement le risque de recourir à une ventilation mécanique ou à une ECMO chez des sujets (18 ans et plus) atteints de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une

hospitalisation et une oxygénothérapie au moment de l'amorce du traitement.

Niveau de preuve scientifique : faible à modéré

Mortalité

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur deux ECRA à double insu et cinq ECRA à devis ouvert, portant sur un total de 11 867 sujets, suggère que l'usage du remdésivir, comparativement aux soins standards ou à un placebo, n'a pas d'effet sur la mortalité des sujets (18 ans et plus) atteints de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation et une oxygénothérapie au moment de l'amorce du traitement.

Niveau de preuve scientifique : élevé

➤ **Cas de SRAS-CoV-2 confirmés, hospitalisés en raison de la COVID-19 AVEC oxygénothérapie à faible débit**

Mortalité

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur des analyses de sous-groupes d'un ECRA à double insu et de deux ECRA à devis ouvert, portant sur un total de 10 618 sujets, suggère que l'usage du remdésivir, comparativement aux soins standards ou à un placebo, pourrait réduire le risque de décès chez des sujets (18 ans et plus) atteints de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation et une oxygénothérapie à faible débit au moment de l'amorce du traitement.

Niveau de preuve scientifique : modéré

➤ **Cas de SRAS-CoV-2 confirmés, hospitalisés en raison de la COVID-19**

Durée du traitement (5 contre 10 jours)

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur deux ECRA à devis ouvert comprenant une étude sans groupe comparateur, portant sur un total de 898 sujets, suggère qu'il n'y a pas de différence d'efficacité entre un traitement d'une durée de 5 jours et un traitement d'une durée de 10 jours chez des sujets (12 ans et plus et 40 kg et plus) atteints de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation avec ou sans recours à une oxygénothérapie.

Niveau de preuve scientifique : faible

2.1.2 Données cliniques sur l'innocuité [MISE À JOUR FÉVRIER 2024]

Le remdésivir et ses métabolites sont majoritairement éliminés dans l'urine (74 %) et les fèces (18 %) [European Medicines Agency, 2020b; Gilead Sciences, 2020b; UK Department of Health & Social Care, 2020a]. Les études précliniques et de phase 1 semblent indiquer que le remdésivir pourrait cibler le foie et les reins; des essais chez des volontaires sains ont révélé, comme principal effet indésirable, une augmentation possible des transaminases [Gilead Sciences, 2020a; U.S. Food and Drug Administration (FDA), 2020; University of Michigan, 2020]. Le remdésivir est un substrat des cytochromes P450(CYP) 2C8, 2D6 et 3A4 *in vitro*, mais il serait majoritairement métabolisé par des hydrolases [European Medicines Agency, 2020b; Yang, 2020].

Ainsi, l'usage du remdésivir n'est pas recommandé chez les personnes qui ont une filtration glomérulaire inférieure à 30 ml/min et ne doit pas être amorcé ou doit être arrêté chez des patients qui ont un niveau d'alanine aminotransférase (ALT) supérieur à 5 fois la limite supérieure normale. Selon Gilead Sciences, le suivi hépatique et rénal quotidien du patient traité avec le remdésivir devrait être effectué [Gilead Sciences, 2020a; UK Department of Health & Social Care, 2020a]. Des effets indésirables liés à la perfusion du médicament sont également possibles (p. ex. nausées, vomissements, frissons) [Gilead Sciences, 2020a; U.S. Food and Drug Administration (FDA), 2020]. Aucune étude appropriée n'a été réalisée concernant la femme enceinte. Par conséquent, l'usage du remdésivir chez cette population devrait être fait uniquement si les bénéfices potentiels surpassent les risques [Gilead Sciences, 2020a; UK Department of Health & Social Care, 2020a]. Par ailleurs, aucune information n'est disponible quant à la présence de remdésivir dans le lait maternel, bien que du remdésivir ou ses métabolites aient été détectés chez de jeunes animaux allaités par une mère qui avait reçu du remdésivir [Gilead Sciences, 2020a]. Selon les documents consultés, l'allaitement n'est pas recommandé [UK Department of Health & Social Care, 2020a] ou pourrait être poursuivi si les bénéfices potentiels surpassaient les risques [Gilead Sciences, 2020a].

En date du 6 octobre 2023, 77 études ont été retenues pour apprécier l'innocuité du remdésivir chez des personnes hospitalisées en raison de la COVID-19 [Adamo *et al.*, 2022; Ader *et al.*, 2022; Ali *et al.*, 2022; Budi *et al.*, 2022; Butt *et al.*, 2022; Eid *et al.*, 2022; Elec *et al.*, 2022; Gressens *et al.*, 2022; Gupte *et al.*, 2022; Gutierrez *et al.*, 2022; Mandadi *et al.*, 2022; Marrone *et al.*, 2022; Tsuzuki *et al.*, 2022; Wu *et al.*, 2022; Abd-Elsalam *et al.*, 2021; Aiswarya *et al.*, 2021; Aleem *et al.*, 2021; Arch *et al.*, 2021; Barratt-Due *et al.*, 2021; Biancalana *et al.*, 2021; Bistrovic *et al.*, 2021; Brunetti *et al.*, 2021; Burwick *et al.*, 2021; Buxeda *et al.*, 2021; Dunay *et al.*, 2021; Elshaboury *et al.*, 2021; Garcia-Vidal *et al.*, 2021; Goldman *et al.*, 2021; Hidalgo-Tenorio *et al.*, 2021; Hosseini *et al.*, 2021; Jain *et al.*, 2021; Jung *et al.*, 2021; Kalil *et al.*, 2021; Kanai *et al.*, 2021; Kim *et al.*, 2021; Koirala *et al.*, 2021; Konwar *et al.*, 2021; Kuno *et al.*, 2021; Madan *et al.*, 2021; Mahajan *et al.*, 2021; Marc *et al.*, 2021; Mehta *et al.*, 2021; Meshram *et al.*, 2021; Murgadella-Sancho *et al.*, 2021; Padilla *et al.*, 2021; Pagan *et al.*, 2021; Paranjape *et al.*, 2021; Rafaniello *et al.*, 2021; Rivera-Alsina *et al.*, 2021; Rocca *et al.*, 2021; Shah *et al.*, 2021; Shahrbaf *et al.*, 2021; Shakir *et al.*, 2021; Sharma *et al.*, 2021; Silva *et al.*, 2021; Simioli *et al.*, 2021; Singh et Kamath, 2021; Tao *et al.*, 2021; Thiruchelvam *et al.*, 2021;

Touafchia *et al.*, 2021; Usman *et al.*, 2021; van Laar *et al.*, 2021; Waddankeri *et al.*, 2021; Wang *et al.*, 2021; Wijayanti et Andriani, 2021; Ackley *et al.*, 2020; Antinori *et al.*, 2020; Beigel *et al.*, 2020; Dubert *et al.*, 2020; Gérard *et al.*, 2020; Gilead Sciences, 2020b; Goldman *et al.*, 2020; Grein *et al.*, 2020; Gulati et Kelly, 2020; Humeniuk *et al.*, 2020; Izcovich *et al.*, 2020; Kalligeros *et al.*, 2020; Leegwater *et al.*, 2020; Lescure *et al.*, 2020; Montastruc *et al.*, 2020; Spinner *et al.*, 2020; Team, 2020; Wang *et al.*, 2020b]. Parmi ces publications, dix ECRA utilisent un groupe comparateur (placébo ou durée de traitement différente). Les données des études de pharmacovigilance proviennent majoritairement de la base de données VigiBase de l'OMS qui documente les effets indésirables des médicaments dans 136 pays. L'innocuité était un paramètre d'intérêt secondaire pour la majorité des études, sauf pour une étude pharmacocinétique portant sur des participants en bonne santé [Humeniuk *et al.*, 2020] et les études de pharmacovigilance où elle était un paramètre d'intérêt principal.

Chez les personnes non hospitalisées qui présentent au moins un facteur de risque d'évolution de développer des complications de la COVID-19, les données issues d'un ECRA multicentrique ne rapportent aucune différence majeure en ce qui concerne les effets indésirables, autant pour leur fréquence de survenue globale (42,3 % contre 46,3 %) que pour les effets indésirables graves (1,8 % contre 6,7 %) et ceux liés au traitement (12,2 % contre 8,8 %) ou qui ont conduit à l'arrêt du traitement (0,7 % contre 1,8 %) [Gottlieb *et al.*, 2021]. Parmi les cinq études de cohortes retenues portant sur les personnes qui ont reçu au moins une primovaccination complète à l'amorce du traitement, seulement une étude a rapporté les effets indésirables associés à l'usage de remdésivir et 1/82 participant du groupe traité a consulté aux urgences pour un événement de myasthénie grave à la suite de la deuxième infusion de remdésivir. Ce participant a cessé le traitement, sur recommandation du clinicien [Piccicacco *et al.*, 2022].

Chez les personnes hospitalisées, dans les dix ECRA, avec groupe placebo ou des soins standards comme comparateur, et dans l'étude pharmacocinétique (n = 2 061), bien qu'aucune analyse statistique n'ait été effectuée par la majorité des auteurs, aucune différence majeure n'a été observée en ce qui concerne les effets indésirables. Cette observation est valable autant pour les effets indésirables totaux que pour les effets sévères (grade 3 ou 4) ou majeurs, de même que pour les niveaux d'ALT et d'AST [Ader *et al.*, 2022; Ali *et al.*, 2022; Abd-Elsalam *et al.*, 2021; Barratt-Due *et al.*, 2021; Mahajan *et al.*, 2021; Beigel *et al.*, 2020; Humeniuk *et al.*, 2020; Spinner *et al.*, 2020; Wang *et al.*, 2020b].

Dans un autre ECRA sans comparateur (n = 402), un plus grand nombre d'effets indésirables sévères (grade 3 ou 4; 30,5 % contre 42,6 %; Diff. = 8,6 ; [IC à 95 % : - 0,5 à 17,6]), d'effets indésirables ayant causé l'arrêt du traitement (4,5 % contre 10,2 %; Diff. = 4,8 ; [IC à 95 % : -0,5 à 10,1]) et d'effets indésirables majeurs (21,0 % contre 34,5 %; Diff. = 10,8 ; [IC à 95 % : 2,4 à 19,2]) a toutefois été rapporté chez les sujets traités durant 10 jours avec le remdésivir comparativement à ceux traités durant 5 jours, bien qu'une différence statistiquement significative n'ait été rapportée que pour les effets indésirables majeurs [Goldman *et al.*, 2020]. Cette tendance a été confirmée dans l'essai

SIMPLE au cours duquel une augmentation statistiquement significative du nombre total d'effets indésirables a été observée dans le groupe traité durant 10 jours avec le remdésivir comparativement au groupe témoin (59 % contre 47 % respectivement; Diff = 12,0 %; [IC à 95 % : 1,6 à 21,8]; $p = 0,02$), mais pas dans le groupe traité durant 5 jours par rapport au groupe témoin (51 % contre 47 %, respectivement; Diff = 4,8 %; [IC à 95 % : - 5,2 à 14,7]; $p = 0,36$) [Spinner *et al.*, 2020].

Dans l'étude ACTT-1, la tendance est inversée avec moins d'effets indésirables majeurs dans le groupe traité avec le remdésivir que dans le groupe placebo (24,4 % contre 31,6 %; $p = 0,010$) [Beigel *et al.*, 2020]. Dans ces études, les effets indésirables ont mené à l'arrêt du traitement pour une proportion des sujets traités au remdésivir allant de 1 à 11,6 % sans différence majeure avec les participants du groupe témoin. Parmi les effets indésirables majeurs ou de grade 3 ou 4 observés par les auteurs, sans distinguer ce qui est propre au médicament, les plus fréquents étaient l'apparition de troubles respiratoires (p. ex. insuffisance, détresse, SDRA), d'insuffisance cardiaque ou cardio-respiratoire, d'hypotension ou de choc septique et une élévation des transaminases (ALT, AST).

Pour les études sans groupe comparateur ($n = 8\ 108$), les effets indésirables les plus fréquemment observés sont une élévation des transaminases (ALT ou AST), une atteinte rénale, l'hypotension, l'hyperkaliémie ou des éruptions maculopapuleuses [Gupte *et al.*, 2022; Aiswarya *et al.*, 2021; Bistrovic *et al.*, 2021; Brunetti *et al.*, 2021; Burwick *et al.*, 2021; Dunay *et al.*, 2021; Elshaboury *et al.*, 2021; Garcia-Vidal *et al.*, 2021; Goldman *et al.*, 2021; Hidalgo-Tenorio *et al.*, 2021; Hosseini *et al.*, 2021; Kalil *et al.*, 2021; Kanai *et al.*, 2021; Mehta *et al.*, 2021; Murgadella-Sancho *et al.*, 2021; Paranjape *et al.*, 2021; Polisenio *et al.*, 2021; Shah *et al.*, 2021; Shakir *et al.*, 2021; Simioli *et al.*, 2021; Tsuzuki *et al.*, 2021; van Laar *et al.*, 2021; Waddankeri *et al.*, 2021; Wang *et al.*, 2021; Antinori *et al.*, 2020; Dubert *et al.*, 2020; Grein *et al.*, 2020; Leegwater *et al.*, 2020; Lescure *et al.*, 2020]. Dans quatre séries de cas, les effets indésirables ont mené à l'arrêt du traitement pour une proportion des sujets allant de 7,5 % à 80 % et majoritairement en raison d'une élévation de l'ALT ou de l'AST ou de l'apparition d'une atteinte rénale [Antinori *et al.*, 2020; Dubert *et al.*, 2020; Grein *et al.*, 2020; Lescure *et al.*, 2020].

Par ailleurs, dans une étude qui a comparé l'innocuité du remdésivir chez des sujets dont la filtration glomérulaire était inférieure à 30 ml/min ($n = 40$) à celle de sujets ayant une filtration glomérulaire égale ou supérieure à 30 ml/min ($n = 303$), Ackley et coll. n'ont pas observé de différence statistiquement significative en ce qui a trait au nombre de lésions rénales aiguës (5 % (2/40) contre 2,3 % (7/303), $p = 0,283$). Par ailleurs, les auteurs ont observé que, chez les participants dont la filtration glomérulaire était inférieure à 30 ml/min, aucun n'a cessé prématurément la prise du remdésivir, alors que, chez ceux dont la filtration glomérulaire était égale ou supérieure à 30 ml/min, 12 sujets sur 303 ont dû cesser le traitement en raison d'analyses biochimiques anormales (0 % (0/40) contre 3,9 % (12/303); $p = 0,374$) [Ackley *et al.*, 2020]. Les auteurs concluent qu'il n'y a pas de preuve que le remdésivir augmente davantage les lésions rénales aiguës chez les personnes dont la filtration glomérulaire est inférieure à 30 ml/min que chez celle dont la filtration glomérulaire est égale ou supérieure à 30 ml/min. La même tendance a été rapportée dans une étude portant sur 71 patients hospitalisés qui ont reçu du remdésivir

alors qu'ils avaient une filtration glomérulaire inférieure à 30 ml/min à l'amorce du traitement [Wang *et al.*, 2021]. Dans une étude ayant évalué l'innocuité du remdésivir, sans groupe comparateur, chez des patients COVID-19 qui avaient reçu une greffe de rein, aucun participant n'a été contraint d'arrêter le traitement en raison d'une insuffisance rénale [Buxeda *et al.*, 2021].

Deux études sans groupe comparateur portant sur des enfants hospitalisés en raison de la COVID-19 ont rapporté que l'usage de remdésivir n'entraînait pas d'effets indésirables majeurs [Romani *et al.*, 2023; Goldman *et al.*, 2021]. Une étude portant sur 86 femmes enceintes qui avaient reçu du remdésivir rapporte que le médicament a été bien toléré même si une élévation de grade 3 ou 4 des enzymes hépatiques a été rapportée chez 15 participantes et que 7 d'entre elles ont dû cesser le traitement en raison d'effets indésirables [Burwick *et al.*, 2021]. Les mêmes observations ont été faites dans une autre étude de cohortes et une revue systématique comprenant 13 études et portant sur 113 femmes enceintes atteintes de la COVID-19 qui ont reçu du remdésivir [Budi *et al.*, 2022; Gutierrez *et al.*, 2022].

L'équipe de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale en France qui a conduit l'étude de pharmacovigilance a répertorié les atteintes hépatiques documentées dans la base de données VigiBase [Montastruc *et al.*, 2020]. L'objectif était d'étudier si l'usage du remdésivir était associé à davantage de signalements d'atteintes hépatiques que les autres traitements à visée thérapeutique contre la COVID-19 (tocilizumab, lopinavir / ritonavir, hydroxychloroquine). Une analyse de la disproportionnalité des bases de données de notification spontanée des effets indésirables des médicaments a été employée pour repérer les signaux de notification disproportionnés. Parmi les cas de COVID-19, les auteurs ont repéré 387 rapports concernant le remdésivir enregistrés dans VigiBase, dont 130 (33 %) contenaient des signalements pour des atteintes hépatiques (87 provenaient des États-Unis et 43 de l'Europe)²⁶. La durée du traitement avec le remdésivir variait entre 1 et 11 jours pour une durée moyenne de 3,8 jours. L'analyse a montré que les atteintes hépatiques enregistrées dans la base de données étaient pour la majorité graves (94 %) et qu'il y a eu 15 arrêts de traitement en raison de la gravité des atteintes survenues. Le délai moyen d'apparition des troubles hépatiques avec la prise du remdésivir était de 5,4 jours. L'augmentation des enzymes hépatiques a été l'effet indésirable le plus souvent rapporté (88 %). Dans 61 % des cas, elle touchait les transaminases hépatiques (AST et ALT), et la bilirubine dans 3 % des cas. Des cas d'hépatite et de dommages au foie ont aussi été signalés. Selon l'analyse effectuée par les auteurs, le remdésivir a été associé à près de deux fois plus de risques de déclaration d'atteintes hépatiques comparativement à l'hydroxychloroquine, au tocilizumab ou au lopinavir / ritonavir combinés (RC = 1,94 ; [IC à 95 % : 1,54 à 2,45]). Lorsque le remdésivir a été comparé au tocilizumab seul, la tendance est demeurée sensiblement la même (RC = 1,60; [IC à 95 % : 1,13 à 2,27]). Il y a plusieurs limites et biais associés à cette étude en raison, notamment, de la source de données utilisée, du biais de sélection et du fait que l'information clinique et les caractéristiques des cas étaient manquantes.

²⁶ Pour le groupe comparateur, 2 534 rapports ont été identifiés, dont 524 contenaient des signalements concernant des atteintes hépatiques.

Il est possible que des facteurs de confusion aient pu influencer sur les résultats. Toutefois, les données corroborent celles d'autres études et les précautions évoquées dans la monographie du médicament [Montastruc *et al.*, 2020]. Une autre étude réalisée par le centre de pharmacovigilance en France, à partir de la base de données VigiBase, a cependant rapporté que l'usage du remdésivir, comparativement à l'hydroxychloroquine, au lopinavir / ritonavir, au tocilizumab ou aux glucocorticoïdes, semblait être associé à une augmentation statistiquement significative du risque de bradycardie (RC = 1,65; [IC à 95 % : 1,23 à 2,22]). Par ailleurs le risque de bradycardie associé à l'usage du remdésivir semblait encore plus important lorsque seuls le tocilizumab et les glucocorticoïdes (dexaméthasone ou méthylprednisolone) étaient utilisés comme comparateurs (RC = 3,52; [IC à 95 % : 1,70 à 7,28]) [Touafchia *et al.*, 2021]. Une autre étude de pharmacovigilance réalisée à partir de la base de données VigiBase a rapporté que l'usage du remdésivir était associé à une augmentation statistiquement significative du risque de bradycardie (RCa = 2,09; [IC à 95 % : 1,24 à 3,53]), d'arrêt cardiaque (RCa = 1,88; [IC à 95 % : 1,08 à 3,29]) et d'hypotension (RCa = 1,67; [IC à 95 % : 1,03 à 2,73]) [Jung *et al.*, 2021]. Plusieurs études observationnelles ont également rapporté que l'usage du remdésivir était associé à un risque de bradycardie [Alsowaida *et al.*, 2023; Devgun *et al.*, 2023; Hajimoradi *et al.*, 2022]. Les données sur l'innocuité tirées de VigiBase ont également été analysées par Kim et coll. afin de répertorier les effets indésirables de nature gastro-intestinale associés à l'usage du remdésivir. Sur les 2 107 cas d'effets indésirables associés à l'usage du remdésivir entre le 1 novembre et le 30 août 2020, 752 (soit 36 %) étaient de nature gastro-intestinale avec 371 (soit 18 %) augmentations du niveau d'ALT et 236 (soit 11 %) élévations du niveau d'AST [Kim *et al.*, 2021]. Une autre étude de pharmacovigilance européenne a également rapporté que l'usage du remdésivir était associé à une augmentation du risque d'effets indésirables de nature cardiaque. Ces derniers représentaient plus de 8 % des effets indésirables enregistrés (266/3166), et 31 % d'entre eux ont conduit au décès du patient [Rafaniello *et al.*, 2021]. Ces effets indésirables associés à l'usage du remdésivir ont également été observés dans l'étude de pharmacovigilance de Rocca et coll. réalisée à partir de la base de données VigiBase [Rocca *et al.*, 2021]. Le remdésivir y apparaît comme le traitement spécifique de la COVID-19 avec le plus grand nombre de signalements d'effets indésirables (5 299 / 14 574, soit 35,4 %), la majorité provenant du continent américain (72 %) suivis de l'Europe (15 %), et les effets indésirables les plus fréquemment rapportés y sont une augmentation du niveau d'ALT (16,1 %), une augmentation du niveau d'AST (9,8 %), la lésion rénale aigüe (8,2 %), l'augmentation du niveau de créatinine sanguine (5,5 %) ou la bradycardie (4,6 %) [Rocca *et al.*, 2021]. Dans une étude de Singh et coll. réalisée à partir de données du système de signalement des effets indésirables à la FDA, le remdésivir apparaît également comme le traitement spécifique de la COVID-19 avec le plus grand nombre de signalements d'effets indésirables (3 501 / 6 874, soit 51 %). Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés y sont l'augmentation du niveau d'ALT (22 %), l'augmentation du niveau d'AST (14 %), la lésion rénale aigüe (11 %), l'augmentation du niveau de créatinine sanguine (8 %) ou la bradycardie (5 %) [Singh et Kamath, 2021]. À partir de la même base de données de la FDA, Silva et coll. ont rapporté que l'usage du remdésivir, comparativement à

l'hydroxychloroquine, au lopinavir / ritonavir ou au tocilizumab, semblait être associé à une augmentation statistiquement significative du risque de troubles rénaux ou urinaires (RC = 2,53; [IC à 95 % : 2,10 à 3,06]). Par ailleurs le risque de troubles rénaux ou urinaires associé à l'usage du remdésivir semblait encore plus important lorsque seuls l'hydroxychloroquine (RC = 4,31; [IC à 95 % : 3,25 à 5,71]) ou le tocilizumab (RC = 3,92; [IC à 95 % : 2,51 à 6,12]) étaient utilisés comme comparateurs [Silva *et al.*, 2021]. Dans une étude de cohortes de grande ampleur (n = 6 513), l'usage du remdésivir comparativement aux soins standards était associé à une augmentation du risque de dysfonction hépatique (8,6 % contre 5,4 %; RCa = 1,51; [IC à 95 % : 1,19 à 1,92]; valeur de p = 0,0008). Toutefois, le risque de lésion ou d'insuffisance rénale aiguë était comparable entre les groupes remdésivir et soins standards (8,3 % contre 8,6 %; RCa = 0,91; [IC à 95 % : 0,68 à 1,20]; valeur de p = 0,487) [Arch *et al.*, 2021]. Dans une méta-analyse réalisée avec un modèle à effet aléatoire à partir de 13 études avec ou sans groupe comparateur, comprenant 6 études de type ECRA, les auteurs ont rapporté que l'usage du remdésivir était associé à un taux d'effets indésirables graves de 21 % (IC à 95 % : 13 à 29 %) sans toutefois que soit fournie une analyse comparative par rapport au groupe témoin [Tao *et al.*, 2021].

Finalement, Santé Canada effectue une surveillance continue de l'innocuité du remdésivir au Canada²⁷ basée sur l'examen des données continues fournies par le fabricant. En date du 18 août 2021, après examen des renseignements disponibles sur le risque potentiel de bradycardie sinusale associé à l'usage du remdésivir, Santé Canada a conclu qu'il pourrait exister un lien entre l'usage du remdésivir et le risque de bradycardie sinusale²⁸. Santé Canada a ainsi demandé au fabricant du remdésivir de mettre à jour les renseignements canadiens sur l'innocuité du médicament afin d'y inclure le risque potentiel de bradycardie sinusale.

²⁷ <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/covid19-industrie/medicaments-vaccins-traitements/traitements/remdesivir/surveillance.html> (page consultée le 13 mai 2022)

²⁸ <https://vaccin-covid.canada.ca/info/resume-examen-innocuite-detail.html?linkID=SSR00271> (page consultée le 10 mars 2023)

APPRÉCIATION DE LA PREUVE SCIENTIFIQUE DE L'INNOCUITÉ DU REMDÉSIVIR CHEZ DES PATIENTS

- **Cas de SRAS-CoV-2 confirmés, COVID-19 avec des symptômes d'intensité légère à modérée lorsque l'état de santé des patients ne requiert pas une hospitalisation**

Effets indésirables majeurs

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA de phase III à double insu multicentrique portant sur 562 participants non vaccinés, suggère que le remdésivir à raison de 200 mg IV au jour 1 et 100 mg IV aux jours 2 et 3, comparativement à un placebo, n'entraîne pas d'effets indésirables majeurs supplémentaires.

Niveau de preuve scientifique : faible à modéré

- **Cas de SRAS-CoV-2 confirmés, patients hospitalisés en raison de la COVID-19**

Effets indésirables majeurs

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur 77 études dont 10 ECRA conduits dans le contexte de la COVID-19 chez des sujets (12 ans ou plus et pesant au moins 40 kg) hospitalisés, semble indiquer que l'usage du remdésivir comparativement aux soins standards ou à un placebo n'entraîne pas d'effets indésirables majeurs supplémentaires et que les effets indésirables les plus fréquents consistent en une augmentation des transaminases (ALT, AST) et en l'apparition d'atteintes rénales aiguës ou de bradycardie.

À noter que le profil d'innocuité apparaît plus favorable lors d'un traitement au remdésivir de 5 jours comparativement à 10 jours. Par ailleurs, les effets indésirables étaient principalement des paramètres de résultats secondaires dans les études retenues, et peu d'analyses statistiques ont été effectuées

Niveau de preuve scientifique : modéré

Bradycardie sinusale et autres effets indésirables de nature cardiaque

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur quatre études de pharmacovigilance conduites dans le contexte de la COVID-19 chez des sujets (12 ans ou plus et pesant au moins 40 kg) hospitalisés, semble indiquer que l'usage du remdésivir, comparativement à d'autres traitements potentiels contre la COVID-19²⁹, pourrait augmenter le risque de bradycardie sinusale ou d'autres effets indésirables de nature cardiaque.

Niveau de preuve scientifique : modéré

²⁹ Hydroxychloroquine, tocilizumab, lopinavir / ritonavir, dexaméthasone, méthylprednisolone.

2.2 Position d'autres organisations et modalités d'usage [MISE À JOUR FÉVRIER 2024]

Depuis l'instauration en mars 2020 de la recherche systématique en continu de la littérature scientifique sur les médicaments à visée thérapeutique, 946 notices contenant des positions ou des modalités d'usage ont été publiées. De ce nombre 11 documents ont été retenus.

Indication

Au Canada, le remdésivir bénéficie en ce moment d'une autorisation de commercialisation avec conditions en attendant les résultats d'études permettant d'attester ses bienfaits cliniques. À ce titre, le remdésivir est indiqué pour le traitement de la COVID-19 chez les adultes et les adolescents (12 ans et plus qui pèsent au moins 40 kg) atteints d'une pneumonie nécessitant un recours à l'oxygénothérapie. Il est précisé dans la monographie que son usage est réservé aux établissements de soins de santé où les patients peuvent être suivis de près³⁰. L'indication au Royaume-Uni [UK Department of Health & Social Care, 2020b] et celle octroyée par l'Union européenne [European Medicines Agency, 2020] sont sensiblement les mêmes que celle du Canada. Aux États-Unis, l'usage d'urgence du remdésivir a été élargi le 25 avril 2022 et il est maintenant indiqué pour tous les patients hospitalisés ou non hospitalisés à haut risque de COVID-19 sévère, y compris les enfants de 28 jours et plus ou pesant au moins trois kilogrammes³¹.

Avis d'inscription du médicament

Le 17 septembre 2020, malgré le retrait de Gilead Sciences avant même son audition³², la Haute Autorité de Santé (HAS) en France a émis un avis favorable au remboursement du remdésivir³³ uniquement pour la prise en charge des patients âgés de 12 ans ou plus et pesant au moins 40 kg, hospitalisés pour la COVID-19 et atteints d'une pneumonie nécessitant une oxygénothérapie à faible débit.

L'INESSS, le 18 septembre 2020, émettait également un avis favorable³⁴ au ministre d'inscrire le remdésivir (Veklury^{MC}) sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement de la maladie à coronavirus (COVID-19), comme médicament d'exception et sous condition d'une évaluation des résultats de l'étude ACTT-1 [Beigel *et al.*, 2020]. L'indication reconnue étant pour le traitement de la COVID-19 chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans ou plus et pesant au moins 40 kg, qui présentaient une pneumonie nécessitant une oxygénothérapie non invasive.

³⁰ <https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/documents/services/drugs-health-products/medeffect-canada/health-product-infowatch/july-2020/hpiw-ivps-fr.pdf> (site Web consulté le 29 juillet 2020).

³¹ <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-approves-first-covid-19-treatment-young-children> (page consultée le 13 mai 2022).

³² https://www.has-sante.fr/jcms/p_3201940/fr/evaluation-des-traitements-de-la-covid-19-la-has-publie-son-evaluation-du-remdesivir (site Web consulté le 25 septembre 2020).

³³ https://www.has-sante.fr/jcms/p_3201793/fr/veklury (site Web consulté le 18 décembre 2020).

³⁴ <https://www.inesss.qc.ca/thematiques/medicaments/medicaments-evaluation-aux-fins-dinscription/avis-au-ministre.html>.

Recommandations cliniques

Les recommandations des différentes organisations sont présentées dans le tableau de l'[annexe C](#). Compte tenu de l'état actuel des connaissances, l'OMS, le NIH et l'IDSA aux États-Unis, la Colombie-Britannique et l'Ontario au Canada, le NICE au Royaume-Uni et les autorités allemande, australienne, suisse et belge recommandent l'usage du remdésivir à des conditions particulières [KCE, 2023 ; IDSA, 2023 ; National COVID-19 Clinical evidence taskforce, 2023; NIH, 2023 ; OMS, 2023 ; Robert Koch Institut, 2023; Société suisse des maladies infectieuses, 2023; BCCDC, 2023 ; NICE, 2023 ; Ontario Health, 2022; HAS, 2020].

Concernant l'usage en milieu ambulatoire, l'OMS, le NICE au Royaume-Uni, l'IDSA et le NIH aux États-Unis, la Colombie-Britannique et l'Ontario au Canada, l'Allemagne, la Suisse, la Belgique et l'Australie recommandent l'usage du remdésivir chez les patients atteints de la COVID-19 qui présentent des symptômes d'intensité légère à modérée, dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation, mais qui sont à haut risque de complications [KCE, 2023; IDSA, 2023; National COVID-19 Clinical evidence taskforce, 2023; NIH, 2023; OMS, 2023; Robert Koch Institut, 2023; Société suisse des maladies infectieuses, 2023; BCCDC, 2023; NICE, 2023; Ontario Health, 2022]. En effet, la définition d'une personne à haut risque de COVID-19 sévère est variable entre les organisations. Un âge avancé, la présence d'un déficit immunitaire primaire ou secondaire, d'une hémoglobinopathie, du recours à l'hémodialyse, d'une obésité – particulièrement avec un indice de masse corporelle (IMC) supérieur ou égal à 35 – et, dans une moindre mesure, d'une insuffisance rénale ou hépatique chronique, d'un diabète, d'une hypertension artérielle, d'une maladie cardiovasculaire athérosclérotique ou d'une maladie respiratoire chronique sont considérés comme des facteurs de risque. La grossesse est parfois considérée comme une condition à risque de complications de la COVID-19 en raison, notamment, d'un risque accru de prééclampsie, de naissance par césarienne d'urgence et d'hospitalisation prolongée après la naissance. En outre, la majorité des organisations internationales n'emploient plus la notion de personnes non vaccinées ou vaccinées, alors que certaines considèrent l'absence de rappel vaccinal au cours des 6 à 9 mois comme un facteur de risque, notamment chez les personnes âgées ou atteintes d'une ou plusieurs comorbidités. Ainsi, en se basant sur les données d'efficacité, la capacité de neutralisation des variants du SRAS-CoV-2 et la facilité d'usage, toutes ces organisations recommandent l'usage du remdésivir en option de remplacement du nirmatrelvir / ritonavir. Toutefois, l'OMS ne recommande pas l'usage du remdésivir chez les personnes à risque modéré ou faible de complication. En effet, l'OMS a récemment proposé une stratification en fonction du niveau de risque des personnes. Trois niveaux de risque sont ainsi proposés : les personnes à risque élevé d'hospitalisation³⁵ (personnes immunosupprimées); les personnes à risque modéré³⁶ (p. ex. âge de 65 ans et plus, obésité, diabète et/ou maladie cardio-pulmonaire chronique, maladie chronique des reins ou du foie, cancer actif, les personnes handicapées et celles présentant des comorbidités liées à une maladie chronique); et les personnes à faible

³⁵ Défini comme un risque d'admission à l'hôpital à au moins 6 %.

³⁶ Défini comme un risque d'admission à l'hôpital à au moins 3 %.

risque d'être hospitalisées (qui ne présentent pas de maladies ou conditions augmentant la probabilité d'être hospitalisé en raison de la COVID-19) [OMS, 2023]. Concernant la posologie, pour les organisations qui recommandent l'usage du remdésivir en ambulatoire, il y a unanimité concernant une dose de 200 mg en IV au jour 1, suivie d'une dose quotidienne de 100 mg en IV aux jours 2 et 3.

Chez les personnes hospitalisées, l'OMS a pris position en faveur de l'usage du remdésivir chez les personnes atteintes de la COVID-19 sévère depuis la publication des résultats de l'essai CATCO et des résultats finaux de l'essai clinique SOLIDARITY [OMS, 2023]. La majorité des organisations internationales recommande ainsi l'usage du remdésivir chez les patients qui reçoivent une oxygénothérapie à faible débit, mais pas chez les patients dont l'état de santé nécessite une oxygénothérapie avec ventilation à l'amorce du traitement [IDSA, 2023; National COVID-19 Clinical evidence taskforce, 2023; NIH, 2023; OMS, 2023; BCCDC, 2023; NICE, 2023]. Concernant la posologie du remdésivir pour des patients hospitalisés, il y a unanimité concernant une dose de 200 mg en IV au jour 1, suivie d'une dose quotidienne de 100 mg en IV jusqu'à la fin du traitement d'une durée maximale de 5 à 10 jours selon les différentes recommandations.

2.3 Aspects économiques

Depuis l'automne 2020, le remdésivir fait partie du programme d'acquisition fédéral. Néanmoins, le coût canadien d'acquisition du médicament, basé sur l'avis d'inscription de l'INESSS en 2020, reviendrait à 515,46 \$ par fiole de 100 mg. Ainsi, pour un traitement de 10 jours, le coût pourrait avoisiner 5 600 \$, alors qu'il serait d'environ 2 000 \$ pour un traitement de 3 jours.

2.4 Perspective des cliniciens [MISE À JOUR FÉVRIER 2024]

Durant le mois de novembre 2023, des cliniciens collaborant avec l'INESSS depuis le début de la crise sanitaire ont été consultés à trois reprises pour revoir les positions sur les traitements précoces de la COVID-19 en fonction du contexte épidémiologique et des nouvelles données de vie réelle. Ils ont d'abord été invités à réagir aux données sur l'efficacité du remdésivir chez les personnes qui ont reçu au moins une primovaccination complète (deux doses ou plus). Ils ont ensuite été invités à prendre position sur la pertinence de retirer, ou non, la notion de vaccination dans les positions, ainsi que sur la pertinence de stratifier les niveaux de risque de complications, comme l'a récemment proposé l'OMS. Par ailleurs, ils ont été invités à se prononcer sur la pertinence clinique de considérer la grossesse comme un facteur de risque de complication de la COVID-19.

Concernant les données sur l'efficacité du remdésivir en situation de vie réelle, les cliniciens étaient unanimes à dire que l'antiviral était une option efficace en remplacement du nirmatrelvir / ritonavir dans toutes les populations, même si moins de données sont disponibles pour le remdésivir. Cependant, il a été mentionné que la probabilité de développer des complications graves des suites de l'infection a grandement diminué dans la population depuis Omicron. En raison de la proportion de plus en plus grande de personnes immunisées par la vaccination ou par des infections antérieures, cette

diminution devrait se poursuivre avec le temps. Selon l'expérience des cliniciens consultés, les événements de COVID-19 sévères sont très majoritairement observés chez des personnes généralement âgées qui présentent des conditions à risque de complications, mais qui sont infectées pour la première fois.

Néanmoins, en se basant sur l'état des connaissances scientifiques, et puisque le Québec se dirige vers une vaccination annuelle, tous les cliniciens consultés étaient favorables à l'idée de retirer la mention de vaccination dans les positions de l'INESSS. Par ailleurs, si les personnes atteintes d'immunosuppression sévère sont unanimement reconnues par le comité comme étant à risque élevé de complications de la COVID-19, plusieurs cliniciens ont souligné que l'âge des participants est un facteur de risque déterminant également, avec un risque accru de développer des complications à mesure que l'âge augmente. Ainsi, considérant les valeurs élevées de NST pour éviter une hospitalisation, il apparaît important de stratifier les positions selon les niveaux de preuve scientifique et le niveau de risque de complications de la COVID-19. Ce dernier, jugé par le clinicien, devrait reposer sur l'âge, l'immunité et le nombre de comorbidités afin de tendre vers un usage optimal des antiviraux.

Sans surprise, les cliniciens consultés estiment que l'immunosuppression sévère est encore aujourd'hui une condition à risque élevé de complications. Bien que le niveau de preuve scientifique associé à l'efficacité de l'antiviral chez cette population soit faible, les données sur l'efficacité et l'innocuité sont favorables, tout comme l'expérience clinique depuis deux ans. Les bénéfices cliniques pour cette population l'emportent sur les coûts du traitement, selon les opinions recueillies. Néanmoins, il a été mentionné qu'il pourrait être pertinent, avec le recul, de revoir la liste des conditions actuelles d'immunosuppression sévère qui, somme toute, est assez libérale selon l'immunologue consulté. Cette révision pourrait être faite lors d'une prochaine mise à jour. Même si une majorité de cliniciens partageaient le même avis concernant les enfants atteints d'une immunosuppression sévère, le niveau de preuve scientifique était ici jugé insuffisant. Il a été rapporté que l'admission à l'hôpital de cette population est très rare depuis Omicron et que, lorsqu'un adolescent immunosupprimé est admis, il est également moins à risque de complications graves qu'un adulte. Ainsi, sans autre facteur de risque de complications, les adolescents de 12-17 ans atteints d'immunosuppression sévère ne devraient pas être considérés comme une population à risque élevé d'hospitalisation. Par ailleurs, l'avis d'un spécialiste en infectiologie ou en immunologie pédiatrique demeure important avant de prescrire le traitement aux enfants.

En ce qui concerne les personnes de 60 ans et plus, les avis étaient partagés à propos du niveau de risque de développer des complications de la COVID-19 – certains attribuent un risque faible et d'autres un risque modéré. Pris isolément, l'âge est un facteur de risque important indépendamment de la présence de comorbidités : plus l'âge est avancé, plus la probabilité d'être admis à l'hôpital en raison de la COVID-19 s'accroît. Ce risque varie selon le nombre de comorbidités, mais aussi de l'immunité face à l'infection. Une immunité conférée par une infection antérieure et/ou la vaccination contre le SRAS-CoV-2 est un facteur qui contribue à diminuer ce risque. Toutefois, plus on s'éloigne de la dernière dose de vaccin, ou de la dernière infection, plus la protection

s'estompe. Ainsi, il est important pour les cliniciens consultés de fournir de l'information sur le niveau de risque d'hospitalisation associé à différentes catégories de personnes selon leur âge, leur immunité et leurs comorbidités. La majorité estime que le risque modéré à hauteur de 3 % suggéré par l'OMS est pertinent. Ce seuil semble d'ailleurs refléter celui calculé par l'outil [QCOVID^{MC} risk assessment](#), basé notamment sur l'étude de cohortes britanniques QCOVID4 [Hippisley-Cox *et al.*, 2023]. Bien que peu l'aient utilisé en pratique, les cliniciens consultés le trouvent convivial. Il a toutefois été souligné que cet outil ne pouvait pas être imposé compte tenu, notamment, du fait qu'il a été validé à partir d'une cohorte britannique et qu'il n'est disponible qu'en anglais.

Par ailleurs, il a été rappelé que les taux d'hospitalisation sont très faibles aujourd'hui et que, si le traitement est efficace, les NST sont très élevés. Enfin, avec l'expérience développée au cours des deux dernières années, et par souci de simplification, les cliniciens consultés sont d'avis qu'il n'est plus nécessaire de dresser une liste de conditions médicales à risque de complications au sein même des critères d'accès au médicament. Il a toutefois été mentionné qu'une liste non exhaustive d'exemples serait utile aux prescripteurs en guise de référence.

Concernant les personnes de moins de 60 ans qui présentent au moins une condition à risque de complication, cette population est majoritairement considérée comme à faible risque d'évolution défavorable. Toutefois, il s'agit d'une population pour laquelle le jugement clinique est important, puisque les conditions médicales ne sont pas toutes associées au même risque de complications.

Concernant la grossesse, les cliniciens consultés estiment qu'il est difficile de la ranger, isolément, comme une condition à risque modéré à élevé de complications compte tenu de l'incertitude des données scientifiques disponibles. Bien que des études aient démontré que la grossesse était un facteur de risque avant l'ère Omicron, et que l'infection était associée à des issues de grossesse défavorables, les cliniciens pensent qu'il est nécessaire de s'assurer que cela sera toujours le cas dans le contexte épidémiologique actuel. C'est d'autant plus important que, d'après l'expérience de certains, les femmes enceintes n'ont jamais représenté un fardeau important dans les hôpitaux. Le manque de données scientifiques ne permet pas de prendre clairement position, d'autant plus qu'il s'agit d'une population pour laquelle l'usage de l'antiviral est hors indication. Pour ces raisons, l'avis d'un spécialiste en médecine materno-fœtale est recommandé pour cette population.

L'historique des échanges avec les cliniciens sur les anticorps monoclonaux neutralisant la protéine de spicule du SRAS-CoV-2 depuis le début de la crise sanitaire est présenté au [tableau D-3](#) (Annexe D).

DISCUSSION

Au terme des travaux, il ressort qu'aucune donnée scientifique dans la littérature ne permet d'apprécier l'effet du remdésivir administré en prophylaxie pré ou post-exposition au SRAS-CoV-2.

Concernant les personnes non vaccinées infectées par le SRAS-CoV-2 qui présentent des symptômes d'intensité légère à modérée (sans recours à une oxygénothérapie), dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation, mais qui sont à risque élevé de développer des complications de la maladie, l'état actuel des connaissances scientifiques, avec le virus original et les variants autres que Delta et Omicron, suggère que l'usage du remdésivir permet une diminution du risque d'hospitalisation liée à l'évolution de la COVID-19. L'usage du remdésivir est en effet associé à une diminution du risque relatif d'hospitalisation de 87 % avec un nombre de sujets à traiter³⁷ pour éviter une hospitalisation de 22, pour un risque de base de 5,3 %. Ces résultats confirment globalement ceux tirés de trois méta-analyses [Grundeis *et al.*, 2023; Lai *et al.*, 2022; Pitre *et al.*, 2022] et de 12 études observationnelles [Gáspár *et al.*, 2023; Mazzitelli *et al.*, 2023; Biscarini *et al.*, 2022; Colaneri *et al.*, 2022b; De Vito *et al.*, 2022; Herz-Roiphe *et al.*, 2022; Panagopoulos *et al.*, 2022; Piccicacco *et al.*, 2022; Rajme-López *et al.*, 2022; Shah *et al.*, 2022b; Solera *et al.*, 2022; Vora *et al.*, 2022], y compris une étude réalisée chez des femmes enceintes [Herz-Roiphe *et al.*, 2022] et une étude réalisée chez des personnes immunosupprimées [Biscarini *et al.*, 2022]. Si le paramètre d'intérêt principal de l'essai PINETREE était un composite comprenant la proportion d'hospitalisations liées à la COVID-19 ou de décès toute cause au jour 28, l'absence de décès rapportée dans les deux groupes de participants à l'étude ne permet pas d'associer l'usage du remdésivir à une diminution de la mortalité.

EFFICACITÉ

Traitement précoce de la COVID-19 [MISE À JOUR FÉVRIER 2024]

Concernant l'efficacité clinique du remdésivir pour des personnes qui ont reçu au moins une primovaccination complète à l'amorce du traitement, quatre des cinq études de cohortes rétrospectives retenues ont rapporté que l'usage de l'antiviral était associé à une diminution statistiquement significative du risque d'hospitalisation [Mazzitelli *et al.*, 2023; Colaneri *et al.*, 2022a; Rajme-López *et al.*, 2022; Solera *et al.*, 2022]. Par ailleurs, deux études portant sur des personnes avec une immunosuppression sévère ont toutes deux rapporté une diminution du risque d'hospitalisation associé à l'usage du remdésivir [Colaneri *et al.*, 2022a; Solera *et al.*, 2022]. Il est cependant important de tenir compte des limites et biais associés aux devis, du nombre et de l'ampleur des études ou de l'hétérogénéité des populations étudiées avec des études plus ciblées sur certaines populations (p. ex. personnes immunosupprimées). Malgré cela, les cliniciens consultés étaient unanimes à dire que le remdésivir était une option efficace en remplacement du nirmatrelvir / ritonavir dans toutes les populations, tout en soulignant l'importance du

³⁷ Calculés par l'INESSS.

jugement clinique afin de cibler les populations vaccinées qui pourraient retirer un réel avantage clinique de l'usage de l'antiviral, puisque toutes les personnes à risque modéré à élevé de développer des complications de la COVID-19 n'ont pas le même risque d'évolution défavorable.

Traitement de la COVID-19 chez une personne hospitalisée en raison de l'infection

Chez les patients (≥ 12 ans et ≥ 40 kg) atteints de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation, l'état actuel des connaissances scientifiques suggère que l'usage du remdésivir pourrait réduire la progression vers une ventilation mécanique ou l'ECMO ou la mortalité chez les patients hospitalisés qui ont besoin d'une oxygénation à faible débit à l'amorce du traitement. Bien qu'une diminution du risque de ventilation mécanique invasive associée à l'usage du remdésivir ait été rapportée dans les études SOLIDARITY, CATCO et ACTT-1, ces résultats sont en conflit avec ceux de cinq autres ECRA qui n'ont rapporté aucun bénéfice clinique concernant ce paramètre. Les données rapportées semblent indiquer un effet du remdésivir dans les régions d'Europe ou d'Amérique du Nord, mais pas dans les régions d'Afrique, d'Asie ou d'Amérique du Sud. Compte tenu des bénéfices cliniques associés à l'usage d'une dose thérapeutique d'anticoagulant ou de corticostéroïdes, il apparaît difficile d'attribuer l'effet observé uniquement à l'usage de remdésivir. Une analyse de sous-groupe de l'essai SOLIDARITY rapporte d'ailleurs une diminution statistiquement significative des nouveaux besoins en ventilation mécanique en faveur du remdésivir lorsque des corticostéroïdes ont également été administrés aux participants (17,8 % contre 20,4 %; RT = 0,84; [IC95 % : 0,73-0,97]), mais pas sans corticostéroïdes (6,8 % contre 6,1 %; RT = 1,12; [IC95 % : 0,81-1,55]). Les mêmes observations ont été réalisées pour le paramètre combinant les nouveaux besoins en ventilation mécanique et la mortalité (avec corticostéroïdes : 26,0 % contre 29,4 %; RT = 0,86; [IC95 % : 0,77-0,95]); sans corticostéroïdes : (12,7 % contre 11,8 %; RT = 1,01; [IC95 % : 0,81-1,27]) [Consortium, 2022]. Concernant la mortalité, seules des analyses de sous-groupes des patients qui reçoivent de l'oxygène à faible débit des études ACTT-1 et CATCO ou des patients sans ventilation mécanique de l'essai SOLIDARITY ont démontré une réduction statistiquement significative de la mortalité en faveur du remdésivir, alors que les neuf ECRA avec un comparateur placebo ou des soins standards, y compris SOLIDARITY, ACTT-1 et CATCO, n'ont rapporté aucune différence statistiquement significative relative à la mortalité générale à 28 jours entre les groupes étudiés. Une méta-analyse portant sur neuf ECRA et 11 218 participants n'a rapporté aucun effet statistiquement significatif associé à l'usage du remdésivir sur la mortalité à 28 jours (RR = 0,93; [IC à 95 % : 0,81 à 1,06]; n = 7142); à 60 jours (RR = 0,85; [IC à 95 % : 0,69 à 1,05]; n = 1 281) ou jusqu'à 150 jours (RR = 0,93; [IC à 95 % : 0,84 à 1,03]; n = 8 275) [Grundeis *et al.*, 2023]. Les auteurs de SOLIDARITY ont également réalisé une méta-analyse à partir des données des ECRA conduites dans le contexte de la COVID-19 et n'ont rapporté aucun effet statistiquement significatif associé à l'usage du remdésivir sur la mortalité dans la population globale (RT = 0,91; [IC à 95 % : 0,82 à 1,01]; valeur de p = 0,08). Les résultats de cette méta-analyse ont également rapporté que l'usage du remdésivir était associé à une diminution de la mortalité chez les patients qui recevaient une oxygénothérapie et

sans ventilation à l'amorce du traitement (RT = 0,85; [IC à 95 % : 0,75 à 0,96]), mais qu'il n'avait pas d'effet statistiquement significatif sur la mortalité chez les patients sans oxygénothérapie (RR = 0,80; [IC à 95 % : 0,51 à 1,26]) ou avec ventilation mécanique (RR = 1,11; [IC à 95 % : 0,92 à 1,35]) à l'amorce du traitement [Consortium, 2022]. Chez les patients qui recevaient une oxygénothérapie et sans ventilation à l'amorce du traitement, l'usage de remdésivir est ainsi associé à une diminution du risque relatif de mortalité de 13 % avec un nombre de sujets à traiter³⁸ pour éviter un décès de 50, pour un risque de base de 15,4 %. Toutefois, les différentes études incluses dans cette méta-analyse ont porté sur des participants non vaccinés à différentes périodes de la pandémie de la COVID-19 pendant lesquelles les soins standards ont évolué. Compte tenu de l'impact de certains de ces soins standards (corticostéroïdes, biothérapies dirigées contre le récepteur de l'IL-6, baricitinib, anticoagulants à dose thérapeutique) sur la mortalité, l'absence d'ajustement pour ce paramètre représente une limitation à cette méta-analyse. Une autre méta-analyse a rapporté que l'usage du remdésivir était associé à une diminution de la mortalité chez les patients sans oxygénothérapie ou avec oxygénothérapie à faible débit à l'amorce du traitement (RCa = 0,80; [IC à 95 % : 0,70 à 0,93]). Toutefois, aucun effet sur la mortalité n'a été rapporté chez les personnes qui recevaient de l'oxygène à haut débit ou de la ventilation à l'amorce du traitement (RCa = 1,10; [IC à 95 % : 0,88 à 1,38]) [Amstutz *et al.*, 2023]. Par ailleurs, deux études de cohortes de grande ampleur dans lesquelles les auteurs ont employé des scores de propension pour appairer les groupes en fonction des différentes variables confusionnelles ont rapporté des résultats hétérogènes sur le paramètre d'intérêt principal de mortalité aux jours 14 ou 28. Bien qu'une diminution statistiquement significative de la mortalité à 28 jours des patients qui avaient reçu du remdésivir, comparativement aux soins standards, ait été rapportée dans une étude réalisée à partir de base de données d'hôpitaux aux États-Unis (15,4 % contre 19,1 %; RRIa = 0,88; [IC à 95 % : 0,81 à 0,96]) [Mozaffari *et al.*, 2021], aucune différence statistiquement significative entre les groupes remdésivir et soins standards n'a été rapportée par les auteurs d'une étude de cohortes réalisée au Royaume-Uni après 14 jours (9,3 % contre 11,9 %; RCa = 0,80; [IC à 95 % : 0,60 à 1,07]; valeur de $p = 0,116$) [Arch *et al.*, 2021].

Innocuité [MISE À JOUR FÉVRIER 2024]

Alors que les premières indications issues d'études précliniques et de phase I semblaient pointer vers un effet possible sur les reins (déficience rénale, lésion) et le foie (élévation des enzymes hépatiques) [Gilead Sciences, 2020a; U.S. Food and Drug Administration (FDA), 2020; Drugbank, 2019], l'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur 78 études dont 11 ECRA conduites dans le contexte de la COVID-19 portant sur des patients dont l'état de santé nécessitait ou non une hospitalisation, semble indiquer que l'usage du remdésivir comparativement à un placebo n'entraîne pas d'effets indésirables majeurs supplémentaires, y compris chez les personnes atteintes d'insuffisance rénale ou qui ont recours à l'hémodialyse à l'amorce du traitement. Les données issues d'études observationnelles rapportent en effet que l'usage du remdésivir est sécuritaire chez ces

³⁸ Calculés par l'INESSS.

personnes [Seethapathy *et al.*, 2023; Al Bishawi *et al.*, 2022; Butt *et al.*, 2022; Cacho *et al.*, 2022; Cheng *et al.*, 2022; Colaneri *et al.*, 2022a; Davoudi-Monfared *et al.*, 2022; Elec *et al.*, 2022; Lim *et al.*, 2022; Seethapathy *et al.*, 2022; Selvaraj *et al.*, 2022; Shah *et al.*, 2022a; Sunny *et al.*, 2022; Umemura *et al.*, 2022; Villamarín *et al.*, 2022; Zaki *et al.*, 2022; Aiswarya *et al.*, 2021; Biancalana *et al.*, 2021; Buxeda *et al.*, 2021; Meshram *et al.*, 2021; Shakir *et al.*, 2021; van Laar *et al.*, 2021; Wang *et al.*, 2021; Ackley *et al.*, 2020]. Les effets indésirables les plus fréquents consistent en une augmentation des transaminases (ALT, AST), en l'apparition d'atteintes rénales aiguës et de bradycardie sinusale. Ainsi, une vigilance devra être exercée pour détecter toutes atteintes hépatiques ou rénales associées à la prise de cet antiviral ainsi qu'au risque de bradycardie sinusale. Trois études de pharmacovigilance et le rapport de Santé Canada sur le suivi en continu de l'innocuité du remdésivir rapportent en effet que l'usage de cet agent antiviral pourrait augmenter le risque de bradycardie sinusale chez des patients hospitalisés en raison de la COVID-19.

Positions d'autres organisations [MISE À JOUR FÉVRIER 2024]

Chez les personnes dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation, mais qui sont à risque élevé de complications, toutes les principales organisations internationales recommandent l'usage du remdésivir comme option de traitement à envisager. Pour le CIQ, les personnes à haut risque de complications sont : les personnes âgées de 60 ans et plus, les personnes résidant en CHSLD ou en RPA ou vivant dans d'autres milieux collectifs comportant une proportion élevée de personnes âgées et vulnérables; les personnes immunodéprimées, dialysées ou vivant avec une maladie chronique; les femmes enceintes; ou les adultes vivant en région éloignée ou isolée. Toutefois, la définition d'une personne à haut risque de complications de la COVID-19 est variable entre les organisations, et l'OMS a récemment proposé une stratification en fonction du niveau de risque des personnes. Par ailleurs, la majorité des organisations internationales n'emploient plus la notion de personnes non vaccinées ou vaccinées dans leur position. Ainsi, considérant les données sur l'efficacité, la capacité de neutralisation des variants du SRAS-CoV-2 et la facilité d'usage, toutes ces organisations recommandent, s'il n'y a pas de contre-indications, l'usage du remdésivir comme option à privilégier en cas de contre-indication ou d'indisponibilité du nirmatrelvir / ritonavir.

Cet avis est partagé par les cliniciens consultés dans le contexte de cette réponse rapide. Ils estiment en effet que le remdésivir est efficace dans toutes les populations, indépendamment du statut vaccinal ou de l'âge des personnes à l'amorce du traitement. Toutefois, l'usage optimal du médicament doit aussi tenir compte des coûts pour le système de santé. C'est pourquoi, selon leur perspective, il est important de guider les cliniciens, sans se substituer à leur jugement, pour que le nirmatrelvir / ritonavir soit offert aux personnes dont les bénéfices sur la prévention de complications graves de la COVID-19 sont cliniquement significatifs et surpassent les inconvénients attribuables à la prise de l'antiviral dans le contexte épidémiologique actuel.

Depuis la publication des dernières études cliniques sur l'administration du remdésivir à des patients hospitalisés, l'OMS ainsi que les organisations et experts australiens, américains, canadiens et anglais ont tous publié des recommandations selon lesquelles l'usage de cet antiviral peut être envisagé pour des populations qui ont besoin d'une oxygénothérapie, l'usage de dexaméthasone en première intention étant majoritairement privilégié.

Limites et biais des études incluses dans l'évaluation [MISE À JOUR FÉVRIER 2024]

La validité externe de l'étude PINETREE est compromise par un certain nombre d'éléments. En effet, l'étude a porté sur des personnes non vaccinées et sans antécédents d'infection. Par ailleurs, seulement 30,2 % des participants de l'étude PINETREE étaient âgés de 60 ans et plus, et les facteurs de risque les plus représentés étaient l'hypertension artérielle, l'obésité et le diabète. L'ensemble de ces facteurs limite la généralisabilité des résultats à des personnes vaccinées plus âgées ou présentant un fardeau de comorbidités plus élevé. Faute de données suffisantes, il demeure également difficile d'anticiper l'ampleur des bénéfices de ce nouvel antiviral chez des populations vulnérables dont la réponse aux vaccins est compromise en raison de leur condition de santé ou d'un traitement. En se basant sur le mécanisme d'action du remdésivir (inhibition de la réplication virale), la plausibilité d'une réponse au traitement demeure élevée. Cependant, les personnes de moins de 12 ans ainsi que les femmes enceintes ont été exclues de l'essai clinique, alors que seulement 8 adolescents de 12 à 17 ans y ont participé; le caractère extrapolable à ces populations des résultats sur l'efficacité de l'analyse principale de l'étude et sur l'innocuité demeure donc très incertain. L'évolution du contexte épidémiologique réduit également la capacité à tirer des conclusions claires de l'étude PINETREE. En effet, l'étude s'est déroulée pendant les vagues 2 et 3, soit avant même l'émergence du variant Delta. Or, bien que plus transmissibles, le variant Omicron et ses sous-variants apparaissent moins virulents que le variant Delta et les variants antérieurs. Par conséquent, les bénéfices procurés par le remdésivir dans le contexte épidémiologique actuel sont donc certainement moins importants que dans l'étude clinique. En effet, le risque d'être hospitalisé à la suite d'une infection par le variant Omicron pourrait être réduit de plus de 50 % selon certaines données préliminaires; ce risque de base est d'autant plus faible que plus de 80 % des adultes québécois auraient déjà été exposés au SRAS-CoV-2 et que plus de 99 % ont des anticorps contre le virus qui sont liés soit à la vaccination, à une infection antérieure ou aux deux. Il est également important de retenir que, dans un contexte épidémiologique où le virus de la COVID-19 se propage rapidement, l'usage d'antiviraux en traitement précoce peut avoir un impact sur le développement de la résistance virale. Deux études ont en effet rapporté que l'usage du remdésivir chez des personnes immunosupprimées avait induit le développement d'une mutation qui confère une résistance *in vitro* au remdésivir [Heyer *et al.*, 2022; Hogan *et al.*, 2022]. Enfin, des enjeux ou contraintes liés à la logistique d'administration intraveineuse de trois doses de remdésivir réparties sur trois jours aux personnes non hospitalisées méritent d'être soulignés. En effet, l'administration à l'hôpital pose des défis compte tenu de la volonté de réduire la circulation de personnes

infectées, alors que la rareté de la main-d'œuvre infirmière est un frein à l'applicabilité en ambulatoire. Les établissements devront faire preuve de souplesse et de créativité pour dégager en temps opportun les ressources nécessaires pour traiter les patients qui pourront en bénéficier (répondant aux critères d'admissibilité).

La qualité méthodologique des études de cohortes rétrospectives retenues chez les personnes qui ont reçu au moins une primovaccination complète a été jugée moyenne selon la grille de l'Agence de santé publique du Canada. Plusieurs biais et limites sont en effet associés à ce type de devis. Par ailleurs, quatre des cinq études retenues ont porté sur moins de 200 participants, dont une qui a porté sur 25 personnes atteintes d'immunosuppression sévère. Malgré les ajustements statistiques, de multiples facteurs de confusion associés aux caractéristiques de base des participants ont pu influencer sur les analyses statistiques. Enfin, la validité externe des résultats est compromise par l'évolution du contexte épidémiologique. En effet, même si toutes les études ont inclus des participants infectés par un sous-variant d'Omicron et majoritairement vaccinés, le contexte épidémiologique n'était pas nécessairement le même entre elles compte tenu des zones géographiques où elles ont été réalisées ou encore de l'étendue de l'aire d'Omicron (décembre 2021 à aujourd'hui) avec ses nombreux sous-variants. Le délai depuis la dernière dose de vaccin ou la proportion de participants qui ont eu une ou plusieurs infections antérieures au SRAS-CoV-2 n'ont pas non plus été retenus par les auteurs des différentes études de cohortes retenues.

Outils cliniques

Afin de favoriser l'harmonisation des pratiques au Québec concernant l'usage du remdésivir dans le contexte de la COVID-19, lequel est ou sera disponible au Canada, l'INESSS, en collaboration avec des cliniciens, a réajusté [l'outil clinique](#) mis en ligne en mars 2023 pour refléter les nouvelles positions. Dans un souci d'harmonisation de la pratique au sein des établissements qui prennent en charge des patients atteints de la COVID-19 au Québec et bien que l'enrôlement dans un protocole de recherche demeure une option à envisager si le contexte le permet (notamment pour les populations et thérapies à propos desquelles des incertitudes demeurent), cet outil permet de soutenir la décision des cliniciens de recourir ou non au remdésivir en dehors d'un protocole de recherche et d'encadrer les modalités d'usage de ce traitement (p. ex. population, précautions). Par ailleurs, l'INESSS, en collaboration avec des cliniciens, a également réajusté [l'algorithme décisionnel](#) permettant de soutenir la décision des cliniciens de recourir à l'option thérapeutique à privilégier en ambulatoire en fonction du contexte clinique. L'INESSS réalise en ce moment un guide d'usage optimal des traitements de la COVID-19. Ce guide, qui remplacera les outils individuels rédigés durant la pandémie, sera publié à l'été 2024.

Conclusion

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

INFORMATION SUR LES MISES À JOUR

19 février 2024 : 9^e mise à jour. Ajout d'une nouvelle section pour les personnes qui ont reçu au moins une primovaccination complète avant l'amorce du traitement. Ajout de cinq études observationnelles portant sur les personnes qui ont reçu au moins une primovaccination complète avant l'amorce du traitement. Mise à jour des positions des principales organisations internationales.

15 mars 2023 : 8^e mise à jour. Ajout de deux études de cohortes sur l'innocuité. Ajout, dans la présentation de la demande, d'information concernant l'immunité acquise à la suite d'une infection.

9 novembre 2022 : 7^e mise à jour. Ajustement des critères de sélection des études primaires portant sur l'innocuité pour ne conserver que les ECRA et les revues systématiques avec ou sans méta-analyse réalisées à partir d'ECRA. Ajout de l'analyse finale de deux études de type ECRA portant sur l'efficacité (DISCOVERY et SOLIDARITY). Mise à jour de la position des principales organisations internationales. Mise à jour de la perspective des cliniciens. Étant donné qu'il n'y a plus de difficulté d'approvisionnement au Canada pour ce médicament, le libellé à cet égard a été retiré de la réponse en continu et de l'outil clinique. Ajustement de l'outil clinique et de l'algorithme décisionnel positionnant les trois options de traitement disponibles (nirmatrelvir / ritonavir, anticorps neutralisants et remdésivir).

17 mars 2022 : 6^e mise à jour. De l'information sur la vaccination et l'efficacité vaccinale pour prévenir les hospitalisations a été ajoutée. Des modifications ont été apportées aux critères de sélection des études primaires portant sur l'efficacité pour ne conserver que les ECRA et les revues systématiques avec ou sans méta-analyse réalisées à partir d'ECRA. Ajout de cinq études de type ECRA portant sur l'efficacité chez des patients hospitalisés et d'un ECRA sur l'efficacité et l'innocuité chez des personnes à risque non hospitalisées. Ajout de 6 études de type ECRA, 2 revues systématiques, 39 études de cohortes, 4 séries de cas et 6 études de pharmacovigilance portant sur l'innocuité. Mise à jour de la position du NICE, du NIH, de l'IDSA, de l'ACMTS, de l'OMS, de la Colombie-Britannique, d'un groupe d'experts de l'Ontario et des organisations australienne et belge. Une section sur les coûts du médicament a été ajoutée. La perspective des cliniciens a été ajustée selon la nouvelle mise à jour de l'état des connaissances scientifiques et des échanges avec les experts depuis la publication de l'ancienne version. L'historique des échanges a toutefois été déplacé à l'[annexe D](#). L'encadré des recommandations cliniques de l'INESSS a été modifié afin de refléter les nouvelles orientations selon, notamment, l'état actuel des connaissances scientifiques. Étant donné qu'il n'y a plus de difficulté d'approvisionnement au Canada pour ce médicament, le libellé à cet égard a été retiré de la réponse en continu et de l'outil clinique. [L'outil clinique](#) a aussi été ajusté et un algorithme décisionnel a été élaboré pour positionner les trois options de traitement disponibles (nirmatrelvir / ritonavir, sotrovimab et remdésivir).

13 octobre 2020 : 5^e mise à jour. Des modifications ont été apportées sur les critères de sélection pour la littérature grise; les critères de sélection ont été ajustés pour ne conserver que les documents provenant du Canada, des pays dont le système de santé y est comparable, puis ceux des États-Unis et publiés depuis le 1^{er} juillet 2020 (4 nouveaux documents ont été inclus). La qualité méthodologique des études retenues concernant l'efficacité a été évaluée à partir d'outils validés. Ajout de résultats de deux études (1 ECRA et 1 étude de cohortes). Ajout de nouvelles positions de sociétés savantes et d'agences d'évaluation des technologies de la santé. La perspective des cliniciens a été ajustée selon la nouvelle mise à jour de l'état des connaissances scientifiques et des échanges avec les experts depuis la publication de l'ancienne version. Le formulaire d'appréciation pour la formulation des recommandations cliniques a été ajouté. L'encadré sur la position de l'INESSS a été transformé en recommandations afin de refléter celles de l'[outil d'usage du remdésivir](#) dans le contexte de la COVID-19.

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

11 juin 2020 : 3^e mise à jour. Les critères de sélection ont été modifiés pour ne conserver, en ce qui concerne l'efficacité du traitement, que les études de cohortes comparatives portant sur plus de 30 sujets et les ECRA. Une synthèse narrative textuelle a remplacé la synthèse descriptive par étude. Ajout de deux ECRA et de deux documents indiquant des positions sur l'usage de ce médicament provenant d'agences de santé publique, d'évaluation des technologies en santé (ETS), de sociétés savantes ou de panels d'experts. Mise à jour des quatre documents présentant des positions et retrait d'une série de cas. Ajout de la section Information sur les mises à jour et de l'annexe indiquant le nom des experts que l'INESSS a consultés.

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

17 avril 2020 : 1^{re} mise à jour. Une recherche systématique de la littérature scientifique a été menée avec la collaboration d'un conseiller en information scientifique. Une méthodologie similaire à une revue systématique rapide a été appliquée avec la validation de la sélection et l'extraction des caractéristiques et des résultats des études cliniques par un deuxième professionnel scientifique. Une appréciation de la preuve scientifique par paramètre d'intérêt a été réalisée, laquelle tient compte de la qualité

méthodologique, de la cohérence, de l'impact clinique et de la généralisabilité. Pour les données scientifiques, ajout de deux rapports de cas et de deux séries de cas portant sur des patients hospitalisés souffrant de la COVID-19 et qui avaient reçu du remdésivir par l'intermédiaire de dispositifs d'accès compassionnels. Ajout de quatre documents présentant des positions sur l'usage de ce médicament en provenance d'agences de santé publique, d'ETS, de sociétés savantes ou de panels d'experts. Les résultats d'un sondage auprès de 40 experts ont été ajoutés.

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

11 novembre 2020 : réponse rapide sur le remdésivir. Aucune étude trouvée à ce moment.

RÉFÉRENCES

- Abd-Elsalam, S, Ahmed OA, Mansour NO, Abdelaziz DH, Salama M, Fouad MHA , *et al.*
Remdesivir Efficacy in COVID-19 Treatment: A Randomized Controlled Trial. Am J Trop Med Hyg 2021;10:10. 34649223
- Ackley, TW, McManus D, Topal JE, Cicali B, Shah S. A Valid Warning or Clinical Lore: An Evaluation of Safety Outcomes of Remdesivir in Patients with Impaired Renal Function from a Multicenter Matched Cohort. Antimicrob Agents Chemother 2020;23:23. 33229428
- Adamo, G, Amata M, Cannizzaro N, Chessari C, Sapienza GM, Capizzi GM , *et al.* Transient asymptomatic bradycardia and Remdesivir in COVID-19 patients. Minerva Med 2022; 35332758
- Ader, F, Bouscambert-Duchamp M, Hites M, Peiffer-Smadja N, Poissy J, Belhadi D , *et al.*
Remdesivir for the treatment of hospitalised patients with COVID-19: final results from the DisCoVeRy randomised, controlled, open-label trial. medRxiv 2022:2022.03.30.22273206.
- Ader, F, Bouscambert-Duchamp M, Hites M, Peiffer-Smadja N, Poissy J, Belhadi D , *et al.*
Remdesivir plus standard of care versus standard of care alone for the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19 (DisCoVeRy): a phase 3, randomised, controlled, open-label trial. The Lancet Infectious diseases 2021; 34534511
- Agence de la santé publique du Canada (ASPC). Lignes directrices pour la prévention et le contrôle des infections : trousse d'outils de l'évaluation clinique. Ottawa, ON : Agence de la santé publique du Canada; 2014. Disponible à : http://publications.gc.ca/collections/collection_2014/aspc-phac/HP40-119-2014-fra.pdf.
- Aiswarya, D, Arumugam V, Dineshkumar T, Gopalakrishnan N, Lamech TM, Nithya G , *et al.*
Use of Remdesivir in Patients With COVID-19 on Hemodialysis: A Study of Safety and Tolerance. Kidney International Reports 2021; 2011014531
- Al Bishawi, A, Abdel Hadi H, Elmekaty E, Al Samawi M, Nair A, Abou Kamar M , *et al.*
Remdesivir for COVID-19 pneumonia in patients with severe chronic kidney disease: A Case series and review of the literature. Clinical Case Reports 2022;10(2) (no pagination) 2015139407
- Aleem, A, Mahadevaiah G, Shariff N, Kothadia JP. Hepatic manifestations of COVID-19 and effect of remdesivir on liver function in patients with COVID-19 illness. Baylor Univ Med Cent Proc 2021;34(4):473-7. 34219928

- Ali, K, Azher T, Baqi M, Binnie A, Borgia S, Carrier FM , *et al.* Remdesivir for the treatment of patients in hospital with COVID-19 in Canada: a randomized controlled trial. CMAJ 2022; 35045989
- Alsowaida, YS, Shehadeh F, Kalligeros M, Mylonakis E. Incidence and potential risk factors for remdesivir-associated bradycardia in hospitalized patients with COVID-19: A retrospective cohort study. Front Pharmacol 2023;14:1106044. 36817161
- Amstutz, A, Speich B, Mentré F, Rueegg CS, Belhadi D, Assoumou L , *et al.* Effects of remdesivir in patients hospitalised with COVID-19: a systematic review and individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials. The Lancet Respiratory Medicine 2023;
- Antinori, S, Cossu MV, Ridolfo AL, Rech R, Bonazzetti C, Pagani G , *et al.* Compassionate remdesivir treatment of severe Covid-19 pneumonia in intensive care unit (ICU) and Non-ICU patients: Clinical outcome and differences in post-treatment hospitalisation status. Pharmacol Res 2020;158:104899. 32407959
- Arch, BN, Kovacs D, Scott JT, Jones AP, Harrison EM, Rosala-Hallas A , *et al.* Evaluation of the effectiveness of remdesivir in treating severe COVID-19 using data from the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol UK: a prospective, national cohort study. medRxiv 2021:2021.06.18.21259072.
- Auvigne, V, Vaux S, Le Strat Y, Schaeffer J, Fournier L, Tamandjou C , *et al.* Severe hospital events following symptomatic infection with Sars-CoV-2 Omicron and Delta variants in France, December 2021 - January 2022: a retrospective, population-based, matched cohort study. medRxiv 2022;04 2017166035
- Bager, P, Wohlfahrt J, Bhatt S, Stegger M, Legarth R, Moller CH , *et al.* Risk of hospitalisation associated with infection with SARS-CoV-2 omicron variant versus delta variant in Denmark: an observational cohort study. The Lancet Infectious diseases 2022; 35468331
- Barratt-Due, A, Olsen IC, Nezvalova-Henriksen K, Kåsine T, Lund-Johansen F, Hoel H , *et al.* Evaluation of the Effects of Remdesivir and Hydroxychloroquine on Viral Clearance in COVID-19 : A Randomized Trial. Ann Intern Med 2021; 34251903
- Beigel, JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC , *et al.* Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. N Engl J Med 2020; 32445440
- Bhaskaran, K, Bacon S, Evans SJ, Bates CJ, Rentsch CT, MacKenna B , *et al.* Factors associated with deaths due to COVID-19 versus other causes: population-based cohort analysis of UK primary care data and linked national death registrations within the OpenSAFELY platform. Lancet Reg Health Eur 2021;6:100109. 33997835

- Biancalana, E, Chiriaco M, Sciarrone P, Mengozzi A, Mechelli S, Taddei S, Solini A. Remdesivir, Renal Function and Short-Term Clinical Outcomes in Elderly COVID-19 Pneumonia Patients: A Single-Centre Study. *Clin Interv Aging* 2021;16:1037-46. 34113086
- Biscarini, S, Villa S, Genovese C, Tomasello M, Tonizzo A, Fava M , *et al.* Safety Profile and Outcomes of Early COVID-19 Treatments in Immunocompromised Patients: A Single-Centre Cohort Study. *Biomedicines* 2022;10(8) 36009549
- Bistrovic, P, Manola S, Lucijanac M. Bradycardia during remdesivir treatment might be associated with improved survival in patients with COVID-19: a retrospective cohort study on 473 patients from a tertiary centre. *Postgrad Med J* 2021; 34876485
- Bobrovitz, N, Ware H, Ma X, Li Z, Hosseini R, Cao C , *et al.* Protective effectiveness of previous SARS-CoV-2 infection and hybrid immunity against the omicron variant and severe disease: a systematic review and meta-regression. *Lancet Infect Dis* 2023; 36681084
- 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.
- Brown, AJ, Won JJ, Graham RL, Dinno KH, 3rd, Sims AC, Feng JY , *et al.* Broad spectrum antiviral remdesivir inhibits human endemic and zoonotic deltacoronaviruses with a highly divergent RNA dependent RNA polymerase. *Antiviral Res* 2019;169:104541. 31233808
- Brunetti, ND, Polisenio M, Bottalico IF, Centola A, Montemurro L, Sica S , *et al.* Safety and heart rate changes in Covid-19 patients treated with Remdesivir. *Int J Infect Dis* 2021; 34551344
- Budi, DS, Pratama NR, Wafa IA, Putra M, Wardhana MP, Wungu CDK. Remdesivir for pregnancy: A systematic review of antiviral therapy for COVID-19. *Heliyon* 2022;8(1):e08835. 35128114
- Burwick, RM, Yawetz S, Stephenson KE, Collier AY, Sen P, Blackburn BG , *et al.* Compassionate Use of Remdesivir in Pregnant Women With Severe Coronavirus Disease 2019. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2021;73(11):e3996-e4004. 33031500
- Butt, B, Hussain T, Jarrar M, Khalid K, Albaker W, Ambreen A, Waheed Y. Efficacy and Safety of Remdesivir in COVID-19 Positive Dialysis Patients. *Antibiotics* 2022;11(2) (no pagination) 2015563682
- Buxeda, A, Arias-Cabrales C, Pérez-Sáez MJ, Cacho J, Pelegrin SC, Melilli E , *et al.* Use and safety of remdesivir in kidney transplant recipients with COVID-19. *Kidney Int Rep* 2021; 34250317

- Cacho, J, Nicolás D, Bodro M, Cuadrado-Payán E, Torres-Jaramillo V, Gonzalez-Rojas Á , *et al.* USE OF REMDESIVIR IN KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS WITH SARS-COV-2 OMICRON INFECTION. *Kidney Int* 2022; 35964801
- Cao, Y, Yisimayi A, Jian F, Song W, Xiao T, Wang L , *et al.* BA.2.12.1, BA.4 and BA.5 escape antibodies elicited by Omicron infection. *Nature* 2022; 35714668
- Carazo. Protection against Omicron BA.2 reinfection conferred by primary Omicron or pre-Omicron infection with and without mRNA vaccination. *medRxiv* 2022a;
- Carazo. Protection against Omicron re-infection conferred by prior heterologous SARS-CoV-2 infection, with and without mRNA vaccination. *medRxiv* 2022b;
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). COVID-19 vaccine effectiveness updates. CDC; 2023. Disponible à : <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2023-06-21-23/02-COVID-Havers-Galang-Link-Gelles-508.pdf> (consulté le 6 novembre 2023).
- Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE). Interim Clinical Guidance For Adults With Suspected Or Confirmed Covid-19 In Belgium. Belgique : KCE; 2023. Disponible à : [https://kce.fgov.be/sites/default/files/2023-03/COVID-19 InterimGuidelines Treatment ENG.pdf](https://kce.fgov.be/sites/default/files/2023-03/COVID-19%20InterimGuidelines%20Treatment%20ENG.pdf) (consulté le 29 novembre 2023).
- Channappanavar, R et Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol* 2017;39(5):529-39. 28466096
- Cheng, M, Fowler R, Murthy S, Pinto R, Sheehan NL, Tseng A. Remdesivir in Patients With Severe Kidney Dysfunction: A Secondary Analysis of the CATCO Randomized Trial. *JAMA Network Open* 2022;5(8):e2229236-e.
- 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. 32251767
- Colaneri, M, Amarasinghe N, Rezzonico L, Pieri TC, Segalini E, Sambo M , *et al.* Early remdesivir to prevent severe COVID-19 in recipients of solid organ transplant: a real-life study from Northern Italy. *International Journal of Infectious Diseases* 2022a;121:157-60. 2018404560
- Colaneri, M, Amarasinghe N, Rezzonico L, Pieri TC, Segalini E, Sambo M , *et al.* Early Remdesivir to prevent severe COVID-19 in solid organ transplant recipients: a real-life study from Northern Italy. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases* 2022b; 35533831

- Conde-Agudelo, A et Romero R. SARS-CoV-2 infection during pregnancy and risk of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2022;226(1):68-89 e3. 34302772
- Consortium, WST. Remdesivir and three other drugs for hospitalised patients with COVID-19: final results of the WHO Solidarity randomised trial and updated meta-analyses. *The Lancet* 2022;
- Davoudi-Monfared, E, Ahmadi A, Karimpour-Razkenari E, Shahrami B, Najmeddin F, Mojtahedzadeh M. Remdesivir Administration in COVID-19 Patients With Renal Impairment: A Systematic Review. *Am J Ther* 2022; 35984955
- De Vito, A, Colpani A, Saderi L, Puci M, Zauli B, Fiore V , *et al.* Impact of Early SARS-CoV-2 Antiviral Therapy on Disease Progression. *Viruses* 2022;15(1) 36680111
- Devgun, JM, Zhang R, Brent J, Wax P, Burkhardt K, Meyn A , *et al.* Identification of Bradycardia Following Remdesivir Administration Through the US Food and Drug Administration American College of Medical Toxicology COVID-19 Toxic Pharmacovigilance Project. *JAMA Netw Open* 2023;6(2):e2255815. 36787141
- Drugbank. Remdesivir. 2019. Disponible à : <https://www.drugbank.ca/drugs/DB14761> (consulté le 15 avril 2020).
- Dubert, M, Visseaux B, Isernia V, Bouadma L, Deconinck L, Patrier J , *et al.* Case report study of the first five COVID-19 patients treated with remdesivir in France. *Int J Infect Dis* 2020;98:290-3. 32619764
- Dunay, MA, McClain SL, Holloway RL, Norris SLW, Bendixsen Randall T, Mohr CE , *et al.* Pre-Hospital Administration of Remdesivir during a SARS-CoV-2 Outbreak in a Skilled Nursing Facility. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2021; 34410348
- Eid, J, Abdelwahab M, Colburn N, Day S, Cackovic M, Rood KM, Costantine MM. Early Administration of Remdesivir and Intensive Care Unit Admission in Hospitalized Pregnant Individuals With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Obstet Gynecol* 2022; 35134032
- Elec, F, Magnusson J, Elec A, Muntean A, Antal O, Moisoiu T , *et al.* COVID-19 AND KIDNEY TRANSPLANTATION: THE IMPACT OF REMDESIVIR ON RENAL FUNCTION AND OUTCOME- A RETROSPECTIVE COHORT STUDY. *Int J Infect Dis* 2022; 35301103
- Elshaboury, RH, Monk MM, Bebell LM, Bidell MR, Adamsick ML, Gandhi RG , *et al.* Remdesivir use and outcomes during the FDA COVID-19 emergency use authorization period. *Therapeutic Advances in Infectious Disease* 2021;8(no pagination) 2013784594

- European Medicines Agency. First COVID-19 treatment recommended for EU authorisation. Amsterdam, Pays-Bas : European Union agencies network; 2020. Disponible à : <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-covid-19-treatment-recommended-eu-authorisation> (consulté le 18 décembre 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. 32251731
- Fehr, AR et Perlman S. Coronaviruses: An Overview of Their Replication and Pathogenesis. *Methods Mol Biol* 2015;1282:1-23.
- Furukawa, TA, Guyatt GH, Griffith LE. Can we individualize the 'number needed to treat'? An empirical study of summary effect measures in meta-analyses. *Int J Epidemiol* 2002;31(1):72-6. 11914297
- Garcia-Vidal, C, Meira F, Cózar-Llistó A, Dueñas G, Puerta-Alcalde P, Garcia-Pouton N , *et al.* Real-life use of remdesivir in hospitalized patients with COVID-19. *Rev Esp Quimioter* 2021; 33675220
- Gáspár, Z, Szabó BG, Ábrahám A, Várnai Z, Kiss-Dala N, Szilávik J , *et al.* Outcomes of high-risk adult outpatients treated with early remdesivir therapy during the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) omicron era: experiences from the national centre of Hungary. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2023;1-6. 36892627
- Gérard, A, Laurain A, Fresse A, Parassol N, Muzzone M, Rocher F , *et al.* Remdesivir and acute renal failure: a potential safety signal from disproportionality analysis of the WHO safety database. *Clin Pharmacol Ther* 2020; 33340409
- Gilead. VEKLURY. Gouvernement du Canada; 2023. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00073414.PDF (consulté le 21 novembre 2023).
- Gilead Sciences, I. Fact sheet for health care providers emergency use authorization (EUA) of remdesivir (GS-5734™). Gilead Sciences; 2020a. Disponible à : <https://www.fda.gov/media/137566/> (consulté le 08 juillet).
- Gilead Sciences, I. VEKLURY^{MD} (remdésivir)-Monographie de produit-Avis de conformité avec conditions. 2020b.
- Goldman, DL, Aldrich ML, Hagmann SHF, Bamford A, Camacho-Gonzalez A, Lapadula G , *et al.* Compassionate Use of Remdesivir in Children With Severe COVID-19. *Pediatrics* 2021; 33883243
- Goldman, JD, Lye DCB, Hui DS, Marks KM, Bruno R, Montejano R , *et al.* Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 32459919

- 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; 32284326
- Gottlieb, RL, Vaca CE, Paredes R, Mera J, Webb BJ, Perez G , *et al.* Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. *N Engl J Med* 2021; 34937145
- Goyal, P, Reshetnyak E, Khan S, Musse M, Navi BB, Kim J , *et al.* Clinical Characteristics and Outcomes of Adults With a History of Heart Failure Hospitalized for COVID-19. *Circ Heart Fail* 2021;14(9):e008354. 34517720
- Grein, J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A , *et al.* Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020;382(24):2327-36. 32275812
- Gressens, SB, Esnault V, De Castro N, Sellier P, Sene D, Chantelot L , *et al.* Remdesivir in combination with dexamethasone for patients hospitalized with COVID-19: A retrospective multicenter study. *PLoS One* 2022;17(2):e0262564. 35176057
- Grundeis, F, Ansems K, Dahms K, Thieme V, Metzendorf MI, Skoetz N , *et al.* Remdesivir for the treatment of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev* 2023;1(1):Cd014962. 36695483
- Gulati, G et Kelly BD. Does remdesivir have any neuropsychiatric adverse effects? *Irish Journal of Psychological Medicine* 2020:1-2.
- Gupte, V, Hegde R, Sawant S, Kalathingall K, Jadhav S, Malabade R, Gogtay J. Safety and clinical outcomes of remdesivir in hospitalised COVID-19 patients: a retrospective analysis of active surveillance database. *BMC Infect Dis* 2022;22(1):1. 34983406
- Gurol-Urganci, I, Jardine JE, Carroll F, Draycott T, Dunn G, Fremeaux A , *et al.* Maternal and perinatal outcomes of pregnant women with SARS-CoV-2 infection at the time of birth in England: national cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2021;225(5):522 e1- e11. 34023315
- Gutierrez, R, Mendez-Figueroa H, Biebighauser JG, Bhalwal A, Pineles BL, Chauhan SP. Remdesivir use in pregnancy during the SARS-CoV-2 pandemic. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2022:1-7. 35168447
- Hajimoradi, M, Sharif Kashani B, Dastan F, Aghdasi S, Abedini A, Naghashzadeh F , *et al.* Remdesivir associated sinus bradycardia in patients with COVID-19: A prospective longitudinal study. *Front Pharmacol* 2022;13:1107198. 36733376

- HAS. Réponses rapides dans le cadre de la COVID-19 : Suivi des patients ayant une insuffisance cardiaque chronique. 2020. Disponible à : https://has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-04/reponses_rapides_covid19_insuffisance_cardiaque.pdf (consulté le 9 mars 2022).
- Haute autorité de santé (HAS). Veklury - Avis sur les médicaments. HAS; 2020. Disponible à : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3201793/fr/veklury (consulté le 29 novembre 2023).
- Herz-Roiphe, R, Kim AY, Kaimal AJ, Goldfarb IT. Utilizing Labour and Delivery for remdesivir infusion for high-risk pregnant and postpartum patients with mild-to-moderate disease during a COVID-19 surge. J Hosp Infect 2022; 35944789
- Heyer, A, Günther T, Robitaille A, Lütgehetmann M, Addo MM, Jarczak D , *et al.* Remdesivir-induced emergence of SARS-CoV2 variants in patients with prolonged infection. Cell Rep Med 2022:100735. 36075217
- Hidalgo-Tenorio, C, Garcia-Vallecillos C, Sequera-Arquelladas S, TEAM C-VdIN. Real-world outcomes of COVID-19 treatment with remdesivir in a Spanish hospital. Medicine (Baltimore) 2021;100(37):e27228. 34664862
- Hippisley-Cox, J, Khunti K, Sheikh A, Nguyen-Van-Tam JS, Coupland CAC. Risk prediction of covid-19 related death or hospital admission in adults testing positive for SARS-CoV-2 infection during the omicron wave in England (QCOVID4): cohort study. BMJ 2023;381:e072976. 37343968
- Hogan, JI, Duerr R, Dimartino D, Marier C, Hochman SE, Mehta S , *et al.* Remdesivir resistance in transplant recipients with persistent COVID-19. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2022; 36156117
- 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. 32004427
- Hosseini, H, Sadeghi A, Tabarsi P, Etemadimanesh A, Darazam IA, Aghdami N , *et al.* Another step toward final call on Remdesivir efficacy as a treatment for hospitalized COVID-19 patients: a multicenter open-label trial. medRxiv 2021:2021.08.13.21261992.
- Humeniuk, R, Mathias A, Cao H, Osinusi A, Shen G, Chng E , *et al.* Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Remdesivir, An Antiviral for Treatment of COVID-19, in Healthy Subjects. Clin Transl Sci 2020; 32589775
- Infectious Diseases Society of America (IDSA). Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 Infection. IDSA; 2023. Disponible à : <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/> (consulté le 29 novembre 2023).

Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Impact des comorbidités sur les risques de décès et d'hospitalisation chez les cas confirmés de la COVID-19 durant les premiers mois de la pandémie au Québec. INSPQ; 2020. Disponible à : <https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/3082-impact-comorbidites-risque-deces-covid19.pdf> (consulté le 21 décembre 2023).

Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Administration de doses de rappel du vaccin contre la COVID-19 : recommandations pour l'automne 2023. INSPQ; 2023a. Disponible à : <https://www.inspq.qc.ca/publications/3367> (consulté le 6 novembre 2023).

Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Pandémie de COVID-19 : réflexions sur la période automne 2022 - hiver 2023. INSPQ; 2023b. Disponible à : <https://www.inspq.qc.ca/> (consulté le 10 mars 2023).

Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). Données sur les variants du SRAS-CoV-2 au Québec. INSPQ; 2023c. Disponible à : <https://www.inspq.qc.ca/covid-19/donnees/variants> (consulté le 6 novembre 2023).

Izcovich, A, Siemieniuk RAC, Bartoszko JJ, Ge L, Zeraatkar D, Kum E , *et al.* Adverse effects of remdesivir, hydroxychloroquine, and lopinavir/ritonavir when used for COVID-19: systematic review and meta-analysis of randomized trials. medRxiv 2020:2020.11.16.20232876.

Jain, S, Bala M, Sachdeva HC, Talwar V, Ganapathy U. A retrospective evaluation of combination therapy of methylprednisolone and remdesivir for severe covid-19 patients. Journal of Clinical and Diagnostic Research 2021;15(7):1-4. 2013764927

Jung, SY, Kim MS, Li H, Lee KH, Koyanagi A, Solmi M , *et al.* Cardiovascular events and safety outcomes associated with remdesivir using a World Health Organization international pharmacovigilance database. Clin Transl Sci 2021; 34719115

Kalil, AC, Mehta AK, Patterson TF, Erdmann N, Gomez CA, Jain MK , *et al.* Efficacy of interferon beta-1a plus remdesivir compared with remdesivir alone in hospitalised adults with COVID-19: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Respir Med 2021; 34672949

Kalligeros, M, Tashima KT, Mylona EK, Rybak N, Flanigan TP, Farmakiotis D , *et al.* Remdesivir Use Compared With Supportive Care in Hospitalized Patients With Severe COVID-19: A Single-Center Experience. Open forum infect 2020;7(10):ofaa319. 33117850

Kanai, O, Fujita K, Nanba K, Esaka N, Hata H, Seta K , *et al.* Safety of Remdesivir for Patients 80 Years of Age or Older with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Drugs & Aging 2021;

- Kim, MS, Jung SY, Lee SW, Li H, Koyanagi A, Kronbichler A , *et al.* Hepatobiliary Adverse Drug Reactions Associated With Remdesivir: The WHO International Pharmacovigilance Study. Clin Gastroenterol Hepatol 2021;19(9):1970-2.e3. 33940227
- Koirala, J, Gyanwali P, Gerzoff RB, Bhattarai S, Nepal B, Manandhar R , *et al.* Experience of Treating COVID-19 With Remdesivir and Convalescent Plasma in a Resource-Limited Setting: A Prospective, Observational Study. Open forum infect 2021;8(8)
- Kompaniyets, L, Goodman AB, Belay B, Freedman DS, Sucosky MS, Lange SJ , *et al.* Body Mass Index and Risk for COVID-19-Related Hospitalization, Intensive Care Unit Admission, Invasive Mechanical Ventilation, and Death - United States, March-December 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2021a;70(10):355-61. 33705371
- Kompaniyets, L, Pennington AF, Goodman AB, Rosenblum HG, Belay B, Ko JY , *et al.* Underlying Medical Conditions and Severe Illness Among 540,667 Adults Hospitalized With COVID-19, March 2020-March 2021. Prev Chronic Dis 2021b;18:E66. 34197283
- Konwar, M, Maurya M, Bose D. A Meta-Analysis of Safety of Different Regimens of Remdesivir in COVID-19 Patients. Curr Drug Saf 2021; 34323191
- Kuno, T, Miyamoto Y, Iwagami M, Ishimaru M, Takahashi M, Egorova NN. The association of remdesivir and in-hospital outcomes for COVID-19 patients treated with steroids. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2021;
- Lai, CC, Wang YH, Chen KH, Chen CH, Wang CY. The Clinical Efficacy and Safety of Anti-Viral Agents for Non-Hospitalized Patients with COVID-19: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Viruses 2022;14(8) 36016328
- Leegwater, E, Strik A, Wilms EB, Bosma LBE, Burger DM, Ottens TH, van Nieuwkoop C. Drug-induced liver injury in a COVID-19 patient: potential interaction of remdesivir with P-glycoprotein inhibitors. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2020; 32594120
- Lescure, FX, Bouadma L, Nguyen D, Parisey M, Wicky PH, Behillil S , *et al.* Clinical and virological data of the first cases of COVID-19 in Europe: a case series. The Lancet Infectious diseases 2020;20(6):697-706. 32224310
- 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. 32094589
- 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. 14647384

- Lim, JH, Park SD, Jeon Y, Chung YK, Kwon JW, Jeon YH , *et al.* Clinical Effectiveness and Safety of Remdesivir in Hemodialysis Patients with COVID-19. *Kidney Int Rep* 2022; 36105653
- 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.
- Madan, S, Patel A, Sharan K, Ghosh S, Venugopal V, Shah N , *et al.* Remdesivir for the treatment of COVID-19 disease: A retrospective comparative study of patients treated with and without Remdesivir. *medRxiv* 2021:2021.07.15.21260600.
- Mahajan, L, Singh AP, Gifty. Clinical outcomes of using remdesivir in patients with moderate to severe COVID-19: A prospective randomised study. *Indian J* 2021;65(Suppl 1):S41-S6. 33814589
- Mandadi, S, Pulluru H, Annie F. Comparative outcomes of combined corticosteroid and remdesivir therapy with corticosteroid monotherapy in ventilated COVID-19 patients. *PLoS One* 2022;17(2):e0264301. 35196344
- Marc, F, Moldovan C, Hoza A, Restea P, Sachelarie L, Romila LE , *et al.* Evaluation of Hepatic Biochemical Parameters during Antiviral Treatment in COVID-19 Patients. *Biology (Basel)* 2021;11(1):23. 35053011
- Marrone, A, Nevola R, Sellitto A, Cozzolino D, Romano C, Cuomo G , *et al.* Remdesivir plus dexamethasone versus dexamethasone alone for the treatment of COVID-19 patients requiring supplemental O2 therapy: a prospective controlled non-randomized study. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2022; 35084022
- Mazzitelli, M, Trunfio M, Sasset L, Scaglione V, Ferrari A, Mengato D , *et al.* Risk of hospitalization and sequelae in patients with COVID-19 treated with 3-day early remdesivir vs. controls in the vaccine and Omicron era: a real-life cohort study. *J Med Virol* 2023; 36905216
- Mehta, RM, Bansal S, Bysani S, Kalpakam H. A shorter symptom-onset to remdesivir treatment (SORT) interval is associated with a lower mortality in moderate-to-severe COVID-19: a real-world analysis. *Int J Infect Dis* 2021; 33647517
- Meshram, HS, Kute VB, Patel H, Banerjee S, Navadiya V, Desai S , *et al.* Feasibility and safety of Remdesivir in SARS-CoV2 infected renal transplant recipients: A retrospective cohort from a developing nation. *Transpl Infect Dis* 2021:e13629. 33915006

- Montastruc, F, Thuriot S, Durrieu G. Hepatic Disorders With the Use of Remdesivir for Coronavirus 2019. Clin Gastroenterol Hepatol 2020; 32721580
- Mozaffari, E, Chandak A, Zhang Z, Liang S, Thrun M, Gottlieb RL , *et al.* Remdesivir treatment in hospitalized patients with COVID-19: a comparative analysis of in-hospital all-cause mortality in a large multi-center observational cohort. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2021; 34596223
- Murgadella-Sancho, A, Gracia-Garcia B, Loureiro-Amigo J, Coloma-Conde A, Losa-Lopez L, Puebla-Villaescusa A. Experience in the use of remdesivir in patients with SARS-CoV-2 pneumonia. Farm 2021;45(5):253-7. 34806585
- National COVID-19 Clinical evidence taskforce. Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19. National Health and Medical Research Council (NHMRC); 2023. Disponible à : <https://app.magicapp.org/#/guideline/L4Q5An/section/L0OPKj> (consulté le 29 novembre 2023).
- National Institutes of Health (NIH). Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. États-Unis : NIH; 2023. Disponible à : <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/> (consulté le 29 novembre 2023).
- Nyberg, T, Ferguson NM, Nash SG, Webster HH, Flaxman S, Andrews N , *et al.* Comparative analysis of the risks of hospitalisation and death associated with SARS-CoV-2 omicron (B.1.1.529) and delta (B.1.617.2) variants in England: a cohort study. Lancet 2022; 35305296
- Ontario Health. COVID-19 treatment. 2022. Disponible à : <https://www.ontariohealth.ca/sites/ontariohealth/files/2022-05/Information%20for%20health%20care%20providers%20-%20Evusheld.pdf> (consulté le 13 septembre 2022).
- Ontario Health. COVID-19 testing and treatment. 2023. Disponible à : <https://www.ontario.ca/page/covid-19-testing-and-treatment#section-5> (consulté le 29 novembre 2023).
- Organisation mondiale de la santé (OMS). Therapeutics and COVID-19: living guideline. OMS; 2023. Disponible à : <https://app.magicapp.org/#/guideline/nBkO1E/section/nByvRL> (consulté le 29 novembre 2023).
- Padilla, R, Arquette J, Mai Y, Singh G, Galang K, Liang E. Clinical Outcomes of COVID-19 Patients Treated with Convalescent Plasma or Remdesivir Alone and in Combination at a Community Hospital in California's Central Valley. Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences 2021;24:210-9.

- Pagan, ME, Ramseyer AM, Whitcombe DD, Doiron TE, Magann EF, Sandlin AT, Hughes DS. Management of Critically Ill Pregnant Patients with COVID-19 Infection in a Rural State. *Am J Perinatol* 2021; 34775583
- Panagopoulos, P, Petrakis V, Trypsianis G, Papazoglou D. Early 3-day course of remdesivir in vaccinated outpatients with SARS-CoV-2 infection. A success story. *J Chemother* 2022;1-4. 35838194
- Paranjape, N, Husain M, Priestley J, Koonjah Y, Watts C, Havlik J. Early Use of Remdesivir in Patients Hospitalized With COVID-19 Improves Clinical Outcomes: A Retrospective Observational Study. *Infect Dis Clin Pract (Baltim Md)* 2021;29(5):e282-e6. 34539162
- Piccicacco, N, Zeitler K, Ing A, Montero J, Faughn J, Silbert S, Kim K. Real-world effectiveness of early remdesivir and sotrovimab in the highest-risk COVID-19 outpatients during the Omicron surge. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2022:dkac256.
- Pitre, T, Van Alstine R, Chick G, Leung G, Mikhail D, Cusano E , *et al.* Antiviral drug treatment for nonsevere COVID-19: a systematic review and network meta-analysis. *Cmaj* 2022;194(28):E969-e80. 35878897
- 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.
- Poliseno, M, Gallo C, Cibelli DC, Minafra GA, Bottalico IF, Bruno SR , *et al.* Efficacy and safety of remdesivir over two waves of the sars-cov-2 pandemic. *Antibiotics* 2021;10(12) (no pagination) 2014906572
- Pruijssers, AJ, George AS, Schäfer A, Leist SR, Gralinski LE, Dinno 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.
- Rafaniello, C, Ferrajolo C, Sullo MG, Gaio M, Zinzi A, Scavone C , *et al.* Cardiac Events Potentially Associated to Remdesivir: An Analysis from the European Spontaneous Adverse Event Reporting System. *Pharmaceuticals (Basel)* 2021;14(7) 34202350
- Rajme-López, S, Martinez-Guerra BA, Zalapa-Soto J, Román-Montes CM, Tamez-Torres KM, González-Lara MF , *et al.* Early Outpatient Treatment With Remdesivir in Patients at High Risk for Severe COVID-19: A Prospective Cohort Study. *Open Forum Infect Dis* 2022;9(10):ofac502. 36285176
- Rivera-Alsina, ME, Antony SJ, Vega O, Garcia J, Mendez M. Dexamethasone and Remdesivir for the Mitigation of COVID-19 Symptoms in Pregnant Patients. *Journal of Reproductive Medicine* 2021;66(6):321-6. 2015401255

- Robert Koch Institut. Antivirale Therapie in der Frühphase einer SARS-CoV-2-Infektion. 2023. Disponible à : https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/COVRIIN_Dok/Antivirale_Therapie_Fruehphase.pdf?__blob=publicationFile (consulté le 29 novembre 2023).
- Rocca, E, Gauffin O, Savage R, Vidlin SH, Grundmark B. Remdesivir in the COVID-19 Pandemic: An Analysis of Spontaneous Reports in VigiBase During 2020. *Drug Saf* 2021;1-12. 34374967
- Romani, L et al. Use of Remdesivir in children with COVID-19: report of an Italian multicenter study. *Research Square* 2023;
- Santé Canada. Portail des vaccins et traitements pour la COVID-19. Santé Canada; 2023. Disponible à : <https://vaccin-covid.canada.ca/> (consulté le 6 novembre 2023).
- Seethapathy, R, Wang Q, Zhao S, Strohbehn IA, Long JD, Dinulos JE , *et al.* Effect of remdesivir on adverse kidney outcomes in hospitalized patients with COVID-19 and impaired kidney function. *PLoS One* 2023;18(2):e0279765. 36848366
- Seethapathy, R, Zhao S, Long JD, Strohbehn IA, Sise ME. A Propensity Score-Matched Observational Study of Remdesivir in Patients with COVID-19 and Severe Kidney Disease. *Kidney360* 2022;3(2):269-78. 35373125
- Selvaraj, V, Lal A, Finn A, Tanzer JR, Baig M, Jindal A , *et al.* Efficacy of remdesivir for hospitalized COVID-19 patients with end stage renal disease. *World j* 2022;11(1):48-57. 35433306
- Semenzato, L, Botton J, Drouin J, Cuenot F, Dray-Spira R, Weill A, Zureik M. Chronic diseases, health conditions and risk of COVID-19-related hospitalization and in-hospital mortality during the first wave of the epidemic in France: a cohort study of 66 million people. *Lancet Reg Health Eur* 2021;8:100158. 34308411
- Shah, MK, Parikh M, Prajapati D, Kute VB, Bhende P, Prajapati A , *et al.* Safety and Tolerability of Remdesivir in Patients with End-stage Renal Disease on Maintenance Hemodialysis. *Indian Journal of Critical Care Medicine* 2022a;26(5):619-25. 35719430
- Shah, S, Ackley TW, Topal JE. A renal and hepatic toxicity analysis of remdesivir formulations: Does what is on the inside really count? *Antimicrob Agents Chemother* 2021:Aac0104521. 34310212
- Shah, ZA, Shakoor A, Bhatti HUR. Remdesivir for Treating Non-Hospitalized Patients with COVID-19. *Pakistan Journal of Medical and Health Sciences* 2022b;16(2):156-7. 2017476571

- Shahrbafe, MA, Tabary M, Khareshi I. Cardiovascular considerations of Remdesivir and Favipiravir in the treatment of COVID-19. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* 2021; 34387172
- Shakir, A, Bhasin N, Swami R, Mehta K, Sinha S, Ali SS, Bansode J. Renal and Hepatic Outcomes after Remdesivir Therapy in Coronavirus Disease-2019-Positive Patients with Renal Dysfunction at Baseline or after Starting Therapy. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2021;32(4):1034-42. 35229803
- Sharma, DJ, Deb A, Sarma P, Mallick B, Bhattacharjee P. Comparative Safety and Efficacy of Remdesivir Versus Remdesivir Plus Convalescent Plasma Therapy (CPT) and the Effect of Timing of Initiation of Remdesivir in COVID-19 Patients: An Observational Study From North East India. *Cureus* 2021;13(11):e19976. 34984135
- 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) 28659436
- 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. 31924756
- Sheikh, A, Kerr S, Woolhouse M, McMenamin J, Robertson C, Collaborators EI. Severity of omicron variant of concern and effectiveness of vaccine boosters against symptomatic disease in Scotland (EAVE II): a national cohort study with nested test-negative design. *The Lancet Infectious diseases* 2022; 35468332
- Silva, NAO, Zara A, Figueras A, Melo DO. Potential kidney damage associated with the use of remdesivir for COVID-19: analysis of a pharmacovigilance database. *Cad Saude Publica* 2021;37(10):e00077721. 34787281
- Simioli, F, Nicoletta C, Valentino MR, Martino M, Annunziata A, Carannante N , *et al.* Remdesivir in Severe COVID-19 and Non-Invasive Ventilation: A Real-Life Experience. *Healthcare (Basel)* 2021;9(9):27. 34574882
- Singh, A et Kamath A. Assessment of adverse events associated with remdesivir use for coronavirus disease 2019 using real-world data. *Expert Opin Drug Saf* 2021; 34328807
- Skarbinski, J, Wood MS, Chervo TC, Schapiro JM, Elkin EP, Valice E , *et al.* Risk of severe clinical outcomes among persons with SARS-CoV-2 infection with differing levels of vaccination during widespread Omicron (B.1.1.529) and Delta (B.1.617.2) variant circulation in Northern California: A retrospective cohort study. *Lancet Reg Health Am* 2022:100297. 35756977

Société suisse des maladies infectieuses. Recommandations de la Société suisse des maladies infectieuses (SSI) et du Clinical Care Group (CCG) de la Swiss National COVID-19 Science Task Force concernant le recours au traitement précoce de la COVID-19. 2023. 12 octobre 2023.

Solera, JT, Árbol BG, Bahinskaya I, Marks N, Humar A, Kumar D. Short-course Early Outpatient Remdesivir Prevents Severe Disease due to COVID-19 in Organ Transplant Recipients During the Omicron BA.2 Wave. American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons 2022; 36148607

Spinner, CD, Gottlieb RL, Criner GJ, Arribas Lopez JR, Cattelan AM, Soriano Viladomiu A , *et al.* Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. JAMA 2020;324(11):1048-57. 32821939

Stanford Iniversity. CORONAVIRUS ANTIVIRAL & RESISTANCE DATABASE. Standord University; 2023. Disponible à : <https://covdb.stanford.edu/susceptibility-data/table-mab-susc/> (consulté le 6 novembre 2023).

Sunny, S, Samaroo-Campbell J, Abdallah M, Luka A, Quale J. Is remdesivir safe in patients with renal impairment? Experience at a large tertiary urban medical center. Infection 2022;1-6. 35616879

Tao, J, Aristotelidis R, Zanolwick-Marr A, Chambers LC, McDonald J, Mylonakis EE, Chan PA. Evaluation of the Treatment Efficacy and Safety of Remdesivir for COVID-19: a Meta-analysis. SN Compr Clin Med 2021;1-12. 34396045

Team, C-I. Clinical and virologic characteristics of the first 12 patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the United States. Nat Med 2020;23:23. 32327757

The British Columbia Centre for Disease Control (BCCDC). Antimicrobial and Immunomodulatory Therapy in Adult Patients with COVID-19 BCCDC; 2023. Disponible à : <http://www.bccdc.ca/health-professionals/clinical-resources/covid-19-care/treatments> (consulté le 29 novembre 2023).

The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). COVID-19 rapid guideline: managing COVID-19. NICE; 2023. Disponible à : <https://app.magicapp.org/#/guideline/L4Qb5n/section/E5BJJj> (consulté le 29 novembre 2023).

Thiruchelvam, K, Kow CS, Hadi M, Hasan SS. The use of remdesivir for the management of patients with moderate-to-severe COVID-19: A systematic review. Expert Rev Anti Infect Ther 2021; 34192469

- Touafchia, A, Bagheri H, Carrié D, Durrieu G, Sommet A, Montastruc F. Serious bradycardia and remdesivir for coronavirus 2019 (COVID-19): a new safety concerns. Clin Microbiol Infect 2021; 33647441
- Tsuzuki, S, Hayakawa K, Matsunaga N, Terada M, Suzuki S, Ohtsu H , *et al.* Efficacy of remdesivir in Japanese patients hospitalised with COVID-19: A large observational study using the COVID-19 Registry Japan. medRxiv 2021:2021.03.09.21253183.
- Tsuzuki, S, Hayakawa K, Uemura Y, Shinozaki T, Matsunaga N, Terada M , *et al.* Efficacy of remdesivir in hospitalized nonsevere COVID-19 patients in Japan: A large observational study using the COVID-19 Registry Japan. Int J Infect Dis 2022; 35192953
- U.S. Food and Drug Administration (FDA). Fact Sheet For Health Care Providers Emergency Use Authorization (Eua) Of Remdesivir (Gs-5734™). États-Unis : FDA; 2020. Disponible à : <https://www.fda.gov/media/137566/download>.
- U.S. Food and Drug Administration (FDA). Updated COVID-19 Vaccines for Use in the United States Beginning in Fall 2023. FDA; 2023. Disponible à : <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/updated-covid-19-vaccines-use-united-states-beginning-fall-2023> (consulté le 6 novembre 2023).
- UK Department of Health & Social Care. Treatment protocol for healthcare professionals_EAMS 11972/0002 Remdesivir. UK : Gov.uk; 2020a. Disponible à : <https://www.gov.uk/government/publications/early-access-to-medicines-scheme-eams-scientific-opinion-remdesivir-in-the-treatment-of-patients-hospitalised-with-suspected-or-laboratory-confirmed/treatment-protocol-for-healthcare-professionals> (consulté le 09 juillet).
- UK Department of Health & Social Care. Interim Clinical Commissioning Policy: Remdesivir for patients hospitalised with COVID-19 (adults and children 12 years and older). 2020b. Disponible à : <file:///C:/Users/labe5550/Downloads/UK%20Interim%20Clinical%20Commissioning%20Policy%20Remdesivir%20for%20Patients%20Hospitalised%20with%20COVID%2019%20-%20Adults%20and%20Children%20Aged%2012%20Years%20and%20Over-.pdf> (consulté le 18 décembre 2020).
- Umemura, T, Mutoh Y, Mizuno T, Hagihara M, Kato H, Yamada T , *et al.* Safety Evaluation of Remdesivir for COVID-19 Patients with eGFR < 30 mL/min without Renal Replacement Therapy in a Japanese Single-Center Study. Healthcare (Basel) 2022;10(11) 36421623
- University of Michigan. Inpatient Guidance For Treatment Of Covid-19 In Adults And Children. Michigan : Michigan Medecine 2020. Disponible à : http://www.med.umich.edu/asp/pdf/adult_guidelines/COVID-19-treatment.pdf (consulté le 30 mars 2020).

- Usman, M, Ali SO, Ashraf MI, Haque A, Javed MS, Roomi MALI, Mehmood Y. Hepatic and Renal Safety of Remdesivir in COVID-19 patients Observational prospective study. Pakistan Journal of Medical and Health Sciences 2021;15(12):3230-1. 2016352150
- van Laar, SA, de Boer MGJ, Gombert-Handoko KB, Guchelaar HJ, Zwaveling J. Liver and kidney function in patients with Covid-19 treated with remdesivir. Br J Clin Pharmacol 2021; 33763917
- Villamarín, M, Márquez-Algaba E, Esperalba J, Perelló M, Los Arcos I, Campany D , *et al.* Preliminary Clinical Experience of Molnupiravir to Prevent Progression of COVID-19 in Kidney Transplant Recipients. Transplantation 2022; 35915545
- Vora, SB, Englund JA, Trehan I, Waghmare A, Kong A, Adler A, Zerr DM. Monoclonal antibody and antiviral therapy for treatment of mild-to-moderate COVID-19 in pediatric patients. medRxiv 2022:2022.03.16.22272511.
- Waddankeri, S, Hesarur SS, Hiremath SS, A S, Ar S, Raikod BP , *et al.* Clinical Efficacy and Safety of Remdesivir among Hospitalised Adult Patients with RT PCR Confirmed COVID 19 Requiring ICU Care in Kalyana Karnataka. J Assoc Physicians India 2021;69(8):11-2. 34472806
- 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. 32020029
- Wang, S, Huynh C, Islam S, Malone B, Masani N, Joseph D. Assessment of Safety of Remdesivir in Covid -19 Patients with Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) < 30 ml/min per 1.73 m². J Intensive Care Med 2021;8850666211070521. 34967255
- Wang, Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y , *et al.* Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet 2020b;395(10236):1569-78. 32423584
- 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 Solidarity trial consortium, Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, Preziosi MP, Sathiyamoorthy V , *et al.* Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. New England Journal of Medicine 2020;02:02. 33264556
- Wijayanti, KR, D et Andriani H. The Efficacy and Safety of Various Antiviral Therapy for the Treatment of Pregnant COVID-19 Patients A Comprehensive Systematic Review. Teikyo Medical Journal 2021;44(6):2569-78. 2016467758

- Wu, B, Luo M, Wu F, He Z, Li Y, Xu T. Acute Kidney Injury Associated With Remdesivir: A Comprehensive Pharmacovigilance Analysis of COVID-19 Reports in FAERS. *Front Pharmacol* 2022;13:692828. 35401177
- 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; 32105632
- 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.
- Zaki, KE, Huang C-W, Zhou H, Chung J, Selevan DC, Rutkowski MP, Sim JJ. Comparison of safety and outcomes related to remdesivir treatment among dialysis patients hospitalized with COVID-19. *Clinical Kidney Journal* 2022:sfac185.
- Zhang, S, Cooper-Knock J, Weimer AK, Shi M, Kozhaya L, Unutmaz D , *et al.* Multiomic analysis reveals cell-type-specific molecular determinants of COVID-19 severity. *Cell Syst* 2022; 35690068
- 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; 32170560

ANNEXE A

Stratégie initiale de repérage de l'information scientifique

Bases de données bibliographiques

PubMed (NLM) Début de la veille : mars 2020 Limites : anglais, français Dernière mise à jour : 28 mars 2023	
#1	COVID-19[mh] OR SARS-CoV-2[mh] OR SARS-CoV-2 variants[Supplementary Concept] OR Coronavirus Infections[majr]
#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])) OR coronavirus*[ti] OR corona virus*[ti] OR covid[ti]
#3	#1 OR #2
#4	Analgesics[majr] OR Anti-Bacterial Agents[majr] OR Antirheumatic Agents[majr] OR Antibodies, Monoclonal[majr] OR Anticoagulants[majr] OR Anti-Infective Agents[majr] OR Anti-Inflammatory Agents[majr] OR Antimalarials[majr] OR Antiparasitic Agents[majr] OR Drug Therapy[sh] OR Immunoglobulins[majr]
#5	analgesic*[tiab] OR antibacterial*[tiab] OR anti-bacterial*[tiab] OR antibiotic*[tiab] OR antibod*[tiab] OR anti-bod*[tiab] OR anticlott*[tiab] OR anti-clott*[tiab] OR anticoagul*[tiab] OR anti-coagul*[tiab] OR antiinfect*[tiab] OR anti-infect*[tiab] OR antiinflammator*[tiab] OR anti-inflammator*[tiab] OR antimalarial*[tiab] OR anti-malarial*[tiab] OR antimicrobial*[tiab] OR anti-microbial*[tiab] OR antiparasitic*[tiab] OR anti-parasitic*[tiab] OR antiplatelet[tiab] OR anti-retroviral*[tiab] OR antiretroviral[tiab] OR antirheumatic[tiab] OR anti-rheumatic[tiab] OR antithromb*[tiab] OR anti-thromb*[tiab] OR anti-viral*[tiab] OR antiviral*[tiab] OR arv[tiab] OR biopharma*[tiab] OR biotherap*[tiab] OR corticosteroid*[tiab] OR dosage*[tiab] OR dose*[tiab] OR dosing[tiab] OR drug[tiab] OR drugs[tiab] OR fibrinolytic*[tiab] OR gamma globulin*[tiab] OR glucocorticoid*[tiab] OR ig[tiab] OR igg[tiab] OR immune globulin*[tiab] OR immunoglobulin*[tiab] OR immunomodulator*[tiab] OR immunosuppress*[tiab] OR immunotherap*[tiab] OR inhibit*[tiab] OR ivig[tiab] OR ivigg[tiab] OR medication*[tiab] OR molecu*[tiab] OR nonsteroid*[tiab] OR non-steroid*[tiab] OR nsaid*[tiab] OR overdos*[tiab] OR pharmaceutic*[tiab] OR pharmacolog*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR plasma[tiab] OR plasmas[tiab] OR scig[tiab] OR scigg[tiab] OR sera[tiab] OR serum*[tiab] OR steroid*[tiab] OR therap*[tiab] OR thrombolytic*[tiab] OR treatment*[tiab] OR vte[tiab]
#6	ace[tiab] OR ace2[tiab] OR acetaminophen[tiab] OR actemra[tiab] OR actilyse[tiab] OR activase[tiab] OR alteplase[tiab] OR amantadin*[tiab] OR ampligen[tiab] OR anakinra[tiab] OR angiotensin*[tiab] OR apap[tiab] OR aprepitant[tiab] OR aralen[tiab] OR arbidol[tiab] OR arbs[tiab] OR asc-09[tiab] OR asc09[tiab] OR ascorb*[tiab] OR atlizumab[tiab] OR at-527[tiab] OR auxora[tiab] OR avastin*[tiab] OR avigan[tiab] OR azd7442[tiab] OR azithromycin*[tiab] OR azvudin*[tiab] OR baloxavir[tiab] OR bamlanivimab[tiab] OR baricitinib[tiab] OR bebtelovimab[tiab] OR bevacizumab[tiab] OR brilacidin*[tiab] OR brodalumab[tiab] OR bromhexin*[tiab] OR budesonide[tiab] OR camostat[tiab] OR camrelizumab[tiab] OR canakinumab[tiab] OR carrimycin*[tiab] OR casirivimab[tiab] OR chloroquin*[tiab] OR ciclesonide[tiab] OR cligavimab[tiab] OR cobicistat[tiab] OR colchicin*[tiab] OR corticoid*[tiab] OR

	corticosteroid*[tiab] OR cosentyx[tiab] OR daclastavir[tiab] OR darunavir[tiab] OR decaject[tiab] OR decameth[tiab] OR decaspray[tiab] OR dehydroascorb*[tiab] OR dexamethasone[tiab] OR dexasone[tiab] OR dexmedetomidine[tiab] OR dexpak[tiab] OR dextenza[tiab] OR dextromethorphan[tiab] OR doxycycline[tiab] OR eculizumab[tiab] OR emapalumab[tiab] OR emtricitabin*[tiab] OR enbrel[tiab] OR enoxaparin*[tiab] OR eqvalan[tiab] OR etanercept[tiab] OR famotidine[tiab] OR favilavir[tiab] OR favipiravir[tiab] OR febuxostat[tiab] OR fenretinide[tiab] OR fingolimod[tiab] OR flumadin*[tiab] OR fluvoxamine[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 hexadecadrol[tiab] OR hexadrol[tiab] OR humax[tiab] OR hydrochloride[tiab] OR hydrocortisone[tiab] OR hydroxychloroquine[tiab] OR ibavyr[tiab] OR ibuprofen[tiab] OR icatibant[tiab] OR ifenprodil[tiab] OR ifx-1[tiab] OR ilaris[tiab] OR ilumetri[tiab] OR ilumya[tiab] OR imdevimab[tiab] OR infliximab[tiab] OR interferon*[tiab] OR interleukin[tiab] OR itolizumab[tiab] OR itraconazole[tiab] OR ivermectin[tiab] OR ivomec[tiab] OR ixekizumab[tiab] OR jakafi[tiab] OR jakavi[tiab] OR kaletra[tiab] OR kevezara[tiab] OR kineret[tiab] OR lau-7b[tiab] OR leflunomide[tiab] OR lenzilumab[tiab] OR leronlimab[tiab] OR lincomycin[tiab] OR lipoic acid[tiab] OR liquaemin[tiab] OR lopinavir[tiab] OR lycov555[tiab] OR lysatec[tiab] OR marboxil[tiab] OR mavrilimumab[tiab] OR maxidex[tiab] OR mectizan[tiab] OR meplazumab[tiab] OR mesilate[tiab] OR mesylate[tiab] OR methylprednisolone[tiab] OR methylfluorprednisolone[tiab] OR methylprednisolone[tiab] OR MK4482[tiab] OR MK-4482[tiab] OR MK7110[tiab] OR MK-7110[tiab] OR MK933[tiab] OR MK-933[tiab] OR millicorten[tiab] OR molnupiravir[tiab] OR nafamostat[tiab] OR namilumab[tiab] OR nezulcitinib[tiab] OR nitazoxanide[tiab] OR nitric oxide[tiab] OR nitrogen monoxide[tiab] OR nitrogen oxide[tiab] OR norvir[tiab] OR novaferon[tiab] OR oradexon[tiab] OR oseltamivir[tiab] OR otilimab[tiab] OR paxlovid[tiab] OR peginterferon[tiab] OR PF-07321332[tiab] OR pirfenidone[tiab] OR plaquenil[tiab] OR plasminogen[tiab] OR prezista[tiab] OR profibrinolysin[tiab] OR pulm-001[tiab] OR quercetin*[tiab] OR (recovery*[tiab] AND trial*[tiab]) OR regdanvimab[tiab] OR regeneron*[tiab] OR regen-cov*[tiab] OR regn-cov2[tiab] OR remdesivir[tiab] OR remicade[tiab] OR ribavirin*[tiab] OR rimantadin*[tiab] OR rintatolimod[tiab] OR risankizumab[tiab] OR ritonavir[tiab] OR rtpa[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 stromectol[tiab] OR sulodexide[tiab] OR symmetrel[tiab] OR taltz[tiab] OR tamiflu[tiab] OR targocid[tiab] OR teicoplanin*[tiab] OR telmisartan[tiab] OR tenofovir[tiab] OR thalidomide[tiab] OR thalomid[tiab] OR thymosin*[tiab] OR ticocin*[tiab] OR tildrakizumab[tiab] OR tisokinase[tiab] OR tixagevimab[tiab] OR tocilizumab[tiab] OR tissue activator D-44[tiab] OR tpa[tiab] OR t-PA[tiab] OR t-PA-PAI-1[tiab] OR tofacitinib[tiab] OR tremfya[tiab] OR triazavirin[tiab] OR tribavirin*[tiab] OR truvada[tiab] OR ttpa[tiab] OR tybost[tiab] OR umifenovir[tiab] OR upadacitinib[tiab] OR ustekinumab[tiab] OR vir-7831[tiab] OR vitamin C[tiab] OR vitamin D[tiab] OR xofluza[tiab]
#7	Coronavirus Infections/Drug Therapy[mh]
#8	#7 OR (#3 AND (#4 OR #5 OR #6))
#9	(Animals[mh:noexp] NOT (Humans[mh:noexp] AND Animals[mh:noexp])) OR Case Reports[pt] OR Comment[pt] OR Editorial[pt] OR Letter[pt] OR case report*[ti] OR comment*[ti] OR reply[ti] OR replies[ti] OR editorial*[ti] OR letter*[ti] OR in vitro[ti] OR survey*[ti]
#10	#8 NOT #9

MEDLINE (Ovid) Début de la veille : mars 2020 Limites : anglais, français Dernière mise à jour : 28 mars 2023	
1	COVID-19/ OR SARS-CoV-2/ OR SARS-CoV-2 variants/ OR *Coronavirus Infections/
2	((((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 OR (coronavirus* OR corona virus* OR covid).ti
3	1 OR 2
4	*Analgesics/ OR *Anti-Bacterial Agents/ OR *Antirheumatic Agents/ OR *Antibodies, Monoclonal/ OR *Anticoagulants/ OR *Anti-Infective Agents/ OR *Anti-Inflammatory Agents/ OR *Antimalarials/ OR *Antiparasitic Agents/ OR Drug Therapy.sh OR *Immunoglobulins/
5	(analgesic* OR antibacterial* OR anti-bacterial* OR antibiotic* OR antibod* OR anti-bod* OR anticlott* OR anti-clott* OR anticoagul* OR anti-coagul* OR antiinfecti* OR anti-infecti* OR antiinflammator* OR anti-inflammator* OR antimalarial* OR anti-malarial* OR antimicrobial* OR anti-microbial* OR antiparasitic* OR anti-parasitic* OR antiplatelet OR anti-retroviral* OR antiretroviral OR antirheumatic OR anti-rheumatic OR antithromb* OR anti-thromb* OR anti-viral* OR antiviral* OR arv OR biopharma* OR biotherap* OR corticosteroid* OR dosage* OR dose* OR dosing OR drug OR drugs OR fibrinolytic* OR gamma globulin* OR glucocorticoid* OR ig OR igg OR immune globulin* OR immunoglobulin* OR immunomodulator* OR immunosuppress* OR immunotherap* OR inhibit* OR ivig OR ivigg OR medication* OR molecu* OR nonsteroid* OR non-steroid* OR nsaid* OR overdos* OR pharmaceutic* OR pharmacolog* OR pharmacotherap* OR plasma OR plasmas OR scig OR scigg OR sera OR serum* OR steroid* OR therap* OR thrombolytic* OR treatment* OR vte).ti,ab
6	(ace OR ace2 OR acetaminophen OR actemra OR actilyse OR activase OR alteplase OR amantadin* OR ampligen OR anakinra OR angiotensin* OR apap OR aprepitant OR aralen OR arbidol OR arbs OR asc-09 OR asc09 OR ascorb* OR atlizumab OR at-527 OR auxora OR avastin* OR avigan OR azd7442 OR azithromycin* OR azvudin* OR baloxavir OR bamlanivimab OR baricitinib OR bebtelovimab OR bevacizumab OR brilacidin* OR brodalumab OR bromhexin* OR budesonide OR camostat OR camrelizumab OR canakinumab OR carrimycin* OR casirivimab OR chloroquin* OR ciclesonide OR cligavimab OR cobicistat OR colchicin* OR corticoid* OR corticosteroid* OR cosentyx OR daclastavir OR darunavir OR decaject OR decameth OR decaspray OR dehydroascorb* OR dexamethasone OR dexasone OR dexmedetomidine OR dextromethorphan OR dexpak OR dextenza OR doxycycline OR eculizumab OR emapalumab OR emtricitabin* OR enbrel OR enoxaparin* OR eqvalan OR etanercept OR famotidine OR favilavir OR favipiravir OR febuxostat OR fenretinide OR fingolimod OR flumadin* OR fluvoxamine OR foy-305 OR foy305 OR gamifant OR gilenya OR gimsilumab OR gocovri OR guselkumab OR heparin* OR hexadecadrol OR hexadrol OR humax OR hydrochloride OR hydrocortisone OR hydroxychloroquine OR ibavir OR ibuprofen OR icatibant OR ifenprodil OR ifx-1 OR ilaris OR ilumetri OR ilumya OR imdevimab OR infliximab OR interferon* OR interleukin OR itolizumab OR itraconazole OR ivermectin OR ivomec OR ixekizumab OR jakafi OR jakavi OR kaletra OR kezzara OR kineret OR lau-7b OR leflunomide OR lenzilumab OR leronlimab OR lincomycin OR lipoic acid OR liquaemin OR lopinavir OR ly-cov555 OR lysatec OR marboxil OR mavrilimumab OR maxidex OR mectizan OR meplazumab OR mesilate OR mesylate OR methylfluorprednisolone OR methylfluorprednisolone OR methylprednisolone OR MK4482 OR MK-4482 OR MK7110 OR MK-7110 OR MK933 OR MK-933 OR millicorten OR molnupiravir OR nafamostat OR namlumab OR nezulcitinib OR nitazoxanide OR nitric oxide OR nitrogen monoxide OR nitrogen oxide OR norvir OR novaferon OR oradexon OR oseltamivir OR otilimab OR paxlovid OR peginterferon OR PF-07321332 OR pirfenidone OR plaquenil OR plasminogen OR prezista OR profibrinolysin OR pulm-001 OR quercetin* OR

	(recovery* AND trial*) OR regdanvimab OR regeneron* OR regen-cov* OR regn-cov2 OR remdesivir OR remicade OR ribavirin* OR rimantadin* OR rintatolimod OR risankizumab OR ritonavir OR rtpa OR ruxolitinib OR sarilumab OR secukinumab OR sildenafil OR sofosbuvir OR soliris OR solvaldi OR stelara OR stromectol OR sulodexide OR symmetrel OR taltz OR tamiflu OR targocid OR teicoplanin* OR telmisartan OR tenofovir OR thalidomide OR thalomid OR thymosin* OR ticocin* OR tildrakizumab OR tisokinase OR tixagevimab OR tocilizumab OR tissue activator D-44 OR tpa OR t-PA OR t-PA-PAI-1 OR tofacitinib OR tremfya OR triazavirin OR tribavirin* OR truvada OR ttpa OR tybost OR umifenovir OR upadacitinib OR ustekinumab OR vir-7831 OR vitamin C OR vitamin D OR xofluza).mp
7	Coronavirus Infections/dt
8	7 OR (3 AND (4 OR 5 OR 6))
9	(Animals/ NOT (Humans/ AND Animals/)) OR Case Reports/ OR Comment/ OR Editorial/ OR Letter/ OR (case report* OR comment* OR reply OR replies OR editorial* OR letter* OR in vitro OR survey*).ti
10	8 NOT 9

Embase (Ovid)**Début de la veille : mars 2020****Limites : anglais, français****Dernière mise à jour : 28 mars 2023**

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 OR (coronavirus* OR corona virus* OR covid).ti
2	(analgesic* OR antibacterial* OR anti-bacterial* OR antibiotic* OR antibod* OR anti-bod* OR anticlott* OR anti-clott* OR anticoagul* OR anti-coagul* OR antiinfecti* OR anti-infecti* OR antiinflammator* OR anti-inflammator* OR antimalarial* OR anti-malarial* OR antimicrobial* OR anti-microbial* OR antiparasitic* OR anti-parasitic* OR antiplatelet OR anti-retroviral* OR antiretroviral OR antirheumatic OR anti-rheumatic OR antithromb* OR anti-thromb* OR anti-viral* OR antiviral* OR arv OR biopharma* OR biotherap* OR corticosteroid* OR dosage* OR dose* OR dosing OR drug OR drugs OR fibrinolytic* OR gamma globulin* OR glucocorticoid* OR ig OR igg OR immune globulin* OR immunoglobulin* OR immunomodulator* OR immunosuppress* OR immunotherap* OR inhibit* OR ivig OR ivigg OR medication* OR molecu* OR nonsteroid* OR non-steroid* OR nsaid* OR overdos* OR pharmaceutic* OR pharmacolog* OR pharmacotherap* OR plasma OR plasmas OR scig OR scigg OR sera OR serum* OR steroid* OR therap* OR thrombolytic* OR treatment* OR vte).ti,ab
3	(ace OR ace2 OR acetaminophen OR actemra OR actilyse OR activase OR alteplase OR amantadin* OR ampligen OR anakinra OR angiotensin* OR apap OR apreptant OR aralen OR arbidol OR arbs OR asc-09 OR asc09 OR ascorb* OR atlizumab OR at-527 OR auxora OR avastin* OR avigan OR azd7442 OR azithromycin* OR azvudin* OR baloxavir OR bamlanivimab OR baricitinib OR bebtelovimab OR bevacizumab OR brilacidin* OR brodalumab OR bromhexin* OR budesonide OR camostat OR camrelizumab OR canakinumab OR carrimycin* OR casirivimab OR chloroquin* OR ciclesonide OR cligavimab OR cobicistat OR colchicin* OR corticoid* OR corticosteroid* OR cosentyx OR daclastavir OR darunavir OR decaject OR decameth OR decaspray OR dehydroascorb* OR dexamethasone OR dexasone OR dexmedetomidine OR dextromethorphan OR dexpak OR dextenza OR doxycycline OR eculizumab OR emapalumab OR emtricitabin* OR enbrel OR enoxaparin* OR eqvalan OR etanercept OR famotidine OR favilavir OR favipiravir OR febuxostat OR fenretinide OR fingolimod OR flumadin* OR fluvoxamine OR foy-305 OR foy305 OR gamifant OR gilenya OR gimsilumab OR gocovri OR guselkumab OR heparin* OR hexadecadrol OR hexadrol OR humax OR hydrochloride OR hydrocortisone OR

	hydroxychloroquine OR ibavir OR ibuprofen OR icanitab OR ifenprodil OR ifx-1 OR ilaris OR ilumetri OR ilumya OR imdevimab OR infliximab OR interferon* OR interleukin OR itolizumab OR itraconazole OR ivermectin OR ivomec OR ixekizumab OR jakafi OR jakavi OR kaletra OR keczara OR kineret OR lau-7b OR leflunomide OR lenzilumab OR leronlimab OR lincomycin OR lipoic acid OR liquaemin OR lopinavir OR ly-cov555 OR lysatec OR marboxil OR mavrilimumab OR maxidex OR mectizan OR meplazumab OR mesilate OR mesylate OR methylfluorprednisolone OR methylfluorprednisolone OR methylprednisolone OR MK4482 OR MK-4482 OR MK7110 OR MK-7110 OR MK933 OR MK-933 OR millicorten OR molnupiravir OR nafamostat OR namlumab OR nezulcitinib OR nitazoxanide OR nitric oxide OR nitrogen monoxide OR nitrogen oxide OR norvir OR novaferon OR oradexon OR oseltamivir OR otilimab OR paxlovid OR peginterferon OR PF-07321332 OR pirfenidone OR plaquenil OR plasminogen OR prezista OR profibrinolysin OR pulm-001 OR quercetin* OR (recovery* AND trial*) OR regdanvimab OR regeneron* OR regen-cov* OR regn-cov2 OR remdesivir OR remicade OR ribavirin* OR rimantadin* OR rintatolimod OR risankizumab OR ritonavir OR rtpa OR ruxolitinib OR sarilumab OR secukinumab OR sildenafil OR sofosbuvir OR soliris OR solvaldi OR stelara OR stromectol OR sulodexide OR symmetrel OR taltz OR tamiflu OR targocid OR teicoplanin* OR telmisartan OR tenofovir OR thalidomide OR thalomid OR thymosin* OR ticocin* OR tildrakizumab OR tisokinase OR tixagevimab OR tocilizumab OR tissue activator D-44 OR tpa OR t-PA OR t-PA-PAI-1 OR tofacitinib OR tremfya OR triazavirin OR tribavirin* OR truvada OR ttpa OR tybost OR umifenovir OR upadacitinib OR ustekinumab OR vir-7831 OR vitamin C OR vitamin D OR xofluz).mp
4	1 AND (2 OR 3)
5	(Nonhuman/ NOT (Human/ AND Nonhuman/)) OR Case Report/ OR Editorial/ OR Letter/ OR (case report* OR comment* OR reply OR replies OR editorial* OR letter* OR in vitro OR survey*).ti
6	4 NOT 5
7	Conference Abstract.pt
8	6 NOT 7

EBM Reviews (Ovid) : Cochrane Database of Systematic Reviews**Début de la veille : mars 2020****Limites : anglais, français****Dernière mise à jour : 28 mars 2023**

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 OR (coronavirus* OR corona virus* OR covid).ti,ab
2	(analgesic* OR antibacterial* OR anti-bacterial* OR antibiotic* OR antibod* OR anti-bod* OR anticlott* OR anti-clott* OR anticoagul* OR anti-coagul* OR antiinfecti* OR anti-infecti* OR antiinflammator* OR anti-inflammator* OR antimalarial* OR anti-malarial* OR antimicrobial* OR anti-microbial* OR antiparasitic* OR anti-parasitic* OR antiplatelet OR anti-retroviral* OR antiretroviral OR antirheumatic OR anti-rheumatic OR antithromb* OR anti-thromb* OR anti-viral* OR antiviral* OR arv OR biopharma* OR biotherap* OR corticosteroid* OR dosage* OR dose* OR dosing OR drug OR drugs OR fibrinolytic* OR gamma globulin* OR glucocorticoid* OR ig OR igg OR immune globulin* OR immunoglobulin* OR immunomodulator* OR immunosuppress* OR immunotherap* OR inhibit* OR ivig OR ivigg OR medication* OR molecu* OR nonsteroid* OR non-steroid* OR nsaid* OR overdos* OR pharmaceutic* OR pharmacolog* OR pharmacotherap* OR plasma OR plasmas OR scig OR scigg OR sera OR serum* OR steroid* OR therap* OR thrombolytic* OR treatment* OR vte).ti,ab

3	(ace OR ace2 OR acetaminophen OR actemra OR actilyse OR activase OR alteplase OR amantadin* OR ampligen OR anakinra OR angiotensin* OR apap OR aprepitant OR aralen OR arbidol OR arbs OR asc-09 OR asc09 OR ascorb* OR atlizumab OR at-527 OR auxora OR avastin* OR avigan OR azd7442 OR azithromycin* OR azvudin* OR baloxavir OR bamlanivimab OR baricitinib OR bebtelovimab OR bevacizumab OR brilacidin* OR brodalumab OR bromhexin* OR budesonide OR camostat OR camrelizumab OR canakinumab OR carrimycin* OR casirivimab OR chloroquin* OR ciclesonide OR cligavimab OR cobicistat OR colchicin* OR corticoid* OR corticosteroid* OR cosentyx OR daclastavir OR darunavir OR decaject OR decameth OR decaspray OR dehydroascorb* OR dexamethasone OR dexasone OR dexmedetomidine OR dextromethorphan OR dexpak OR dextenza OR doxycycline OR eculizumab OR emapalumab OR emtricitabin* OR enbrel OR enoxaparin* OR eqvalan OR etanercept OR famotidine OR favilavir OR favipiravir OR febuxostat OR fenretinide OR fingolimod OR flumadin* OR fluvoxamine OR foy-305 OR foy305 OR gamifant OR gilenya OR gimsilumab OR gocovri OR guselkumab OR heparin* OR hexadecadrol OR hexadrol OR humax OR hydrochloride OR hydrocortisone OR hydroxychloroquine OR ibavir OR ibuprofen OR icatibant OR ifenprodil OR ifx-1 OR ilaris OR ilumetri OR ilumya OR imdevimab OR infliximab OR interferon* OR interleukin OR itolizumab OR itraconazole OR ivermectin OR ivomec OR ixekizumab OR jakafi OR jakavi OR kaletra OR keczara OR kineret OR lau-7b OR leflunomide OR lenzilumab OR leronlimab OR lincomycin OR lipoic acid OR liquaemin OR lopinavir OR ly-cov555 OR lysatec OR marboxil OR mavrilumab OR maxidex OR mectizan OR meplazumab OR mesilate OR mesylate OR methylfluorprednisolone OR methylfluorprednisolone OR methylprednisolone OR MK4482 OR MK-4482 OR MK7110 OR MK-7110 OR MK933 OR MK-933 OR millicorten OR molnupiravir OR nafamostat OR namilumab OR nezulcitinib OR nitazoxanide OR nitric oxide OR nitrogen monoxide OR nitrogen oxide OR norvir OR novaferon OR oradexon OR oseltamivir OR otilimab OR paxlovid OR peginterferon OR PF-07321332 OR pirfenidone OR plaquenil OR plasminogen OR prezista OR profibrinolysin OR pulm-001 OR quercetin* OR (recovery* AND trial*) OR regdanvimab OR regeneron* OR regen-cov* OR regn-cov2 OR remdesivir OR remicade OR ribavirin* OR rimantadin* OR rintatolimod OR risankizumab OR ritonavir OR rtpa OR ruxolitinib OR sarilumab OR secukinumab OR sildenafil OR sofosbuvir OR soliris OR solvaldi OR stelara OR stromectol OR sulodexide OR symmetrel OR taltz OR tamiflu OR targocid OR teicoplanin* OR telmisartan OR tenofovir OR thalidomide OR thalomid OR thymosin* OR ticocin* OR tildrakizumab OR tisokinase OR tixagevimab OR tocilizumab OR tissue activator D-44 OR tpa OR t-PA OR t-PA-PAI-1 OR tofacitinib OR tremfya OR triazavirin OR tribavirin* OR truvada OR ttpa OR tybost OR umifenovir OR upadacitinib OR ustekinumab OR vir-7831 OR vitamin C OR vitamin D OR xofluza).mp
4	1 AND (2 OR 3)

Stratégie de repérage de l'information scientifique pour la mise à jour

Bases de données bibliographiques

PubMed (NLM) Date du repérage : 6 octobre 2023 Limites : 1^{er} avril 2023- ; anglais, français	
#1	COVID-19[mh] OR SARS-CoV-2[mh] OR SARS-CoV-2 variants[Supplementary Concept] OR Coronavirus Infections[majr:noexp]
#2	"2019 ncov"[tiab] OR 2019ncov[tiab] OR "2019-ncov"[tiab] OR "china corona vir*"[tiab] OR "china coronavir*"[tiab] OR ((coronavir*[tiab] OR "corona vir*"[tiab] OR cov[tiab] OR ncov[tiab] OR pneumon*[tiab] OR viral*[tiab] OR virus*[tiab]) AND wuhan[tiab]) OR ((coronavir*[tiab] OR "corona vir*"[tiab]) AND "2019"[tiab]) OR ((coronavir*[tiab] OR "corona vir*"[tiab] OR cov[tiab] OR covid[tiab] OR ncov[tiab]) AND ("19"[tiab] OR "2"[tiab] OR "2010"[tiab] OR "2019"[tiab] OR china*[tiab] OR new[tiab] OR novel[tiab] OR wuhan*[tiab])) OR "covid 19"[tiab] OR "covid19"[tiab] OR "covid-19"[tiab] OR "hcov-19"[tiab] OR "ncov 2019"[tiab] OR "ncov-2019"[tiab] OR "new corona vir*"[tiab] OR "new coronavir*"[tiab] OR "novel corona vir*"[tiab] OR "novel coronavir*"[tiab] OR "sars corona virus 2"[tiab] OR "sars coronavirus 2"[tiab] OR "sars cov 2"[tiab] OR sars2 OR "sars-2-cov"[tiab] OR sarscov2[tiab] OR "sarscov-2"[tiab] OR "sars-cov-2"[tiab] OR ((sars*[tiab] OR ("severe acute respiratory"[tiab] AND syndrome*[tiab])) AND ("2"[tiab] OR "2019"[tiab] OR coronavir*[tiab] OR "corona vir*"[tiab] OR cov[tiab] OR cov2[tiab] OR cov-2[tiab])) OR ("severe acute respiratory"[tiab] AND syndrome[tiab] AND ("coronavirus 2"[tiab] OR "corona virus 2"[tiab] OR cov2[tiab] OR "cov-2"[tiab])) OR (syndrome*[tiab] AND (cov2[tiab] OR "cov-2[tiab]")) OR coronavir*[ti] OR "corona vir*"[ti] OR covid*[ti]
#3	#1 OR #2
#4	anticlott*[all] OR "anti-clott*"[all] OR anticoagul*[all] OR "anti-coagul*"[all] OR clexane*[all] OR "cy 216"[all] OR cy216[all] OR "cy-216"[all] OR dalteparin*[all] OR "emt 966"[all] OR "emt 967"[all] OR emt966[all] OR "emt-966"[all] OR emt967[all] OR "emt-967"[all] OR enoxaparin*[all] OR "fr 860"[all] OR fr860[all] OR "fr-860"[all] OR fragmin*[all] OR fraxiparin*[all] OR innohep*[all] OR "kabi 2165"[all] OR kabi2165[all] OR "kabi-2165"[all] OR liquaemin*[all] OR "lmf cy 216"[all] OR "lmf cy216"[all] OR "lmf cy-216"[all] OR lovenox*[all] OR nadroparin*[all] OR "pk 10,169"[all] OR "pk 10169"[all] OR "pk10,169"[all] OR "pk-10,169"[all] OR pk10169[all] OR "pk-10169"[all] OR tedelparin*[all]
#5	"incb-28050"[all] OR olumiant*[all] OR baricitinib*[all] OR incb028050[all] OR "incb-028050"[all] OR ly3009104[all] OR "ly-3009104"[all]
#6	"6 methylprednisolone*"[all] OR "6-methylprednisolone*"[all] OR "apo-prednisone*"[all] OR cortan*[all] OR cortancyl*[all] OR cortef*[all] OR corticoid*[all] OR corticosteroid*[all] OR "cortico-steroid*"[all] OR cortifair*[all] OR cortisol*[all] OR cortril*[all] OR cutason*[all] OR dacortin*[all] OR decaject*[all] OR decameth*[all] OR decaspray*[all] OR decortin*[all] OR decortisyl*[all] OR dehydrocortisone*[all] OR "delta-cortisone*"[all] OR deltasone*[all] OR dexamethasone*[all] OR dexasone*[all] OR dexpak*[all] OR encorton*[all] OR enkortolon*[all] OR epicortisol*[all] OR hexadecadrol*[all] OR hexadrol*[all] OR hydrocortisone*[all] OR kortancyl*[all] OR "liquid pred*"[all] OR maxidex*[all] OR medrol*[all] OR methylfluorprednisolone*[all] OR methylprednisolone*[all] OR meticorten*[all] OR metipred*[all] OR millicorten*[all] OR oradexon*[all] OR orasone*[all] OR panafcort*[all] OR panasol*[all] OR predni tablinen*[all] OR prednidib*[all] OR predniment*[all] OR prednison*[all] OR pronisone*[all] OR rectodelt*[all] OR sone*[all] OR sterapred*[all] OR ultracorten*[all] OR urbason*[all] OR winpred*[all]
#7	"abt 538"[all] OR abt538[all] OR "abt-538"[all] OR nirmatrelvir*[all] OR norvir*[all] OR paxlovid*[all] OR pf07321332[all] OR "pf-07321332"[all] OR ritonavir*[all]

#8	"(13c3)-gs-5734"[all] OR "13c3 gs-5734"[all] OR "13c3-gs-5734"[all] OR "gs 5734"[all] OR "gs-465124"[all] OR "gs-5734"[all] OR "gs-829143"[all] OR remdesivir*[all] OR veklury*[all]
#9	kevezara*[all] OR regn88[all] OR "regn-88"[all] OR sar153191[all] OR "sar-153191"[all] OR sarilumab*[all]
#10	gsk4182136[all] OR "gsk-4182136"[all] OR sotrovimab*[all] OR vir7831[all] OR "vir-7831"[all] OR xevudy*[all]
#11	actemra*[all] OR atlizumab*[all] OR bat1806[all] OR "bat-1806"[all] OR (mra[all] AND "monoclonal antibody"[all]) OR msb11456[all] OR "msb-11456"[all] OR "r-1569"[all] OR "rg-1569"[all] OR "rhpm-1"[all] OR "ro-4877533"[all] OR roactemra*[all] OR tocilizumab*[all]
#12	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11
#13	#3 AND #12
#14	(Animals[mh:noexp] NOT (Humans[mh:noexp] AND Animals[mh:noexp])) OR Case Reports[pt] OR Comment[pt] OR Editorial[pt] OR Letter[pt] OR case report*[ti] OR comment*[ti] OR editorial*[ti] OR "in vitro"[ti] OR letter*[ti] OR replies[ti] OR reply[ti] OR survey*[ti]
#15	#13 NOT #14

MEDLINE® and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions 1946 to October 5, 2023 (Ovid)

Date du repérage : 6 octobre 2023

Limites : 1^{er} avril 2023- ; anglais, français

1	COVID-19/ OR SARS-CoV-2/ OR SARS-CoV-2 Variants/ OR *Coronavirus Infections/
2	(2019 ncov OR 2019ncov OR 2019-ncov OR china corona vir* OR china coronavir* OR ((coronavir* OR corona vir* OR cov OR ncov OR pneumon* OR viral* OR virus*) AND wuhan) OR ((coronavir* OR corona vir*) AND "2019") OR ((coronavir* OR corona vir* OR cov OR covid OR ncov) ADJ2 ("19" OR "2" OR "2010" OR "2019" OR china* OR new OR novel OR wuhan*)) OR covid 19 OR covid19 OR covid-19 OR hcov-19 OR ncov 2019 OR ncov-2019 OR new corona vir* OR new coronavir* OR novel corona vir* OR novel coronavir* OR sars corona virus 2 OR sars coronavirus 2 OR sars cov 2 OR sars2 OR sars-2-cov OR sarscov2 OR sarscov-2 OR sars-cov-2 OR ((sars* OR (severe acute respiratory ADJ2 syndrome)) ADJ2 ("2" OR "2019" OR coronavir* OR corona vir* OR cov OR cov2 OR cov-2)) OR (severe acute respiratory AND syndrome AND (coronavirus 2 OR corona virus 2 OR cov2 OR cov-2)) OR (syndrome* ADJ1 (cov2 OR cov-2))).ti,ab,bt,kf OR (coronavir* OR corona vir* OR covid*).ti,bt
3	1 OR 2
4	(anticlott* OR anti-clott* OR anticoagul* OR anti-coagul* OR clexane* OR cy 216 OR cy216 OR cy-216 OR dalteparin* OR emt 966 OR emt 967 OR emt966 OR emt-966 OR emt967 OR emt-967 OR enoxaparin* OR fr 860 OR fr860 OR fr-860 OR fragmin* OR fraxiparin* OR innohep* OR kabi 2165 OR kabi2165 OR kabi-2165 OR liquaemin* OR lmf cy 216 OR lmf cy216 OR lmf cy-216 OR lovenox* OR nadroparin* OR pk 10,169 OR pk 10169 OR pk10,169 OR pk-10,169 OR pk10169 OR pk-10169 OR tedelparin*).mp
5	(incb-28050 OR olumiant* OR baricitinib* OR incb028050 OR incb-028050 OR ly3009104 OR ly-3009104).mp
6	(6 methylprednisolone* OR 6-methylprednisolone* OR apo-prednisone* OR cortan* OR cortancyl* OR cortef* OR corticoid* OR corticosteroid* OR cortico-steroid* OR cortifair* OR cortisol* OR cortril* OR cutason* OR dacortin* OR decaject* OR decameth* OR decaspray* OR decortin* OR decortisyl* OR dehydrocortisone* OR delta-cortisone* OR deltasone* OR dexamethasone* OR dexasone* OR dexpak* OR encorton* OR enkortolon* OR epicortisol* OR hexadecadrol* OR hexadrol* OR hydrocortisone* OR kortancyl* OR liquid pred* OR maxidex* OR medrol* OR methylfluorprednisolone* OR methylprednisolone* OR meticorten* OR metipred* OR millicorten* OR oradexon* OR orasone* OR

	panafcort* OR panasol* OR predni tablinen* OR prednidib* OR predniment* OR prednison* OR pronisone* OR rectodelt* OR sone* OR sterapred* OR ultracorten* OR urbason* OR winpred*).mp
7	(abt 538 OR abt538 OR abt-538 OR nirmatrelvir* OR norvir* OR paxlovid* OR pf07321332 OR pf-07321332 OR ritonavir*).mp
8	("(13c3)-gs-5734" OR 13c3 gs-5734 OR 13c3-gs-5734 OR gs 5734 OR gs-465124 OR gs-5734 OR gs-829143 OR remdesivir* OR veklury*).mp
9	(keczara* OR regn88 OR regn-88 OR sar153191 OR sar-153191 OR sarilumab*).mp
10	(gsk4182136 OR gsk-4182136 OR sotrovimab* OR vir7831 OR vir-7831 OR xevudy*).mp
11	(actemra* OR atlizumab* OR bat1806 OR bat-1806 OR (mra ADJ2 monoclonal antibody) OR msb11456 OR msb-11456 OR r-1569 OR rg-1569 OR rhpm-1 OR ro-4877533 OR roactemra* OR tocilizumab*).mp
12	OR/4-11
13	3 AND 12
14	(Animals/ NOT (Humans/ AND Animals/)) OR Case Reports/ OR Comment/ OR Editorial/ OR Letter/ OR (case report* OR comment* OR editorial* OR in vitro OR letter* OR replies OR reply OR survey*).ti
15	13 NOT 14

Embase 1974 to 2023 October 05 (Ovid)**Date du repérage : 6 octobre 2023****Limites : 1^{er} avril 2023- ; anglais, français**

1	(2019 ncov OR 2019ncov OR 2019-ncov OR china corona vir* OR china coronavir* OR ((coronavir* OR corona vir* OR cov OR ncov OR pneumon* OR viral* OR virus*) AND wuhan) OR ((coronavir* OR corona vir*) AND "2019") OR ((coronavir* OR corona vir* OR cov OR covid OR ncov) ADJ2 ("19" OR "2" OR "2010" OR "2019" OR china* OR new OR novel OR wuhan*)) OR covid 19 OR covid19 OR covid-19 OR hcov-19 OR ncov 2019 OR ncov-2019 OR new corona vir* OR new coronavir* OR novel corona vir* OR novel coronavir* OR sars corona virus 2 OR sars coronavirus 2 OR sars cov 2 OR sars2 OR sars-2-cov OR sarscov2 OR sarscov-2 OR sars-cov-2 OR ((sars* OR (severe acute respiratory ADJ2 syndrome*)) ADJ2 ("2" OR "2019" OR coronavir* OR corona vir* OR cov OR cov2 OR cov-2)) OR (severe acute respiratory AND syndrome AND (coronavirus 2 OR corona virus 2 OR cov2 OR cov-2)) OR (syndrome* ADJ1 (cov2 OR cov-2))).ti,ab,bt,kf OR (coronavir* OR corona vir* OR covid*).ti,bt
2	(anticlott* OR anti-clott* OR anticoagul* OR anti-coagul* OR clexane* OR cy 216 OR cy216 OR cy-216 OR dalteparin* OR emt 966 OR emt 967 OR emt966 OR emt-966 OR emt967 OR emt-967 OR enoxaparin* OR fr 860 OR fr860 OR fr-860 OR fragmin* OR fraxiparin* OR innohep* OR kabi 2165 OR kabi2165 OR kabi-2165 OR liquaemin* OR lmf cy 216 OR lmf cy216 OR lmf cy-216 OR lovenox* OR nadroparin* OR pk 10,169 OR pk 10169 OR pk10,169 OR pk-10,169 OR pk10169 OR pk-10169 OR tedelparin*).mp
3	(incb-28050 OR olumiant* OR baricitinib* OR incb028050 OR incb-028050 OR ly3009104 OR ly-3009104).mp
4	(6 methylprednisolone* OR 6-methylprednisolone* OR apo-prednisone* OR cortan* OR cortancyl* OR cortef* OR corticoid* OR corticosteroid* OR cortico-steroid* OR cortifair* OR cortisol* OR cortril* OR cutason* OR dacortin* OR decaject* OR decameth* OR decaspray* OR decortin* OR decortisyl* OR dehydrocortisone* OR delta-cortisone* OR deltasone* OR dexamethasone* OR dexasone* OR dexpak* OR encorton* OR enkortolon* OR epicortisol* OR hexadecadrol* OR hexadrol* OR hydrocortisone* OR kortancyl* OR liquid pred* OR maxidex* OR medrol* OR methylfluorprednisolone* OR methylprednisolone* OR meticorten* OR metipred* OR millicorten* OR oradexon* OR orasone* OR panafcort* OR panasol* OR predni tablinen* OR prednidib* OR predniment* OR prednison* OR pronisone* OR rectodelt* OR sone* OR sterapred* OR ultracorten* OR urbason* OR winpred*).mp

5	(abt 538 OR abt538 OR abt-538 OR nirmatrelvir* OR norvir* OR paxlovid* OR pf07321332 OR pf-07321332 OR ritonavir*).mp
6	("(13c3)-gs-5734" OR 13c3 gs-5734 OR 13c3-gs-5734 OR gs 5734 OR gs-465124 OR gs-5734 OR gs-829143 OR remdesivir* OR veklury*).mp
7	(kevzara* OR regn88 OR regn-88 OR sar153191 OR sar-153191 OR sarilumab*).mp
8	(gsk4182136 OR gsk-4182136 OR sotrovimab* OR vir7831 OR vir-7831 OR xevudy*).mp
9	(actemra* OR atlizumab* OR bat1806 OR bat-1806 OR (mra ADJ2 monoclonal antibody) OR msb11456 OR msb-11456 OR r-1569 OR rg-1569 OR rhpm-1 OR ro-4877533 OR roactemra* OR tocilizumab*).mp
10	OR/2-9
11	1 AND 10
12	(Nonhuman/ NOT (Human/ AND Nonhuman/)) OR Case Report/ OR Editorial/ OR Letter/ OR (case report* OR comment* OR editorial* OR in vitro OR letter* OR replies OR reply OR survey*).ti
13	11 NOT 12
14	Conference Abstract.pt
15	13 NOT 14

EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews 2005 to October 5, 2023 (Ovid)**Date du repérage : 6 octobre 2023****Limites : 1^{er} avril 2023- ; anglais, français**

1	(2019 ncov OR 2019ncov OR 2019-ncov OR china corona vir* OR china coronavir* OR ((coronavir* OR corona vir* OR cov OR ncov OR pneumon* OR viral* OR virus*) AND wuhan) OR ((coronavir* OR corona vir*) AND "2019") OR ((coronavir* OR corona vir* OR cov OR covid OR ncov) ADJ2 ("19" OR "2" OR "2010" OR "2019" OR china* OR new OR novel OR wuhan*)) OR covid 19 OR covid19 OR covid-19 OR hcov-19 OR ncov 2019 OR ncov-2019 OR new corona vir* OR new coronavir* OR novel corona vir* OR novel coronavir* OR sars corona virus 2 OR sars coronavirus 2 OR sars cov 2 OR sars2 OR sars-2-cov OR sarscov2 OR sarscov-2 OR sars-cov-2 OR ((sars* OR (severe acute respiratory ADJ2 syndrome*)) ADJ2 ("2" OR "2019" OR coronavir* OR corona vir* OR cov OR cov2 OR cov-2)) OR (severe acute respiratory AND syndrome AND (coronavirus 2 OR corona virus 2 OR cov2 OR cov-2)) OR (syndrome* ADJ1 (cov2 OR cov-2))).ti,ab,kw OR (coronavir* OR corona vir* OR covid*).ti
2	(anticlott* OR anti-clott* OR anticoagul* OR anti-coagul* OR clexane* OR cy 216 OR cy216 OR cy-216 OR dalteparin* OR emt 966 OR emt 967 OR emt966 OR emt-966 OR emt967 OR emt-967 OR enoxaparin* OR fr 860 OR fr860 OR fr-860 OR fragmin* OR fraxiparin* OR innohep* OR kabi 2165 OR kabi2165 OR kabi-2165 OR liquaemin* OR lmf cy 216 OR lmf cy216 OR lmf cy-216 OR lovenox* OR nadroparin* OR pk 10,169 OR pk 10169 OR pk10,169 OR pk-10,169 OR pk10169 OR pk-10169 OR tedelparin*).mp
3	(incb-28050 OR olumiant* OR baricitinib* OR incb028050 OR incb-028050 OR ly3009104 OR ly-3009104).mp
4	(6 methylprednisolone* OR 6-methylprednisolone* OR apo-prednisone* OR cortan* OR cortancyl* OR cortef* OR corticoid* OR corticosteroid* OR cortico-steroid* OR cortifair* OR cortisol* OR cortril* OR cutason* OR dacortin* OR decaject* OR decameth* OR decaspray* OR decortin* OR decortisyl* OR dehydrocortisone* OR delta-cortisone* OR deltasone* OR dexamethasone* OR dexasone* OR dexpak* OR encorton* OR enkortolon* OR epicortisol* OR hexadecadrol* OR hexadrol* OR hydrocortisone* OR kortancyl* OR liquid pred* OR maxidex* OR medrol* OR methylfluorprednisolone* OR methylprednisolone* OR meticorten* OR metipred* OR millicorten* OR oradexon* OR orasone* OR panafcort* OR panasol* OR predni tablinen* OR prednidib* OR predniment* OR prednison* OR pronisone* OR rectodelt* OR sone* OR sterapred* OR ultracorten* OR urbason* OR winpred*).mp

5	(abt 538 OR abt538 OR abt-538 OR nirmatrelvir* OR norvir* OR paxlovid* OR pf07321332 OR pf-07321332 OR ritonavir*).mp
6	("(13c3)-gs-5734" OR 13c3 gs-5734 OR 13c3-gs-5734 OR gs 5734 OR gs-465124 OR gs-5734 OR gs-829143 OR remdesivir* OR veklury*).mp
7	(keczara* OR regn88 OR regn-88 OR sar153191 OR sar-153191 OR sarilumab*).mp
8	(gsk4182136 OR gsk-4182136 OR sotrovimab* OR vir7831 OR vir-7831 OR xevudy*).mp
9	(actemra* OR atlizumab* OR bat1806 OR bat-1806 OR (mra ADJ2 monoclonal antibody) OR msb11456 OR msb-11456 OR r-1569 OR rg-1569 OR rhpm-1 OR ro-4877533 OR roactemra* OR tocilizumab*).mp
10	OR/2-9
11	1 AND 10

ANNEXE B

Évaluation de la qualité méthodologique, caractéristiques et résultats des études primaires, et appréciation de la preuve scientifique

Tableau B-1 Évaluation des articles scientifiques avec l'outil d'évaluation critique d'une étude analytique de l'Agence de santé publique du Canada (ASPC)

Auteurs	Wang et coll. (2020)		Beigel et coll. (2020)		Goldman et coll. (2020)		Spinner et coll. (2020)		OMS (2020)		Barrat-Due et coll. (2021)		Ader et coll. (2021)	
Plan d'étude	ECRA		ECRA		ECRA		ECRA		ECRA		ECRA		ECRA	
Évaluateurs	#1	#2	#1	#2	#1	#2	#1	#2	#1	#2	#1	#2	#1	#2
2. Participants de l'étude représentatifs de la population cible	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F
3. Justesse du contrôle du biais de sélection	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	Mo	F	F	F
4. Justesse du contrôle du biais causé par une erreur de classification	F	Mo	F	Mo	Mo	Mo	Mo	F	F	F	F	F	Mo	Mo
5. Justesse du contrôle du biais d'information	F	F	F	F	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo
6. Validité et fiabilité des instruments de collecte de données	F	F	F	F	F	F	F	Mo	F	F	Mo	Mo	Mo	F
7. Justesse de la conservation et du suivi	F	F	F	Mo	Fa	Fa	Fa	Fa	F	F	Mo	F	F	F
8. Comparabilité du groupe témoin et du groupe d'intervention	Mo	Mo	F	F	Mo	Fa	F	Mo	Mo	Mo	Mo	F	F	F
9. Justesse du contrôle des grandes variables confusionnelles	F	Mo	F	F	Mo	Mo	F	F	Mo	Mo	Mo	F	F	F
10. Justesse de la conduite éthique	F	F	Fa	Fa	Fa	S.O.	Fa	S.O.	F	F	F	F	F	F
11. Justesse et interprétation des tests statistiques	Mo	F	F	F	F	F	F	F	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo	F
12. Puissance et taille de l'échantillon	Mo	Mo	F	F	F	F	F	Mo	Mo	Mo	Fa	Mo	F	F
13. Possibilité de généralisation des résultats	Fa	Fa	F	F	Mo	Mo	F	F	Mo	Mo	Mo	F	F	F

Auteurs	Wang et coll. (2020)		Beigel et coll. (2020)		Goldman et coll. (2020)		Spinner et coll. (2020)		OMS (2020)		Barrat-Due et coll. (2021)		Ader et coll. (2021)	
Plan d'étude	ECRA		ECRA		ECRA		ECRA		ECRA		ECRA		ECRA	
Évaluateurs	#1	#2	#1	#2	#1	#2	#1	#2	#1	#2	#1	#2	#1	#2
14. Faisabilité de la mise en œuvre	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo	F	Mo	F
Qualité de l'étude	M	M	F	F	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M
Évaluation de la qualité méthodologique	Moyenne		Élevée		Moyenne		Moyenne		Moyenne		Moyenne		Moyenne	

F : Forte; M : Moyenne; Mo : Modérée; Fa : Faible; S.O. : Sans objet

Auteurs	Abd-Elsalam et coll. (2021)		Mahajan et coll. (2021)		Gottlieb et coll. (2021)		CATCO (2022)		OMS (2022)	
Plan d'étude	ECRA		ECRA		ECRA		ECRA		ECRA	
Évaluateurs	#1	#2	#1	#2	#1	#2	#1	#2	#1	#2
2. Participants de l'étude représentatifs de la population cible	Mo	Mo	Mo	Mo	F	F	F	F	F	F
3. Justesse du contrôle du biais de sélection	F	F	F	F	F	Mo	F	Mo	F	F
4. Justesse du contrôle du biais causé par une erreur de classification	F	F	Mo	Mo	F	Mo	F	Mo	F	F
5. Justesse du contrôle du biais d'information	Mo	Mo	Mo	Fa	F	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo
6. Validité et fiabilité des instruments de collecte de données	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo	F	F
7. Justesse de la conservation et du suivi	F	F	Mo	Mo	F	F	F	F	F	F
8. Comparabilité du groupe témoin et du groupe d'intervention	Mo	Mo	Mo	Mo	F	Mo	Mo	Mo	F	F
9. Justesse du contrôle des grandes variables confusionnelles	Fa	Mo	Fa	Fa	F	Mo	F	Mo	Mo	Mo
10. Justesse de la conduite éthique	F	F	F	F	Mo	F	F	F	F	F
11. Justesse et interprétation des tests statistiques	Mo	F	Mo	Mo	F	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo
12. Puissance et taille de l'échantillon	Mo	F	Fa	Mo	Mo	F	F	F	F	F
13. Possibilité de généralisation des résultats	Fa	Fa	Fa	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo
14. Faisabilité de la mise en œuvre	Mo	F	Mo	Mo	Fa	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo
Qualité de l'étude	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M
Évaluation de la qualité méthodologique	Moyenne		Moyenne		Moyenne		Moyenne		Moyenne	

F : Forte; M : Moyenne; Mo : Modérée; Fa : Faible; S.O. : Sans objet

Auteurs	Colaneri et coll. 2023	Mazzitelli et coll. 2023	Picciacco et coll. 2022	Rajme-Lopez et coll. 2022	Solera et coll. 2022
Plan d'étude	Cohortes - rétrospective	Cohortes - rétrospective	Cohortes - rétrospective	Cohortes - rétrospective	Cohortes - rétrospective
Évaluateurs	#1	#1	#1	#1	#1
Participants de l'étude représentatifs de la population cible	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo
Justesse du contrôle du biais de sélection	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo
Justesse du contrôle du biais causé par une erreur de classification	F	F	Mo	F	F
Justesse du contrôle du biais d'information	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo
Validité et fiabilité des instruments de collecte de données	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo
Justesse de la conservation et du suivi	F	F	F	F	F
Comparabilité du groupe témoin et du groupe d'intervention	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo
Justesse du contrôle des grandes variables confusionnelles	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo
Justesse de la conduite éthique	F	F	F	F	F
Justesse et interprétation des tests statistiques	Mo	F	Mo	F	F
Puissance et taille de l'échantillon	Fa	F	Mo	Mo	Mo
Possibilité de généralisation des résultats	Fa	Mo	Mo	Mo	Fa
Faisabilité de la mise en œuvre	Mo	Mo	Mo	Mo	Mo
Qualité de l'étude	M	M	M	M	M
Évaluation de la qualité méthodologique	Moyenne	Moyenne	Moyenne	Moyenne	Moyenne

F : Forte; M : Moyenne; Mo : Modérée; Fa : Faible; S.O. : Sans objet

Tableau B-2 Caractéristiques des études primaires incluses sur le remdésivir concernant l'efficacité

Auteurs (Mois, année) Référence		Wang et coll. (Avril 2020) [Wang et al., 2020b]	Beigel et coll. (Octobre 2020) [Beigel et al., 2020]	Goldman et coll. (Mai 2020) [Goldman et al., 2020]	Spinner et coll. (Août 2020) [Spinner et al., 2020]	OMS (Octobre 2020) [WHO Solidarity trial consortium et al., 2020]	Barrat-Due et coll. (Juillet 2021) [Barratt-Due et al., 2021]	Ader et coll. Septembre 2021 [Ader et al., 2021]
Journal, plateforme		Lancet	The New England Journal of Medicine	The New England Journal of Medicine	Journal of the American Medical Association (JAMA)	The New England Journal of Medicine	Annals of Internal Medicine	The Lancet Infectious Diseases
Pays		Chine	États-Unis, Danemark, Royaume-Uni, Grèce, Allemagne, République de Corée, Mexique, Espagne, Japon, Singapour	États-Unis, Italie, Espagne, Allemagne, Hong Kong, Singapour, République de Corée et Taiwan	États-Unis, France, Allemagne, Hong Kong, Italie, Pays-Bas, République de Corée, Singapour, Espagne, Suisse, Taiwan et Royaume-Uni	Albanie, Argentine, Autriche, Belgique, Brésil, Canada, Colombie, Égypte, Finlande, France, Honduras, Inde, Indonésie, Iran, Irlande, Italie, Koweït, Liban, Lituanie, Luxembourg, Malaisie, Macédoine du Nord, Norvège, Pakistan, Pérou, Philippines, Arabie saoudite, Afrique du Sud, Espagne, Suisse, (30 pays)	Norvège	France, Belgique, Autriche, Portugal et Luxembourg
Période de recrutement/ révision dossiers médicaux		6 février au 12 mars 2020	6 mars au 19 avril 2020	6 au 26 mars 2020	15 mars au 18 avril 2020	22 mars au 1 ^{er} novembre 2020	7 avril au 1 ^{er} novembre 2020	22 mars 2020 au 21 janvier 2021
Devis, design Nbre d'établissements # de l'étude (NCT, CHCTR, EuDRA CT)		ECRA, double insu 10 établissements NCT04257656	ECRA, double insu 73 établissements NCT04280705	ECRA, devis ouvert 55 établissements NCT04292899	ECRA, devis ouvert 105 établissements NCT04292730 / GS-US-540-5774	ECRA, devis ouvert 405 établissements SOLIDARITY : ISRCTN83971151 DisCoVeRy : NCT04315948	ECRA, devis ouvert 23 établissements NOR-Solidarity : NCT04321616	ECRA, devis ouvert 48 établissements EudraCT2020-000936-23 NCT04315948
N	Total	237	1 062	402	596	Bras remdésivir : 5 451	99	832
	Groupe intervention	158	541	202	Groupe 10 jours : 197 Groupe 5 jours : 199	Bras remdésivir : 2 743	42	414
	Groupe comparateur	78 (initialement 79)	521	200	200	Bras témoin : 2 708	57	418
Caractéristiques population incluse	Critères d'inclusion	- ≥ 18 ans - Infection au SRAS-CoV-2 confirmée	- ≥ 18 ans - Infection au SRAS-CoV-2 confirmée	- ≥ 12 ans - ≥ 40 kg	- ≥ 12 ans - ≥ 40 kg - Infection au SRAS-CoV-2 confirmée	- ≥ 18 ans - Infection au SRAS-CoV-2 confirmé au cours des 72 h	- ≥ 18 ans	- ≥ 18 ans

Auteurs (Mois, année) Référence		Wang et coll. (Avril 2020) [Wang et al., 2020b]	Beigel et coll. (Octobre 2020) [Beigel et al., 2020]	Goldman et coll. (Mai 2020) [Goldman et al., 2020]	Spinner et coll. (Août 2020) [Spinner et al., 2020]	OMS (Octobre 2020) [WHO Solidarity trial consortium et al., 2020]	Barrat-Due et coll. (Juillet 2021) [Barratt-Due et al., 2021]	Ader et coll. Septembre 2021 [Ader et al., 2021]
		- Hospitalisé - Pneumonie confirmée - COVID-19 grave - Saturation en oxygène ≤ 94 % - PaO₂/FIO₂ ratio ≤ 300 mmHg - Apparition des symptômes depuis 12 jours ou moins	- Hospitalisé avec des symptômes de COVID-19 - Toute durée de maladie avec au moins : - o Infiltration à la radiographie OU - o Saturation en oxygène ≤ 94 % OU - o Besoin d'oxygénation OU - Ventilation mécanique (ou ECMO)	- Infection au SRAS-CoV-2 confirmée - Hospitalisé - Preuve d'infiltration à la radiographie - Saturation en oxygène ≤ 94 % OU sous oxygénation	depuis 4 jours ou moins - Hospitalisé - Pneumonie COVID-19 modérée définie par : - o Preuve d'infiltration à la radiographie - o Saturation en oxygène > 94 %	avant la répartition aléatoire - Hospitalisé avec : - Preuve de râles / crépitements à l'examen et SpO₂ ≤ 94 % ou - Insuffisance respiratoire aiguë nécessitant une ventilation mécanique et / ou un supplément d'oxygène - N'ayant pas reçu auparavant un des médicaments à l'étude - Sans transfert anticipé au cours des 72 prochaines heures.	- Infection au SRAS-CoV-2 confirmée par RT-PCR - Hospitalisé aux étages ou aux soins intensifs sans transfert anticipé dans un hôpital ne participant pas à l'étude au cours des 72 heures suivant l'enrôlement	- Infection au SRAS-CoV-2 confirmée par RT-PCR - Au moins un des critères suivants : râles ou crépitements à l'examen et SpO₂ ≤ 94 %; ou besoin d'oxygénothérapie.
	Âge	Médiane (EIQ) 65 ans (56-71)	Moyenne $\pm$ ET 58,9 $\pm$ 15,0 ans	Médiane (EIQ) <u>Groupe Remdésivir (5 jours)</u> : 61 ans (50-69) <u>Groupe Remdésivir (10 jours)</u> : 62 ans (50-71)	Médiane (EIQ) <u>Groupe 10 jours</u> : 56 ans (45-66) <u>Groupe 5 jours</u> : 58 ans (48-66) <u>Groupe témoin</u> : 57 ans (45-66)	n.d.	Moyenne (ET) Remdésivir 59,7 ans (16,5) Soins standards 58,1 ans (15,7)	Médiane (EIQ) Remdésivir 63 ans (55-73) Soins standards 64 ans (54-72)
	Homme	59,3 %	64,4 %	<u>Groupe Remdésivir (5 jours)</u> : 60,0 % <u>Groupe Remdésivir (10 jours)</u> : 67,5 %	<u>Groupe 10 jours</u> : 61 % <u>Groupe 5 jours</u> : 60 % <u>Groupe témoin</u> : 63 %	62,9 %	Remdésivir 69 % Soins standards 75 %	Remdésivir 70 % Soins standards 69 %
	Comorbidités	Total : 70,7 % Diabète : 23,7 %	Total : 81,4%	<u>Groupe Remdésivir (5 jours)</u> : Diabète :	<u>Groupe 10 jours</u> : Diabète : 44 %	Diabète : 25,2 %	Plus de maladie cardiaque chronique dans le groupe témoin	Pas de différence significative entre les groupes

Auteurs (Mois, année) Référence		Wang et coll. (Avril 2020) [Wang et al., 2020b]	Beigel et coll. (Octobre 2020) [Beigel et al., 2020]	Goldman et coll. (Mai 2020) [Goldman et al., 2020]	Spinner et coll. (Août 2020) [Spinner et al., 2020]	OMS (Octobre 2020) [WHO Solidarity trial consortium et al., 2020]	Barrat-Due et coll. (Juillet 2021) [Barratt-Due et al., 2021]	Ader et coll. Septembre 2021 [Ader et al., 2021]
		Maladie cardiovasculaire : 7,2 % Hypertension : 43,2 %	Hypertension : 50,7 % Obésité : 45,4 % Diabète type 2 : 30,6 %	23,5 % Hyperlipidémie : 20,0 % Hypertension : 50,0 % Asthme : 13,5 % <u>Groupe Remdésivir (10 jours) :</u> Diabète : 21,8 % Hyperlipidémie : 24,9 % Hypertension : 49,7 % Asthme : 11,2 %	Maladie cardiovasculaire : 58 % Hypertension : 44 % Asthme : 16 % <u>Groupe 5 jours :</u> Diabète : 37 % Maladie cardiovasculaire : 58 % Hypertension : 43 % Asthme : 12 % <u>Groupe témoin :</u> Diabète : 38 % Maladie cardiovasculaire : 54 % Hypertension : 41 % Asthme : 14 %	Maladie cardiovasculaire : 20,9 % Maladie pulmonaire chronique : 5,4 % Asthme : 5,1 Maladie hépatique chronique : 1, 4 %	Plus de diabète, d'obésité et d'hypertension dans le groupe remdésivir	
Critères d'exclusion de l'essai		- Grossesse ou allaitement - Cirrhose hépatique; - ALT et AST supérieur à 5 x la limite supérieure normale - Insuffisance rénale (filtration glomérulaire < 30 mL/min) - Recevoir une thérapie de remplacement rénal continue, une hémodialyse ou une dialyse péritonéale - La possibilité d'être transféré dans un autre hôpital au cours des 72 prochaines heures	- Grossesse ou allaitement - ALT et AST supérieur à 5 x la limite supérieure normale - Insuffisance rénale (filtration glomérulaire < 30 ml/min, besoin d'hémodialyse) - Anticipation d'une libération de l'hôpital ou d'un transfert au cours des 72 prochaines heures - Allergie au produit à l'étude	- Grossesse ou allaitement - Patients avec ventilation mécanique ou ECMO - Patient avec défaillance multiviscérale - ALT et AST supérieur à 5 x la limite supérieure normale - Filtration glomérulaire < 50 ml/min - Utilisation d'autres médicaments pour traiter la COVID-19 au cours des 24 dernières heures - Allergie au produit à l'étude	- Grossesse ou allaitement - ALT et AST supérieur à 5 x la limite supérieure normale - Filtration glomérulaire < 50 ml/min - Nécessité de ventilation mécanique - Utilisation d'autres médicaments antiviraux pour traiter la COVID-19 au cours des 24 dernières heures - Allergie au produit à l'étude	- Grossesse ou allaitement - ALT/AST supérieur à 5 x la limite supérieure normale - Insuffisance rénale (filtration glomérulaire < 30 ml/min) - Patients traités avec un des antiviraux étudiés au cours des 29 derniers jours - Transfert anticipé dans un autre hôpital au cours des 72 prochaines heures.	- Grossesse ou allaitement - ALT/AST supérieur à 5 x la limite supérieure normale - Comorbidité sévère avec une espérance de vie inférieure à trois mois - Intervalle QT > 470 ms - Apparition d'une comorbidité au cours des 7 jours avant l'enrôlement - Allergie au produit à l'étude ou risque d'interaction médicamenteuse	- ALT/AST supérieur à 5 x la limite - Insuffisance rénale (filtration glomérulaire < 30 ml/min) ou maladie chronique des reins sévère de stade 4 - Transfert anticipé dans un établissement ne participant pas à l'essai clinique au cours des 72 h suivant l'enrôlement - Grossesse ou allaitement - Utilisation d'un autre médicament antiviral évalué dans l'essai ou de ribavirine au cours des 29 derniers jours - Contre-indication au produit à l'étude

Auteurs (Mois, année) Référence	Wang et coll. (Avril 2020) [Wang et al., 2020b]	Beigel et coll. (Octobre 2020) [Beigel et al., 2020]	Goldman et coll. (Mai 2020) [Goldman et al., 2020]	Spinner et coll. (Août 2020) [Spinner et al., 2020]	OMS (Octobre 2020) [WHO Solidarity trial consortium et al., 2020]	Barrat-Due et coll. (Juillet 2021) [Barratt-Due et al., 2021]	Ader et coll. Septembre 2021 [Ader et al., 2021]
	- L'enrôlement dans une étude sur la COVID-19 au cours des 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.	Remdésivir, 200 mg IV, jour 1 puis 100 mg/jour du jour 2 à 5.	Remdésivir, 200 mg IV, jour 1 puis 100 mg/jour du jour 2 à 5 Ou Remdésivir, 200 mg IV, jour 1 puis 100 mg/jour du jour 2 à 10.	Remdésivir, 200 mg IV, jour 1 puis 100 mg/jour du jour 2 à 10.	Remdésivir 200 mg IV, jour 1 puis 100 mg/jour du jour 2 à 10 ou jusqu'à la sortie de l'hôpital	Remdésivir 200 mg IV, jour 1 puis 100 mg/jour du jour 2 à 10. Possible arrêt après 5 jours si le participant a obtenu son congé de l'hôpital.
Comparateur	Placébo IV durant 10 jours.	Placébo correspondant	Remdésivir, 200 mg IV, jour 1 puis 100 mg/jour du jour 2 à 10.	Soins standards sans remdésivir	Soins standards locaux	Soins standards	Soins standards
Paramètres d'intérêt	- Amélioration clinique - Détérioration clinique - Mortalité - ARN viral - Effets indésirables	- Temps avant un rétablissement - Statut clinique au jour 15 - Variation dans la sévérité de la COVID-19 (échelle ordinale) - Amélioration clinique - NEWS Score - Apport en oxygène - Mortalité - Effets indésirables	- Amélioration clinique - Effets indésirables - Temps avant une amélioration clinique - Temps avant un rétablissement - Mortalité	- Échelon du patient après 11 jours de suivi - Innocuité - Rétablissement - Amélioration clinique - Arrêt de l'apport en oxygène - Durée de l'hospitalisation - Mortalité	- Mortalité à l'hôpital - Amorce de la ventilation - Durée de l'hospitalisation	- Mortalité à l'hôpital - Amorce de la ventilation mécanique effractive - Durée de la ventilation mécanique - Admission et durée aux soins intensifs - Innocuité	- Statut clinique sur l'échelle ordinale de l'OMS au jour 15 (paramètre principal) - Durée avant une amélioration de 1 ou 2 points sur l'échelle ordinale de l'OMS - Durée avant sortie d'hôpital - Durée avant un nouveau besoin en ventilation mécanique effractive, ECMO ou décès - Durée sans oxygénothérapie - Mortalité aux jours 28 et 90 - Innocuité

Auteurs (Mois, année) Référence	Wang et coll. (Avril 2020) [Wang et al., 2020b]	Beigel et coll. (Octobre 2020) [Beigel et al., 2020]	Goldman et coll. (Mai 2020) [Goldman et al., 2020]	Spinner et coll. (Août 2020) [Spinner et al., 2020]	OMS (Octobre 2020) [WHO Solidarity trial consortium et al., 2020]	Barrat-Due et coll. (Juillet 2021) [Barratt-Due et al., 2021]	Ader et coll. Septembre 2021 [Ader et al., 2021]
Limites et biais	- Puissance statistique inadéquate (58 %) et absence de résultats 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 témoin avaient des symptômes depuis moins de dix jours au moment du traitement - Absence de données sur le rétablissement de l'infection virale ou sur l'apparition possible d'une résistance au remdésivir	- Altération du protocole établi en cours d'étude : ▪ certains patients n'ont pas reçu de placebo (rupture de stock) ▪ changement du paramètre primaire analysé - Majorité de patients atteints gravement (> 88 %)	- Devis ouvert - Absence de placebo - Faible adhésion dans le groupe de 10 jours (biais d'attrition) - Différence significative dans le stade de la maladie entre les groupes - Altération au protocole établi en cours d'étude ▪ changement des critères d'inclusion et d'exclusion ▪ changement du paramètre primaire analysé - Exclusion des patients au stade critique (ventilation mécanique et ECMO) - Financé par Gilead Sciences qui a participé à la rédaction - Pas d'analyse de la charge virale	- Devis ouvert - Usage d'hydroxychloroquine, d'azithromycine et de lopinavir/ritonavir plus élevé dans le groupe témoin - Altération au protocole : ▪ Critère d'exclusion excluant l'usage d'autres traitements, mais certains patients du début de l'étude ont pu utiliser des traitements concurrentiels. ▪ Changement du paramètre primaire analysé ▪ Une certaine proportion des sujets avaient besoin d'une oxygénation au départ de l'étude (15,7 %). - Financé par Gilead Sciences qui a participé à la rédaction - Faible adhésion dans le groupe de 10 jours (biais d'attrition)	- Devis ouvert - Classification des patients différente de celle dans les autres études - Ne considère pas le temps depuis l'apparition des symptômes - Absence de placebo - Soins standards locaux peuvent beaucoup différer entre les différents établissements de plusieurs pays avec des systèmes de santé très différents. - Manque de détails méthodologiques - le suivi d'un patient cesse à sa mort ou à sa sortie de l'hôpital (donc pas de suivi 28 jours pour tous) - Pas de puissance statistique prédéfinie	- Devis ouvert - Absence de placebo - <i>Randomisation</i> non stratifiée - Soins standards ont évolué durant la durée de l'étude - Pas d'ajustement pour la multiplicité des tests ni sur les IC à 95 % - Faible nombre de participants - Manque de puissance statistique - Déséquilibres entre les groupes	- Devis ouvert - Absence de placebo - Modification des critères d'inclusion en cours d'étude - Les participants enrôlés avant le 1^{er} octobre 2020 n'ont pas reçu de corticostéroïdes dans les soins standards

ALT : alanine aminotransférase; AST : aspartate aminotransférase; ECMO : oxygénation extracorporelle par membrane; ECRA : essai comparatif à répartition aléatoire; EIQ : écart interquartile; IV : intraveineuse ; n.d. : non disponible; s.o. : sans objet.

Auteurs (Mois, année) Référence		Abd-El salam et coll. Octobre 2021 [Abd-El salam et al., 2021]	Mahajan et coll. Mars 2021 [Mahajan et al., 2021]	Goettlieb et coll. Décembre 2021 [Gottlieb et al., 2021]	CATCO Janvier 2022 [Ali et al., 2022]	Ader et coll. Avril 2022 [Ader et al., 2022]	OMS Mai 2022 [Consortium, 2022]
Journal, plateforme		American Journal of Tropical Medicine & Hygiene	Indian Journal of Anaesthesia	The New England Journal of Medicine	Canadian Medical Association Journal	MedRxiv	The Lancet
Pays		Égypte	Inde	International – 4 pays (États-Unis, Espagne, Danemark et Royaume-Uni)	Canada	France, Belgique, Autriche, Portugal et Luxembourg	International – 35 pays
Période de recrutement / révision dossiers médicaux		16 juin au 19 décembre 2020	Juin à décembre 2020	18 septembre 2020 au 8 avril 2021	14 août 2020 au 1 ^{er} avril 2021	22 mars 2020 au 21 janvier 2021	22 mars 2020 au 29 janvier 2021
Devis, design Nbre d'établissement # de l'étude (NCT, CHCTR, EuDRA CT)		ECRA multicentrique à devis ouvert 2 établissements NCT04345419	ECRA monocentrique sans insu	ECRA multicentrique à double insu 64 établissements NCT04501952	ECRA multicentrique à devis ouvert 52 établissements NCT04330690	ECRA multicentrique à devis ouvert 48 établissements EudraCT2020-000936-23 NCT04315948	ECRA multicentrique à devis ouvert 454 établissements ISRCTN83971151 NCT04315948
N	Total	200	70	562	1 281	843	8 275
	Groupe intervention	100	34	279	634	420	4 146
	Groupe comparateur	100	36	283	647	423	4 129
Caractéristiques population incluse	Critères d'inclusion	- 18 à 80 ans - Infection au SRAS-CoV-2 confirmée par RT-PCR - Hospitalisé avec des symptômes d'intensité légère à modérée	- 18 à 60 ans - Infection au SRAS-CoV-2 confirmée par RT-PCR au cours des quatre derniers jours - Hospitalisé avec preuve de pneumonie à l'imagerie, fréquence respiratoire > 24/min et SaO₂ ≤ 94 % - ClCr > 40 ml/min	- 12 à 59 ans non hospitalisé, avec au moins un facteur de risque d'évolution vers une forme grave de la COVID-19³⁹ ou âge de 60 ans et plus indépendamment de la présence d'au moins un facteur de risque d'évolution vers une forme grave de la COVID-19 - Infection au SRAS-CoV-2 confirmée, par RT-PCR ou un autre test moléculaire ou	- âge de 18 ans et plus - Infection au SRAS-CoV-2 confirmée, par RT-PCR ou un autre test moléculaire ou antigénique - Hospitalisé à l'amorce du traitement	- ≥ 18 ans - Infection au SRAS-CoV-2 confirmée par RT-PCR - Au moins un des critères suivants : râles ou crépitements à l'examen et SpO₂ ≤ 94 %; ou besoin d'oxygénothérapie.	- Âge de 18 ans et plus - Hospitalisé en raison d'une infection au SRAS-CoV-2 - N'a pas reçu auparavant un des médicaments à l'étude - Sans transfert anticipé au cours des 72 prochaines heures.

³⁹ Hypertension, maladie cardiovasculaire ou cérébrovasculaire, diabète, obésité avec un IMC de 30 ou plus, immunodéficience, maladie rénale chronique de stade léger ou modéré, maladie pulmonaire chronique, cancer actif, drépanocytose.

Auteurs (Mois, année) Référence		Abd-El Salam et coll. Octobre 2021 [Abd-El Salam et al., 2021]	Mahajan et coll. Mars 2021 [Mahajan et al., 2021]	Goettlieb et coll. Décembre 2021 [Gottlieb et al., 2021]	CATCO Janvier 2022 [Ali et al., 2022]	Ader et coll. Avril 2022 [Ader et al., 2022]	OMS Mai 2022 [Consortium, 2022]
				antigénique au cours des quatre jours précédant l'enrôlement - Symptomatique depuis 7 jours ou moins - Aucun participant vacciné contre la COVID-19 - Liste complète dans le protocole			
	Âge	Moyenne (ET) Remdésivir 55 ans (14) Soins standards 52 ans (16)	Moyenne (ET) Remdésivir 58 ans (12) Soins standards 57 ans (14)	Moyenne (ET) Remdésivir 50 ans (15) Placébo 51 ans (15)	Médiane (EIQ) Remdésivir 65 ans (53-77) Soins standards 66 ans (54-77)	Médiane (EIQ) Remdésivir 63 ans (55-73) Soins standards 64 ans (54-72)	n.d
	Homme	Remdésivir 66 % Soins standards 53 %	Remdésivir 62 % Soins standards 75 %	Remdésivir 53,0 % Placébo 51,2 %	Remdésivir 59,0 % Soins standards 60,6 %	Remdésivir 70,0 % Soins standards 69,0 %	Remdésivir 62,7 % Soins standards 63,9 %
	Comorbidités	Manque d'information pour faire des comparaisons intergroupes Plus de patients diabétiques dans le groupe qui a reçu le remdésivir	Durée des symptômes avant l'amorce du traitement et proportion d'hommes plus élevées dans le groupe témoin	Pas de différence significative entre les groupes	Proportion de patients atteints de diabète plus élevée et recours moindre au tocilizumab dans le groupe témoin	Pas de différence significative entre les groupes	Pas de différence significative entre les groupes
Critères d'exclusion de l'essai		Historique d'insuffisance rénale Femme enceinte ou qui allaite ALT et/ou AST supérieur à 5 x la limite supérieure normale	ALT et/ou AST supérieur à 3 x la limite supérieure normale Ventilation mécanique effractive ou défaillance multiviscérale à l'amorce du traitement	État de santé nécessitant une hospitalisation ou un apport en oxygène Historique d'hospitalisation en raison de la COVID-19	Allergie au remdésivir ou à un constituant de la formulation Transfert anticipé dans un établissement ne participant pas à l'étude	- ALT/AST supérieur à 5 x la limite - Insuffisance rénale (filtration glomérulaire < 30 ml/min) ou maladie chronique des reins sévère de stade 4 - Transfert anticipé dans un établissement ne	Maladie cardiaque grave Maladie hépatique chronique grave Grossesse

Auteurs (Mois, année) Référence	Abd-El salam et coll. Octobre 2021 [Abd-El salam et al., 2021]	Mahajan et coll. Mars 2021 [Mahajan et al., 2021]	Goettlieb et coll. Décembre 2021 [Gottlieb et al., 2021]	CATCO Janvier 2022 [Ali et al., 2022]	Ader et coll. Avril 2022 [Ader et al., 2022]	OMS Mai 2022 [Consortium, 2022]
	Allergie ou contre-indication à l'usage du remdésivir		Historique de traitement contre la COVID-19 Vaccination contre la COVID-19 ALT et/ou AST supérieur à 5 x la limite supérieure normale Voir liste complète dans le protocole	Décès attendu au cours des 24 prochaines heures Usage de remdésivir au moment de l'enrôlement	participant pas à l'essai clinique au cours des 72 h suivant l'enrôlement - Grossesse ou allaitement - Utilisation d'un autre médicament antiviral évalué dans l'essai ou de ribavirine au cours des 29 derniers jours - Contre-indication au produit à l'étude	
Intervention	Remdésivir + soins standards 200 mg IV, jour 1 puis 100 mg/jour du jour 2 à 10	Remdésivir + soins standards 200 mg IV, jour 1 puis 100 mg/jour du jour 2 à 5	Remdésivir 200 mg IV au jour 1 puis 100 mg/jour aux jours 2 et 3	Remdésivir + soins standards 200 mg IV, jour 1 puis 100 mg/jour du jour 2 à 10	Remdésivir + soins standards 200 mg IV, jour 1 puis 100 mg/jour du jour 2 à 10	Remdésivir + soins standards 200 mg IV, jour 1 puis 100 mg/jour du jour 2 à 10
Comparateur	Soins standards	Soins standards	Placébo	Soins standards	Soins standards	Soins standards
Paramètres d'intérêt	Durée de l'hospitalisation (paramètre principal) Mortalité (paramètre principal) Besoin de ventilation mécanique Innocuité	Ventilation mécanique invasive Mortalité Innocuité	Hospitalisation liée à la COVID-19 ou mortalité toute cause au jour 28 (Paramètre principal) Consultation médicale liée à la COVID-19 ou mortalité toute cause au jour 28 Évolution des symptômes Évolution de la charge virale Innocuité	Mortalité Évolution clinique Durée sans oxygénothérapie Durée sans ventilation Nouveau besoin en ventilation mécanique effractive Durée de l'hospitalisation Innocuité	- Statut clinique sur l'échelle ordinale de l'OMS au jour 15 (paramètre principal) - Durée avant une amélioration de 1 ou 2 points sur l'échelle ordinale de l'OMS - Durée avant sortie d'hôpital - Durée avant un nouveau besoin en ventilation mécanique effractive, ECMO ou décès - Durée sans oxygénothérapie - Mortalité aux jours 28 et 90 - Innocuité	Mortalité Début de la ventilation Durée de l'hospitalisation

Auteurs (Mois, année) Référence	Abd-El Salam et coll. Octobre 2021 [Abd-El Salam <i>et al.</i> , 2021]	Mahajan et coll. Mars 2021 [Mahajan <i>et al.</i> , 2021]	Goettlieb et coll. Décembre 2021 [Gottlieb <i>et al.</i> , 2021]	CATCO Janvier 2022 [Ali <i>et al.</i> , 2022]	Ader et coll. Avril 2022 [Ader <i>et al.</i> , 2022]	OMS Mai 2022 [Consortium, 2022]
Limites et biais	Devis ouvert Faible nombre de participants Manque d'information sur le protocole, aussi bien dans l'article que sur le site Web clinicaltrial.gov Soins standards dont la pertinence clinique n'a pas toujours été démontrée Manque d'information sur le niveau de sévérité de la maladie, les comorbidités et les amorce du traitement	Devis ouvert Faible nombre de participants Déséquilibres entre les groupes (durée des symptômes avant l'amorce du traitement) Plan et analyses statistiques (pas de paramètre d'intérêt principal spécifié, analyses statistiques simples, variables confusionnelles...)	Faible généralisabilité (vaccination, variants prédominants au moment de l'étude différents de Delta et Omicron, critères d'hospitalisation aux États-Unis vs Canada) Modification du paramètre d'intérêt principal en cours d'étude Arrêt prématuré de l'étude pour des raisons administratives (44,5 % des participants initialement prévus) Faible applicabilité (trois injections IV en milieu ambulatoire)	Devis ouvert Généralisabilité (variant, vaccination) Analyses statistiques (tests simples, les chiffres de certaines analyses de sous-groupes n'ont pas été documentées (voir figure 3))	Devis ouvert Paramètre d'intérêt principal	Devis ouvert Soins standards locaux peuvent beaucoup différer entre les différents établissements de plusieurs pays avec des systèmes de santé très différents Absence de plan statistique Manque de précision dans la classification des patients en fonction des besoins en oxygène Contexte épidémiologique – étude réalisée avant que la vaccination soit étendue à un grand nombre de pays à travers le monde

Tableau B-3a Résultats des études primaires incluses - ECRA

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'intérêt	Résultats rapportés					Conclusions des auteurs
								Résultats intervention	Résultats comparateurs	p	RR, RC, RA, RRI, RT (IC 95%)	Direction de l'effet (Φ ↑ ↓)	
Patients non hospitalisés													
Gottlieb et coll. 2021 (International)	ECRA multicentrique à double insu	18 septembre 2020 au 8 avril 2021	562	- 12 à 59 ans non hospitalisé, avec au moins un facteur de risque d'évolution vers une forme grave de la COVID- 19 ⁴⁰ ou âge de 60 ans et plus indépendamment de la présence d'au moins un facteur de risque d'évolution vers une forme grave de la COVID- 19 - Infection au SRAS-CoV-2 confirmée, par RT- PCR ou un autre test moléculaire ou antigénique au cours des quatre jours précédant l'enrôlement - Symptomatique depuis 7 jours ou moins - Aucun participant vacciné contre la COVID-19	Remdésivir, 200 mg IV au jour 1 puis 100 mg/jour aux jours 2 et 3 N = 279	Placébo N = 283	Hospitalisation liée à la COVID-19 ou mortalité toute cause au jour 28 - n/tot (%) Paramètre principal	2/279 (0,7)	15/283 (5,3)	0,008	RRI : 0,13 (0.03; 0,59)	↑ (en faveur)	Among nonhospitalized patients who were at high risk for Covid- 19 progression, a 3-day course of remdesivir had an acceptable safety profile and resulted in an 87% lower risk of hospitalization or death than placebo
							Hospitalisation liée à la COVID-19 ou mortalité toute cause au jour 14 - n/tot (%)	2/279 (0,7)	15/283 (5,3)	n.d	RRI : 0,13 (0,03; 0,59)	↑ (en faveur)	
							Consultation médicale liée à la COVID-19 ou mortalité toute cause au jour 28 - n/tot (%)	4/246 (1,6)	21/252 (8,3)	n.d	RRI : 0,19 (0,07; 0,56)	↑ (en faveur)	
							Consultation médicale liée à la COVID-19 ou mortalité toute cause au jour 14 - n/tot (%)	2/246 (0,8)	20/252 (7,9)	n.d	RRI : 0,10 (0,02; 0,43)	↑ (en faveur)	
							Mortalité toute cause au jour 28 – n/tot (%)	0/279 (0)	0/283 (0)	n.d	n.d	Φ	
							Hospitalisation toute cause au jour 28 – n/tot (%)	5/279 (1,8)	18/283 (6,4)	n.d	RRI : 0,28 (0,10; 0,75)	↑ (en faveur)	
							Effets indésirables (EI) – n/tot, (%)						
							- EI graves	5/279 (1,8)	19/283 (6,7)	n.d	n.d	Φ	
- EI liés au traitement	34/279 (12,2)	25/283 (8,8)	n.d	n.d	Φ								
- EI ayant conduit à l'arrêt du traitement	2/279 (0,7)	5/283 (1,8)	n.d	n.d	Φ								
Patients hospitalisés													
OMS 2022 (International)	ECRA multicentrique à devis ouvert	22 mars 2020 au 29 janvier 2021	8 275	- Âge de 18 ans et plus - Hospitalisé en raison d'une infection au SRAS- CoV-2 - N'a pas reçu auparavant un des médicaments à l'étude - Sans transfert anticipé au cours des 72 prochaines heures.	Remdésivir, 200 mg IV, jour 1 puis 100 mg/jour du jour 2 à 10 N = 4 146	Soins standards N = 4 129	Mortalité – n/tot (%)						Remdesivir has no significant effect on patients with COVID-19 who are already being ventilated. Among other hospitalised patients, it has a small effect against death or progression to ventilation (or both).
							-population globale	602/4146 (14,5)	643/4129 (15,6)	0,12	RT : 0,91 (0,82; 1,02)	Φ	
							-sans oxygénothérapie	25/869 (2,9)	33/861 (3,8)	0,31	RT : 0,76 (0,46; 1,28)	Φ	
							-oxygénation à faible ou haut débit	426/2918 (14,6)	476/2921 (16,3)	0,03	RT : 0,87 (0,76; 0,99)	↑ (en faveur)	
							-avec ventilation	151/359 (42,1)	134/347 (38,6)	0,32	RT : 1,13 (0,89; 1,42)	Φ	
							-non ventilés	451/3787 (11,9)	509/3782 (13,5)	n.d	RT : 0,86 (0,76; 0,98)	↑ (en faveur)	
							Mortalité– n/tot (%)						
							-Europe ou Canada						

⁴⁰ Hypertension, maladie cardiovasculaire ou cérébrovasculaire, diabète, obésité avec un IMC de 30 ou plus, immunodéficience, maladie rénale chronique de stade léger ou modéré, maladie pulmonaire chronique, cancer actif, drépanocytose.

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'intérêt	Résultats rapportés					Conclusions des auteurs
								Résultats intervention	Résultats comparateurs	p	RR, RC, RA, RRI, RT (IC 95%)	Direction de l'effet (Φ ↑ ↓)	
							-Amérique latine	196/1649 (11,9)	229/1594 (14,4)	n.d.	RT : 0.81 (0,67; 0,98)	↑ (en faveur)	
								116/558 (20,8)	116/593 (24,5)	n.d.	RT : 0.87 (0,68; 1,12)	Φ	
							-Asie ou Afrique	290/1939 (15,0)	269/1942 (13,9)	n.d.	RT : 1.01 (0,86; 1,20)	Φ	
							Nouveaux besoins en ventilation – n/tot (%)						
							-population globale	535/3787 (14,1)	593/3782 (15,7)	0.04	RT : 0.88 (0,77; 1,00)	↑ (en faveur)	
							-sans oxygénothérapie	39/869 (4,5)	40/861 (4,6)	n.d.	RT : 0.98 (0,62; 1,54)	Φ	
							-oxygénation à faible ou haut débit	496/2918 (17,0)	553/2921 (18,9)	n.d.	RT : 0.87 (0,76; 0,99)	↑ (en faveur)	
							Nouveaux besoins en ventilation – n/tot (%)						
							-Europe ou Canada	257/1488 (17,3)	311/1436 (21,7)	n.d.	RT : 0.76 (0,63; 0,91)	↑ (en faveur)	
							-Amérique latine	83/514 (16,1)	99/522 (19,0)	n.d.	RT : 0.82 (0,59; 1,13)	Φ	
							-Asie ou Afrique	195/1785 (10,9)	183/1824 (10,0)	n.d.	RT : 1,08 (0,87; 1,34)	Φ	
							Nouveaux besoins en ventilation ou mortalité – n/tot (%)						
							-population globale	744/3787 (19,6)	851/3782 (22,5)	0,001	RT : 0.84 (0,75; 0,93)	↑ (en faveur)	
							-sans oxygénothérapie	52/869 (6,0)	58/861 (6,7)	0,59	RT : 0.90 (0,61; 1,32)	Φ	
							-oxygénation à faible ou haut débit	692/2918 (23,7)	793/2921 (27,1)	0,001	RT : 0.83 (0,75; 0,93)	↑ (en faveur)	
							Nouveaux besoins en ventilation ou mortalité – n/tot (%)						
							-Europe ou Canada	372/1649 (22,6)	442/1594 (27,7)	n.d.	RT : 0.77 (0,66; 0,90)	↑ (en faveur)	
							-Amérique latine	161/558 (28,9)	199/593 (33,6)	n.d.	RT : 0.86 (0,69; 1,07)	Φ	
							-Asie ou Afrique	362/1939 (18,7)	344/1942 (17,7)	n.d.	RT : 1,01 (0,87; 1,18)	Φ	
							Méta-analyse sur la mortalité – n/tot (%)						
							-population globale	734/5532 (13,3)	787/5497 (14,3)	0,08	RT : 0.91 (0,82; 1,01)	Φ	

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'intérêt	Résultats rapportés					Conclusions des auteurs
								Résultats intervention	Résultats comparateurs	p	RR, RC, RA, RRI, RT (IC 95%)	Direction de l'effet (Φ ↑ ↓)	
							-sans oxygénothérapie	36/1339 (2,7)	45/1334 (3,4)	n.d.	RT : 0,80 (0,51; 1,26)	Φ	
							-oxygénation à faible (ou haut débit seulement pour SOLIDARITY)	471/3516 (13,4)	538/3490 (15,4)	n.d.	RT : 0,85 (0,75; 0,96)	↑ (en faveur)	
							-sous oxygénation à haut débit ou ventilation (seulement sous ventilation pour SOLIDARITY)	227/677 (33,5)	204/673 (30,3)	n.d.	RT : 1,11 (0,92; 1,35)	Φ	
Ader et coll. 2022 (Europe)	ECRA multicentrique à devis ouvert	22 mars 2020 au 21 janvier 2021	843	- ≥ 18 ans - Infection au SRAS-CoV-2 confirmée par RT- PCR - Au moins un des critères suivants : râles ou crépitements à l'examen et SpO2 ≤ 94 %; ou besoin d'oxygénothérapie.	Remdésivir, 200 mg IV, jour 1 puis 100 mg/jour du jour 2 à 10 N = 420	Soins standards N = 423	Distribution sur une échelle ordinale à 7 échelons						Remdesivir use for the treatment of hospitalised patients with COVID-19 was not associated with clinical improvement at day 15.
							- jour 15 (Paramètre principal)	s.o.	s.o.	0,93	RC : 1,02 (0,62 à 1,70)	Φ	
							- jour 29	s.o.	s.o.	0,40	RC : 1,11 (0,87 à 1,42)	Φ	
							Durée médiane avant une amélioration de 2 échelons sur une échelle ordinale à 7 échelons ou avant la sortie de l'hôpital au jour 29 – jours (EIQ)	12 (8 à 24)	12 (7 à 28)	0,44	RRI : 0,94 (0,80 à 1,10)	Φ	
							Durée médiane avant la sortie d'hôpital au jour 29 – jours (EIQ)	15 (10 à 29)	14 (8 à 29)	0,56	RRI : 0,95 (0,80 à 1,12)	Φ	
							Nouveaux besoins en ventilation mécanique effractive, ECMO ou décès au jour 29 – n/tot (%)						
							- Population globale	58/343 (16,9)	88/349 (25,2)	0,01	RRI : 0,63 (0,45 à 0,88)	↑ (en faveur)	
							- Stade modéré à l'amorce	33/256 (13,2)	41/255 (16,1)	0,31	RRI : 0,79 (0,50 à 1,25)	Φ	
							- Stade sévère à l'amorce	25/87 (28,7)	47/94 (50,0)	0,004	RRI : 0,49 (0,30 à 0,80)	↑ (en faveur)	
							Durée médiane sans oxygénothérapie au jour 29 – jours (EIQ)	17 (1 à 22)	17 (0 à 23)	0,73	Diff. moy. : 0,22 (-1,03 à 1,47)	Φ	
							Durée médiane sans ventilation au jour 29 – jours (EIQ)	29 (21 à 29)	29 (15 à 29)	0,047	Diff. moy : 1,19 (-0,02 à 2,41)	Φ	
							Mortalité – n/tot (%)						
							-jour 28	33/420 (7,9)	38/423 (9,0)	0,57	RC : 0,87 (0,53 à 1,42)	Φ	
							-jour 90	43/420 (10,2)	49/423 (11,6)	0,55	RC : 0,87 (0,56 à 1,36)	Φ	
							Effets indésirables (EI) – n/tot, (%)						
							- EI total	256/410 (62,4)	248/423 (58,6)	0,24	RC : 1,19 (0,89 à 1,57)	Φ	
							- EI de grade 3 ou 4	143/410 (34,9)	150/423 (35,5)	0,91	RC : 0,98	Φ	

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'intérêt	Résultats rapportés					Conclusions des auteurs
								Résultats intervention	Résultats comparateurs	p	RR, RC, RA, RRI, RT (IC 95%)	Direction de l'effet (Φ ↑ ↓)	
							- EI graves	147/410 (35,9)	138/423 (32,6)	0,29	(0,73 à 1,32) RC : 1,17 (0,87 à 1,57)	Φ	
Ali et coll. 2022 (Canada)	ECRA multicentrique à devis ouvert	14 août 2020 au 1 ^{er} avril 2021	1 281	- âge de 18 ans et plus - Infection au SRAS-CoV-2 confirmée, par RT- PCR ou un autre test moléculaire ou antigénique - Hospitalisé à l'amorce du traitement	Remdésivir, 200 mg IV, jour 1 puis 100 mg/jour du jour 2 à 5 N = 634	Soins standards N = 647	Mortalité au jour 28 – n/tot (%)	117/626 (18,7)	145/641 (22,6)	0,13	RR : 0,83 (0,67; 1,,03)	Φ	This trial found that in Canadian patients in hospital with COVID19, remdesivir, in combination with standard care, improved secondary outcomes of need for mechanical ventilation in patients not ventilated at entry, compared with standard care alone, while being underpowered to detect a difference in mortality. Understanding which patient populations would have the largest benefit should be the focus of future meta-analyses
							Paramètre principal						
							Mortalité au jour 60 – n/tot (%)	127/512 (24,8)	152/539 (28,2)	n.d.	RR : 0,88 (0,72; 1,07)	Φ	
							Nouveau besoin en ventilation mécanique effractive – n/tot (%)	46/575 (8,0)	89/593 (15,0)	n.d.	RR : 0,53 (0,38; 0,75)	↑ (en faveur)	
							Durée médiane d'hospitalisation – jours (EIQ)	10 (6 à 18)	9 (6 à 17)	n.d.	Diff. : 0 (-1; 0)	Φ	
							Durée moyenne sans oxygénothérapie – jours (ET)	15,9 (10,5)	14,2 (11,1)	0,006	Diff. : 1,7 (0,4; 3)	↑ (en faveur)	
							Durée moyenne sans ventilation – jours (ET)	21,4 (11,3)	19,5 (12,3)	0,007	Diff. : 1,9 (0,5; 3,2)	↑ (en faveur)	
							Effets indésirables (EI) – n/tot, (%)						
							- nouveau dysfonctionnement hépatique	82/626 (13,1)	88/642 (13,7)	n.d.	RR : 0,96 (0,72; 1,26)	Φ	
Mohajan et coll. 2021 (Inde)	ECRA sans insu monocentrique	Juin à décembre 2020	70	- 18 à 60 ans - Infection au SRAS-CoV-2 confirmée par RT- PCR au cours des quatre derniers jours - Hospitalisé avec preuve de pneumonie à l'imagerie, fréquence respiratoire > 24/min et SaO2 ≤ 94 % - ClCr > 40 ml/min	Remdésivir, 200 mg IV, jour 1 puis 100 mg/jour du jour 2 à 5 N = 34	Soins standards N = 36	Besoin de ventilation mécanique effractive – n/tot (%)	4/34 (11,8)	2/36 (5,6)	n.d.	n.d.	Φ	Remdesivir therapy for five days did not produce improvement in clinical outcomes in moderate to severe COVID-19 cases.
							Mortalité – n/tot (%)	5/34 (14,7)	3/36 (8,3)	0,749	n.d.	Φ	
Abd Elsalam et coll. 2021 (Égypte)	ECRA ouvert multicentrique	16 juin au 19 décembre 2020	200	- 18 à 80 ans - Infection au SRAS-CoV-2	Remdésivir, 200 mg IV, jour 1 puis 100 mg/jour du jour 2 à 10	Soins standards N = 100	Durée médiane de l'hospitalisation – jours (EIQ)	10 (8,0 à 13,8)	16 (12,0 à 21,0)	< 0,001	n.d.	↑ (en faveur)	Remdesivir had a positive influence on length of hospital stay, but it had no mortality benefit in Egyptian patients with COVID-19. Its use, in addition to
							Mortalité – n/tot (%)	9/100 (9)	7/100 (7)	0,60	n.d.	Φ	

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'intérêt	Résultats rapportés					Conclusions des auteurs
								Résultats intervention	Résultats comparateurs	p	RR, RC, RA, RRI, RT (IC 95%)	Direction de l'effet (Φ ↑ ↓)	
				confirmée par RT-PCR - Hospitalisé avec des symptômes d'intensité légère à modérée	N = 100		Besoin de ventilation mécanique – n/tot (%)	11/100 (11)	8/100 (8)	0,47	n.d.	Φ	standard care including dexamethasone, should be considered, particularly in low- and middle-income countries when other effective options are scarce.
							Effets indésirables (EI) – n/tot, (%)						
							- EI graves	0/100 (0)	0/100 (0)	n.d.	n.d.	Φ	
							- ALT ou AST ≥ 5 x LNS	1/100 (1)	1/100 (1)	n.d.	n.d.	Φ	
Ader et coll. 2021 (Europe)	ECRA ouvert multicentrique	22 mars 2020 au 21 janvier 2021	832	- ≥ 18 ans - Infection au SRAS-CoV-2 confirmée par RT-PCR - Au moins un des critères suivants : râles ou crépitements à l'examen et SpO2 ≤ 94 %; ou besoin d'oxygénothérapie.	Remdesivir, 200 mg IV, jour 1 puis 100 mg/jour du jour 2 à 10 N = 414	Soins standards N = 418	Distribution sur une échelle ordinale à 7 échelons						No clinical benefit was observed from the use of remdesivir in patients who were admitted to hospital for COVID-19, were symptomatic for more than 7 days, and required oxygen support.
							- jour 15 (paramètre principal)	s.o.	s.o.	0,85	RC : 0,98 (0,77 à 1,25)	Φ	
							- jour 29	s.o.	s.o.	0,39	RC : 1,11 (0,87 à 1,42)	Φ	
							Durée médiane avant une amélioration de 2 échelons sur une échelle ordinale à 7 échelons ou avant la sortie d'hôpital au jour 29 – jours (EIQ)	12 (8 à 24)	11 (7 à 26)	0,30	RRI : 0,92 (0,79 à 1,08)	Φ	
							Durée médiane avant la sortie d'hôpital au jour 29 – jours (EIQ)	15 (10 à 29)	13 (8 à 29)	0,49	RRI : 0,94 (0,80 à 1,11)	Φ	
							Nouveaux besoins en ventilation mécanique effractive, ECMO ou décès au jour 29 – n/tot (%)						
							- Population globale	60/339 (18)	87/344 (25)	0,010	RRI : 0,66 (0,47 à 0,91)	↑ (en faveur)	
							- Stade modéré à l'amorce	35/253 (14)	40/251 (16)	0,51	RRI : 0,86 (0,55 à 1,35)	Φ	
							- Stade sévère à l'amorce	25/86 (29)	47/93 (51)	0,004	RRI : 0,49 (0,30 à 0,80)	↑ (en faveur)	
							Durée médiane sans oxygénothérapie au jour 29 – jours (EIQ)	17 (2 à 22)	17 (0 à 23)	0,59	Diff. moy : 0,35 (- 0,90 à 1,60)	Φ	
							Durée médiane sans ventilation au jour 29 – jours (EIQ)	29 (20 à 29)	29 (16 à 29)	0,080	Diff. moy : 1,08 (- 0,15 à 2,30)	Φ	
							Mortalité au jour 28 – n/tot (%)	34/414 (8)	37/418 (9)	0,77	RC : 0,93 (0,57 à 1,52)	Φ	
							Effets indésirables (EI) – n/tot (%)						
							- EI totaux	241/406 (59)	236/418 (57)	0,37	RC : 1,14 (0,86 à 1,50)	Φ	
							- EI de grade 3 ou 4	128/406 (32)	130/418 (31)	0,84	RC : 1,03 (0,76 à 1,39)	Φ	
							- EI graves	135/406 (33)	130/418 (31)	0,48	RC : 1,11 (0,83 à 1,50)	Φ	

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'intérêt	Résultats rapportés					Conclusions des auteurs
								Résultats intervention	Résultats comparateurs	p	RR, RC, RA, RRI, RT (IC 95%)	Direction de l'effet (Φ ↑ ↓)	
Barrat-Due et coll. 2021 (Norvège)	ECRA ouvert multicentrique	7 avril au 1 ^{er} novembre 2020	99	- ≥ 18 ans - Infection au SRAS-CoV-2 confirmée par RT- PCR - Hospitalisé aux étages ou aux soins intensifs sans transfert anticipé dans un hôpital ne participant pas à l'étude au cours des 72 heures suivant l'enrôlement	Remdésivir, 200 mg IV, jour 1 puis 100 mg/jour du jour 2 à 10 N = 42	Soins standards N = 57	Mortalité hospitalière - % (IC 95 %)	7,1 (1,8 à 17,5)	7,0 (2,2 à 15,6)	n.d.	RRI : 1,0 (0,4 à 2,9)	Φ	In conclusion, the overall lack of effect of remdesivir and HCQ on the clinical course of patients hospitalized for COVID-19 was accompanied by a paucity of effect on SARS-CoV-2 viral clearance in the oropharynx. Our findings question the antiviral potential of these drugs in hospitalized patients with COVID- 19.
							Paramètre principal						
							Mortalité - % (IC 95 %)						
							- jour 28	2,4 (0,1 à 10,1)	5,3 (1,3 à 13,1)	n.d.	Diff. de risque estimée : - 2,9 % (- 10,3 à 4,5)	Φ	
							- jour 60	7,1 (1,8 à 17,5)	5,3 (1,3 à 13,1)	n.d.	Diff. de risque estimée : 1,9 % (- 7,8 à 11,6)	Φ	
							Admission aux soins intensifs - % (IC 95 %)	19,0 (9,2 à 32,6)	19,3 (10,5 à 30,8)	n.d.	Diff. de risque estimée : - 0,3 % (- 15,9 à 15,4)	Φ	
Wang et coll. 2020 (Chine)	ECRA, double insu	6 février au 12 mars 2020	Population randomisée (Per protocole (PP)) n = 237 Groupe Remdésivir n = 158 Groupe témoin n = 79 Population ITT n = 236 Groupe Remdésivir n = 158 Groupe témoin n = 78 Population analysée pour l'innocuité n = 233 Groupe Remdésivir n = 155 Groupe témoin n = 78	- ≥ 18 ans - Infection au SRAS-CoV-2 confirmée - Hospitalisé - Pneumonie confirmée - COVID-19 grave - Saturation en oxygène ≤ 94 % - PaO2/FIO2 ratio < 300 mmHg - Apparition des symptômes depuis 12 jours ou moins	Remdésivir, 200 mg IV, jour 1 puis 100 mg/jour du jour 2 à 10.	Placébo IV pour 10 jours.	<u>Temps (jours) avant une amélioration clinique de 2 échelons (ou sortie de l'hôpital) sur l'échelle de statut à 6 échelons</u> – Médiane (EIQ)						Our trial found that intravenous remdesivir did not significantly improve the time to clinical improvement, mortality, or time to clearance of virus in patients with serious COVID-19 compared with placebo.
							Population ITT	21,0 (13,0-28,0)	23,0 (15,0-28,0)	p = 0,24	RRI = 1,23 (0,87 à 1,75)	Φ	
							Population PP	21,0 (13,0-28,0)	23,0 (15,0-28,0)	n.d.	RRI = 1,27 (0,89 à 1,80)	Φ	
							Population ITT avec un traitement précoce (apparition de symptômes depuis ≤ 10 jours)	18,0 (12,0-28,0)	23,0 (15,0-28,0)	n.d.	RRI = 1,52 (0,95 à 2,43)	Φ	
							Population ITT avec un traitement tardif (apparition de symptômes depuis > 10 jours)	23,0 (n.d.)	24,0 (n.d.)	n.d.	RRI = 1,07 (0,63 à 1,83)	Φ	
							<u>Temps (jours) avant une amélioration clinique de 1 échelon sur l'échelle de statut à 6 échelons</u> – Médiane (EIQ)						
							Population ITT	n.d.	n.d.	n.d.	RRI = 1,34 (0,96 à 1,86)	Φ	
							<u>Temps (jours) avant une détérioration clinique de 1 échelon sur l'échelle de statut à 6 échelons</u> – Médiane (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)	Φ	

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'intérêt	Résultats rapportés					Conclusions des auteurs
								Résultats intervention	Résultats comparateurs	p	RR, RC, RA, RRI, RT (IC 95%)	Direction de l'effet (Φ ↑ ↓)	
							<u>Besoin d'une ventilation mécanique effractive ou ECMO</u> – n/tot (%)						
							À 14 jours de suivi	4/153 (3 %)	7/78 (9 %)	n.d.	n.d.	Φ	
							À 28 jours de suivi	2/150 (1 %)	3/77 (4 %)	n.d.	n.d.	Φ	
							<u>Mortalité (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 symptômes depuis ≤ 10 jours)	8/71 (11,3 %)	7/47 (14,9 %)	n.d.	Diff : - 3,6 % (- 16,2 à 8,9)	Φ	
							Population ITT avec un traitement tardif (apparition de symptômes depuis > 10 jours)	12/84 (14,3 %)	3/31 (9,7 %)	n.d.	Diff : 4,6 % (- 8,2 à 17,4)	Φ	
							<u>Effets indésirables (EI)</u> – n/tot, (%)						
							EI totaux	102/155 (65,8 %)	50/78 (64,1 %)	n.d.	n.d.	Φ	
							EI sévères (grade 3 ou 4)	13/155 (8,4 %)	11/78 (14,1 %)	n.d.	n.d.	↓ en faveur NSS	
							EI majeurs	28/155 (18,1 %)	20/78 (25,6 %)	n.d.	n.d.	↓ en faveur NSS	
							EI majeurs (grade 3 ou 4)	9/155 (5,8 %)	10/78 (12,8 %)	n.d.	n.d.	↓ en faveur NSS	
							EI ayant causé l'arrêt du traitement	18/155 (11,6 %)	4/78 (5,1 %)	n.d.	n.d.	↑ défaveur NSS	
Beigel et coll. 2020 (10 pays)	ECRA, double insu	6 mars au 19 avril 2020	Population randomisée n = 1 062 Groupe Remdésivir n = 541 Groupe témoin n= 521 Population ITT n = 1 062 Groupe Remdésivir n = 541 Groupe témoin n = 521 Patients ayant complété 29 jours	- ≥ 18 ans - Infection au SRAS-CoV-2 confirmée - Hospitalisé avec des symptômes de COVID-19 - Toute durée de maladie avec au moins : ○ Infiltration à la radiographie OU ○ Saturation en oxygène ≤ 94 % OU ○ Besoin d'oxygénation OU ○ Ventilation mécanique (ou ECMO)	Remdésivir, 200 mg IV, jour 1 puis 100 mg/jour du jour 2 à 10.	Placébo correspondant	<u>Temps (jours) avant le rétablissement</u> (atteinte des échelons 1 à 3) – Médiane (IC à 95 %) Selon l'échelon initial : • 4 • 5 • 6 • 7 Selon l'état initial : • Léger ou modéré (n = 105) • Grave (n = 957) Apparition des symptômes depuis • ≤ 10 jours (n = 676) • > 10 jours (n = 383)	10 (9 à 11) 5 (4 à 6) 7 (6 à 8) 15 (10 à 27) 29 (24 à n.e.) 5 (4 à 6) 11 (10 à 14) 9 (8 à 11) 11 (9 à 13)	15 (13 à 18) 6 (4 à 7) 9 (7 à 10) 20 (14 à 26) 28 (24 à n.e.) 5 (4 à 7) 18 (15 à 20) 15 (12 à 19) 15 (12 à 19)	< 0,001. n.d. n.d. n.d. n.d. n.d. n.d. n.d. n.d.	RT = 1,29 (1,12 à 1,49) RT = 1,29 (0,91 à 1,83). RT = 1,45 (1,18 à 1,79) RT = 1,09 (0,76 à 1,57) RT = 0,98 (0,70 à 1,36) n.d. n.d. RT = 1,37 (1,14 à 1,64). RT = 1,20 (0,94 à 1,52).	↓ en faveur Φ ↓ en faveur Φ Φ Φ ↓ en faveur ↓ en faveur Φ	Our data show that remdesivir was superior to placebo in shortening the time to recovery in adults who were hospitalized with Covid-19 and had evidence of lower respiratory tract infection.

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'intérêt	Résultats rapportés					Conclusions des auteurs
								Résultats intervention	Résultats comparateurs	p	RR, RC, RA, RRI, RT (IC 95%)	Direction de l'effet (Φ ↑ ↓)	
			de traitement n = 1 025				Patients rétablis – n/tot (%)						
			Groupe Remdésivir n = 517				Total (échelon initial : 4 à 7)	399/541 (73,8 %)	352/521 (67,6 %)	p < 0,001	RT = 1,29 (1,12 à 1,49)	↑ en faveur	
			Groupe témoin n = 508							n.d.	<i>RTa (ajusté selon l'échelon de base) = 1,26 (1,09 à 1,46)</i>	↑ en faveur	
			Groupe « As- treated » (innocuité)				Selon l'échelon initial :						
			n = 1 048				• 4	73/75 (97,3 %)	58/63 (92,1 %)	n.d.	RT = 1,29 (0,91 à 1,83)	Φ	
							• 5	206/232 (88,8 %)	156/203 (76,8 %)	n.d.	RT = 1,45 (1,18 à 1,79)	↑ en faveur	
							• 6	57/95 (60,0 %)	61/98 (62,2 %)	n.d.	RT = 1,09 (0,76 à 1,57)	Φ	
							• 7	63/131 (48,1 %)	77/154 (50,0 %)	n.d.	RT = 0,98 (0,70 à 1,36)	Φ	
			Groupe Remdésivir n = 532				Selon l'état initial :						
							• Léger ou modéré (n = 105)	54/55 (98,2 %)	46/50 (92,0 %)	n.d.	RT = 1,22 (0,82 à 1,81)	Φ	
							• Grave (n = 957)	345/486 (71,0 %)	306/471 (65,0 %)	n.d.	RT = 1,31 (1,12 à 1,52)	↑ en faveur	
			Groupe témoin n = 516				Apparition des symptômes depuis						
							• ≤ 10 jours (n = 676)	270/356 (75,8 %)	212/320 (66,6 %)	n.d.	RRI = 1,37 (1,14 à 1,64)	↑ en faveur	
							• > 10 jours (n = 383)	129/184 (70,1 %)	139/199 (69,8 %)	n.d.	RRI = 1,20 (0,94 à 1,52)	Φ	
							Amélioration (moyenne) après 15 ± 2 jours (échelle ordinale) – Population totale (n = 1 062)	n.d.	n.d.	p < 0,001	RC = 1,5 (1,2 à 1,9)	↑ en faveur	
							Selon l'échelon initial :						
							• 4	n.d.	n.d.	n.d.	RC = 1,5 (0,8 à 2,7)	Φ	
							• 5	n.d.	n.d.	n.d.	RC = 1,6 (1,2 à 2,3)	↑ en faveur	
							• 6	n.d.	n.d.	n.d.	RC = 1,4 (0,9 à 2,3)	Φ	
							• 7	n.d.	n.d.	n.d.	RC = 1,2 (0,8 à 1,9)	Φ	
							Selon l'état initial :						
							• Léger ou modéré (n = 105)	n.d.	n.d.	n.d.	RC = 1,5 (0,7 à 3,0)	↑ en faveur	
							• Grave (n = 957)	n.d.	n.d.	n.d.	RC = 1,6 (1,2 à 1,9)	↑ en faveur	
							Apparition des symptômes depuis						
							• ≤ 10 jours (n = 676)	n.d.	n.d.	p < 0,001	RC = 1,7 (1,3 à 2,2)	Φ	
							• > 10 jours (n = 383)	n.d.	n.d.	p = 0,125	RC = 1,3 (0,9 à 1,9)		
							Durée (jours) de première hospitalisation – Médiane (EIQ)	12 (6-28)	17 (8-28)	n.d.	Diff = -5,0 (-7,7 à -2,3)	↓ en faveur	
							Durée (jours) du besoin en oxygénation – Médiane (EIQ)						
							• Avec besoin d'oxygénation au départ (échelon 5, 6 ou 7)	13 (5-28)	21 (8-28)	n.d.	Diff = -8,0 (- 11,8 à - 4,2)	↓ en faveur	
							• Sans besoin d'oxygénation au départ (échelon 4)	4 (2-12)	5,5 (1-15)	n.d.	Diff = - 1,0 (- 7,6 à 5,6)	Φ	

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'intérêt	Résultats rapportés					Conclusions des auteurs
								Résultats intervention	Résultats comparateurs	p	RR, RC, RA, RRI, RT (IC 95%)	Direction de l'effet (Φ ↑ ↓)	
							<u>Nombre de nouveaux sujets ayant reçu de l'oxygénation</u> – n/tot (%)	27/75 (36,0 %)	28/63 (44,4 %)	n.d.	Diff = - 8 (- 24 à 8)	Φ	
							<u>Durée (jours) du besoin en oxygénation à haut débit ou en ventilation non effractive (NIV)</u> – Médiane (EIQ)						
							- Avec besoin d'oxygénation haut débit ou NIV au départ (échelon 6) - Sans besoin d'oxygénation haut débit ou NIV au départ (échelon 4 ou 5)	6 (3-18)	6 (3-16)	n.d.	Diff = 0 (- 2,6 à 2,6)	Φ	
								3 (1-10,5)	4 (2-23,5)	n.d.	Diff = - 1,0 (- 4,0 à 2,0)	Φ	
							<u>Nombre de nouveaux sujets ayant reçu de l'oxygénation haut débit ou NIV</u> – n/tot (%)	52/307 (16,9 %)	64/266 (24,1 %)	n.d.	Diff = - 7 (- 14 à - 1)	↓ en faveur	
							<u>Durée (jours) du besoin en ventilation mécanique ou ECMO</u> – Médiane (EIQ)						
							- Avec besoin de ventilation mécanique ou ECMO au départ (échelon 7) - Sans besoin de ventilation mécanique ou ECMO au départ (échelon 4, 5 ou 6)	17 (9-28)	20 (8-28)	n.d.	Diff = - 3,0 (- 9,3 à 3,3)	Φ	
								21,5 (9-28)	23 (12-28)	n.d.	Diff = 1,0 (- 6,0 à 8,0)	Φ	
							<u>Nombre de nouveaux sujets ayant une ventilation mécanique ou ECMO</u> – n/tot (%)	52/402 (12,9 %)	82/364 (22,5 %)	n.d.	Diff = -10 (- 15 à - 4)	↓ en faveur	
							<u>Mortalité (14 jours)</u> – n/tot (%)						
							Total (échelon initial : 4 à 7)	35/541 (6,5 %)	61/521 (11,7 %)	n.d.	RRI = 0,55 (0,36 à 0,83)	↓ en faveur	
							Mortalité estimée pour 14 jours avec une analyse de Kaplan Meier (K-M) – % (IC à 95 %)	6,7 % (4,8 à 9,2)	11,9 (9,4 à 15,0)			↓ en faveur	
							<u>Mortalité (28 jours)</u> – n/tot (%) :						
							Total (échelon initial : 4 à 7)	59/541 (10,9 %)	77/521 (14,8 %)	n.d.	RRI = 0,73 (0,52 à 1,03)	Φ	
							Mortalité estimée pour 28 jours avec une analyse de K-M – % (IC à 95 %)	11,4 % (9,0 à 14,5)	15,2 % (12,3 à 18,6)			Φ	
							Selon l'échelon initial – n/tot (%) K-M :						
							4	3/75 (4,0 %) K-M = 4,1 %	3/63 (4,8 %) K-M = 4,8 %	n.d.	RRI = 0,82 (0,17 à 4,07)	Φ	
							5	9/232 (3,9 %) K-M = 4,0 %	25/203 (12,3 %) K-M = 12,7 %	n.d.	RRI = 0,30 (0,14 à 0,64)	↓ en faveur	
							6	19/95 (20,0 %) K-M = 21,2 %	20/98 (20,4 %) K-M = 20,4 %	n.d.	RRI = 1,02 (0,54 à 1,91)	Φ	
							7	28/131 (21,4 %) K-M = 21,9 %	29/154 (18,8 %) K-M = 19,3 %	n.d.	RRI = 1,13 (0,67 à 1,89)	Φ	
							Selon l'état initial : Léger ou modéré (n = 105)						

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'intérêt	Résultats rapportés					Conclusions des auteurs	
								Résultats intervention	Résultats comparateurs	p	RR, RC, RA, RRI, RT (IC 95%)	Direction de l'effet (Φ ↑ ↓)		
Goldman et coll. 2020 (8 pays)	ECRA, devis ouvert	6 au 26 mars 2020	Population randomisée n = 402 Groupe Remdésivir (5 jours) n = 202 Groupe Remdésivir (10 jours) n= 200 Population analysée (efficacité et innocuité) n = 397 Groupe Remdésivir (5 jours) n = 200 Groupe Remdésivir (10 jours) N = 197	- ≥ 12 ans - Infection au SRAS-CoV-2 confirmée - Hospitalisé - Preuve d'infiltration à la radiographie Saturation en oxygène ≤ 94 % OU avec oxygénation	Remdésivir, 200 mg IV, jour 1 puis 100 mg/jour du jour 2 à 5.	Remdésivir, 200 mg IV, jour 1 puis 100 mg/jour du jour 2 à 10.	Grave (n = 957)	2/55 (3,6 %) 57/486 (11,7 %)	3/50 (6,0 %) 74/471 (15,7 %)	n.d. n.d.	RRi = 0,60 (0,10 à 3,56) RRI = 0,74 (0,52 à 1,04)	Φ Φ	Our trial did not show a significant difference in efficacy between a 5-day course and a 10-day course of intravenous remdesivir treatment in patients with severe Covid-19 due to SARS-CoV-2 who did not require mechanical ventilation at baseline. Patients who progress to mechanical ventilation may benefit from 10 days of remdesivir treatment; further evaluation of this subgroup and of other high-risk groups, such as immunocompromised persons, is needed to determine the shortest effective duration of therapy.	
							Effets indésirables (population « as-treated ») – n/tot, (%)							
							El sévère (grade 3 et 4)	273/532 (51 %)	295/516 (57 %)	P = 0,058	n.d.	Φ		
							El majeurs	130/532 (24 %)	163/516 (32 %)	p = 0,010	n.d.	↓ en faveur		
							El ayant causé l'arrêt du traitement	57/532 (10,7 %)	77/516 (14,9 %)	n.d.	n.d.	Φ		
							Temps (jours) avant une amélioration clinique d'au moins 2 échelons (échelle ordinale) – Médiane (EIQ)							
							Population analysée	10 (n.d.)	11 (n.d.)	n.d.	RRI = 0,79 (0,61 à 1,01)	Φ		
							Amélioration clinique d'au moins 2 échelons (échelle ordinale) après 14 jours – n/tot, (%)							
							Population analysée	129/200 (64,5 %)	107/197 (54,3 %)	p* = 0,14	Diff* = -6,5 % (-15,7 à 2,8) RC* = 0,75 (0,51 à 1,12)	Φ		
							Temps (jours) avant le rétablissement (atteinte des échelons 6 ou 7) – Médiane (EIQ)							
							Population analysée	10 (6-18)	11 (7 – n.e.)	n.d.	RRI = 0,81 (0,64 à 1,04)	Φ		
							Patients rétablis au jour 14 – n/tot (%)							
							Population analysée	129/200 (64,5 %)	106/197 (53,8 %)	n.d.	Diff* = -6,3 % (- 15,4 à 2,8)	Φ		
							Mortalité (28 jours) – %	8 %	11 %	n.d	n.d.	Φ		
							Effets indésirables – n/tot, (%)							
							El totaux	141/200 (70,5 %)	145/197 (73,6 %)	n.d	Diff* = 0,8 (- 8,1 à 9,6)	Φ		
							El sévère (grade 3 et 4)	61/200 (30,5 %)	84/197 (42,6 %)	n.d	Diff* = 8,6 (- 0,5 à 17,6)	Φ		
							El majeurs	42/200 (21,0 %)	68/197 (34,5 %)	n.d	Diff = 10,8 (2,4 à 19,2)	↓ en faveur		
							El ayant causé l'arrêt du traitement	9/200 (4,5 %)	20/197 (10,2 %)	n.d	Diff * = 4,8 (- 0,5 à 10,1)	Φ		
Spinner et coll. 2020 (12 pays)	ECRA, devis ouvert	15 mars au 18 avril 2020	Population randomisée n = 596 <u>Groupe 10 jours :</u> n = 197 <u>Groupe 5 jours :</u>	- ≥ 12 ans - ≥ 40 kg - Infection au SRAS-CoV-2 confirmée depuis 4 jours ou moins - Hospitalisé	<u>Groupe 10 jours :</u> Remdésivir, 200 mg IV, jour 1 puis 100 mg/jour du jour 2 à 10. <u>Groupe 5 jours :</u> Remdésivir,	Soins standards	Risque d'un changement positif d'échelon -Groupe 5 jours						↑ en faveur ↑ en faveur	Among patients with moderate COVID-19, those randomized to a 10-day course of remdesivir did not have a statistically significant difference in clinical status compared with standard care at 11 days after initiation of treatment. Patients randomized
							○ 11 jours de suivi	n.d.	n.d.	p = 0,02	RC = 1,65 (1,09 à 2,48) n.d.			
							○ 14 jours de suivi	n.d.	n.d.	p = 0,03	n.d.			
							○ 28 jours de suivi	n.d.	n.d.	p = 0,08	n.d.			

Auteur Année (Pays)	Type d'étude	Début de l'étude et fin de l'enrôlement	Nombre total de participants (N)	Population (adulte, enfant, condition particulière, sévérité)	Intervention	Comparateur	Paramètres d'intérêt	Résultats rapportés					Conclusions des auteurs
								Résultats intervention	Résultats comparateurs	p	RR, RC, RA, RRI, RT (IC 95%)	Direction de l'effet (Φ ↑ ↓)	
			n = 199 <u>Groupe témoin :</u> n = 200 Population incluse dans l'analyse primaire n = 584 <u>Groupe 10 jours :</u> n = 193 <u>Groupe 5 jours :</u> n = 191 <u>Groupe témoin :</u> n = 200	- Pneumonie COVID-19 modérée définie par : ○ Preuve d'infiltration à la radiographie ○ Saturation en oxygène > 94 %	200 mg IV, jour 1 puis 100 mg/jour du jour 2 à 5.		- Groupe 10 jours ○ 11 jours de suivi ○ 14 jours de suivi ○ 28 jours de suivi	n.d. n.d. n.d.	n.d. n.d. n.d.	p = 0,18 p = 0,03 p = 0,03	n.d. n.d. n.d.	Φ Φ ↑ en faveur ↑ en faveur	to a 5-day course of remdésivir had a statistically significant difference in clinical status compared with standard care, but the difference was of uncertain clinical importance.
							<u>Temps (jours) avant une amélioration clinique d'au moins 2 échelons (échelle ordinale) – Médiane (EIQ)</u> - Groupe 5 jours - Groupe 10 jours	6 (5-14) 8 (4-14)	8 (5-22) 8 (5-22)	n.d. n.d.	RRI = 1,15 (0,93 à 1,42) RRI = 1,16 (0,93 à 1,43)	Φ Φ	
							<u>Amélioration clinique d'au moins 2 échelons (échelle ordinale) – n/tôt (%)</u> - Groupe 5 jours ○ 11 jours de suivi ○ 14 jours de suivi ○ 28 jours de suivi - Groupe 10 jours ○ 11 jours de suivi ○ 14 jours de suivi ○ 28 jours de suivi	134/191 (70 %) 146/191 (76 %) 171/191 (90 %) 126/193 (65 %) 148/193 (77 %) 174/193 (90 %)	121/200 (61 %) 135 (68 %) 166 (83 %) 121/200 (61 %) 135 (68 %) 166 (83 %)	n.d. n.d. n.d. n.d. n.d. n.d.	Diff = 9,7 (0,1 à 19,1) n.d. n.d. Diff = 4,8 (- 5,0 à 14,4) n.d. n.d.	↑ en faveur Φ Φ Φ Φ Φ Φ	
							<u>Temps (jours) avant le rétablissement (atteinte des échelons 6 ou 7) – Médiane (EIQ)</u> - Groupe 5 jours - Groupe 10 jours	6 (5-10) 8 (4-13)	7 (4-15) 7 (4-15)	n.d. n.d.	RRI = 1,18 (0,96 à 1,45) RRI = 1,11 (0,90 à 1,37)	Φ Φ	
							<u>Patients rétablis – n/tot (%)</u> - Groupe 5 jours ○ 11 jours de suivi ○ 14 jours de suivi ○ 28 jours de suivi - Groupe 10 jours ○ 11 jours de suivi ○ 14 jours de suivi ○ 28 jours de suivi	141/191 (74 %) 153/191 (80 %) 175/191 (92 %) 132/193 (68 %) 153/193 (79 %) 178/193 (92 %)	128/200 (64 %) 145/200 (73 %) 170/200 (85 %) 128/200 (64 %) 145/200 (73 %) 170/200 (85 %)	n.d. n.d. n.d. n.d. n.d. n.d.	Diff = 9,8 (0,3 à 19,0) n.d. n.d. Diff = 4,4 (- 5,0 à 13,8) n.d. n.d.	↑ en faveur Φ Φ Φ Φ Φ Φ	
							<u>Mortalité (28 jours) – % (IC à 95 %)</u> - Groupe 5 jours - Groupe 10 jours	1 % (0 à 2,6) 2 % (0 à 3,6)	2 % (0,1 à 4,1) 2 % (0,1 à 4,1)	p = 0,43 p = 0,72	n.d. n.d.	Φ Φ	

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'intérêt	Résultats rapportés					Conclusions des auteurs
								Résultats intervention	Résultats comparateurs	p	RR, RC, RA, RRI, RT (IC 95%)	Direction de l'effet (Φ ↑ ↓)	
							Effets indésirables – n/tot, (%) El total - Groupe 5 jours - Groupe 10 jours El sévères (grade 3 et 4) - Groupe 5 jours - Groupe 10 jours El majeurs - Groupe 5 jours - Groupe 10 jours El ayant causé l'arrêt du traitement - Groupe 5 jours - Groupe 10 jours	 98/191 (51 %) 113/193 (59 %) 20/191 (10 %) 24/200 (12 %) 24/193 (12 %) 9/191 (5 %) 10/193 (5 %) 4/191 (2 %) 8/193 (4 %)	 93/200 (47 %) 93/200 (47 %) 24/200 (12 %) 24/200 (12 %) 18/200 (9 %) 18/200 (9 %) S.O. S.O.	 p = 0,36 p = 0,02 n.d. n.d. p = 0,11 p = 0,17 n.d. n.d.	 Diff = 4,8 % (- 5,2 à 14,7 %) Diff = 12,0 % (1,6 à 21,8 %) n.d. n.d. Diff = -4,3 (- 9,7 à 0,9 %) Diff = -3,8 (- 9,3 à 1,4 %) n.d. n.d.	 Φ ↑ en défaveur Φ Φ Φ Φ Φ Φ	
Pan et coll. 2020 (30 pays)	ECRA, devis ouvert	22 mars au 1 ^{er} novembre 2020	Bras remdésivir Population totale : n = 5 475 Groupe remdésivir n = 2 750 Groupe témoin n = 2 725 Population ITT : n = 5 451 Groupe remdésivir n = 2 743 Groupe témoin n = 2 708	- ≥ 18 ans - Infection au SRAS-CoV-2 confirmée au cours des 72 h avant la répartition aléatoire - Hospitalisé avec : - Preuve de râles / crépitements à l'examen et SpO2 ≤ 94% ou - Insuffisance respiratoire aigüe nécessitant une ventilation mécanique et / ou un supplément d'oxygène - N'ayant pas reçu auparavant un des médicaments à l'étude - Sans transfert anticipé au cours des 72 prochaines heures.	Remdésivir, 200 mg IV, jour 1 puis 100 mg/jour du jour 2 à 10.	Soins standards locaux	Mortalité (28 jours) – n/tot (%) et estimation de Kaplan-Meier (K-M) Patients : • Ventilé • Non ventilé et sans O ₂ • Non ventilé + O ₂ faible et haut débit • Non ventilé total • Total	 98/254 (38,6 %) K-M = 43,0 % 11/661 (1,7 %) K-M = 2,0 % 192/1828 (10,5 %) K-M = 12,2 % 203/2489 (8,2 %) K-M = 9,4 % 301/2743 (11,0 %) K-M = 12,5 %	 71/233 (30,5%) K-M = 37,8 % 13/664 (2,0 %) K-M = 2,1 % 219/1811 (12,1 %) K-M = 13,8 % 232/2475 (9,4 %) K-M = 10,6 % 303/2708 (11,2 %) K-M = 12,7 %	 n.d. n.d. n.d. n.d. p = 0,50	 RT = 1,20 (0,80 à 1,8) [†] RT = 0,90 (0,31 à 2,58) [†] RT = 0,85 (0,66 à 1,09) [†] RT = 0,86 (0,67 à 1,11) [†] RT = 0,95 (0,81 à 1,11)	 Φ Φ Φ Φ Φ	These remdesivir, hydroxychloroquine, lopinavir, and interferon regimens had little or no effect on hospitalized patients with Covid-19, as indicated by overall mortality, initiation of ventilation, and duration of hospital stay.

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'intérêt	Résultats rapportés					Conclusions des auteurs
								Résultats intervention	Résultats comparateurs	p	RR, RC, RA, RRI, RT (IC 95%)	Direction de l'effet (Φ ↑ ↓)	
				-			<u>Nombre de nouveaux sujets avec une ventilation</u> – n/tot (%)	295/2489 (11,9 %)	284/2475 (11,5 %)	n.d.	n.d.	Φ	
				-			<u>Décès ou début de la ventilation mécanique</u> – n/tot (%)						
							Patients : • Ventilés	98/254 (38,6 %) K-M = 43,0 %	71/233 (30,5%) K-M = 37,8 %	n.d.	RT = 1,20 (0,80 à 1,8) [†]	Φ	
							• Non ventilés	381/2489 (15,3 %) K-M = 16,0 %	408/2475 (16,5 %) K-M = 17,3 %	n.d.	RT = 0,92 (0,76 à 1,11) [†]	Φ	
							• Total	479/2743 (17,5 %) K-M = 18,5 %	479/2708 (17,7 %) K-M = 18,9 %	n.d.	RT = 0,97 (0,85 à 1,10)	Φ	

EI : effets indésirables; EIQ : écart interquartile; IC : intervalle de confiance; ITT : intention de traiter; IV : intraveineuse; n.a. : not applicable; n.d. : non disponible; n.e. : non estimable; NSS : non statistiquement significatif; PP : *Per protocol*; RC : rapport de cotes; RCa : rapport de cotes ajusté; RRI : rapport des risques instantanés; RT : Rapport de taux; SI : Soins intensifs; s.o. : sans objet;
*valeur ajustée en fonction de la distribution de l'état clinique entre les deux groupes (test de Wilcoxon).
[†] IC à 99 %.

Tableau B-3b Résultats des études primaires incluses – Études de cohortes rétrospectives

Auteur	Population	Pays	Paramètre	Exposition	Comparateur	Événements gr. Traité	N gr. Traité	Événements gr. Ctrl.	N gr. Ctrl.	Donnée disponible	Estimé	Borne inf	Borne sup
Mazzitelli 2023	Personnes de 18 ans et plus, non hospitalisées	Italie	Hospitalisation	remdésivir	Non exposés	3	316	56	365	OR ajusté	0,049	0,015	0,163
	Infection au SRAS-CoV-2 confirmée et présence de facteur de risque de COVID-19 sévère												
Colaneri 2022	Personnes de 18 ans et plus, non hospitalisées ou hospitalisés pour une autre raison que la covid.	Italie	Hospitalisation	remdésivir	Non exposés	0	7	9	17	HR ajusté	0,05	0	0,65
	Greffe d'organe solide (immunosupprimé)												
Picciacco 2022	Personnes de 12 ans et plus et ≥40 kg, non hospitalisées	États-Unis	Hospitalisation	remdésivir	Non exposés	7	82	11	90	8,5 % vs 12,2 % (valeur de p = 0,58)	n.a	n.a	n.a
	Infection au SRAS-CoV-2 confirmée et présence de facteur de risque de COVID-19 sévère												
Rajme-Lopez 2022	Personnes de 18 ans et plus , non hospitalisées	Mexique	Hospitalisation	remdésivir	Non exposés	0	54	20	72	0 % vs 27,8 % (valeur de p < 0,001)	n.a	n.a	n.a
	Infection au SRAS-CoV-2 confirmée et présence de facteur de risque de COVID-19 sévère												
Solera 2022	Personnes de 18 ans et plus, non hospitalisées ou hospitalisés pour une autre raison que la covid.	Canada	Hospitalisation	remdésivir	Non exposés	2	86	13	106	HR ajusté	0,12	0,03	0,57
	Greffe d'organe solide (immunosupprimé)												
	Infection au SRAS-CoV-2 confirmée et présence de facteur de risque de COVID-19 sévère												

Tableau B-4 Appréciation de la preuve scientifique

Remdésivir chez des personnes non vaccinées et non hospitalisées à l'amorce du traitement

Population	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve	
REMDÉSIVIR – HOSPITALISATION LIÉE À LA COVID-19 OU MORTALITÉ						
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA de phase III à double insu multicentrique portant sur 562 participants non vaccinés, suggère que le remdésivir à raison de 200 mg IV au jour 1 et 100 mg IV aux jours 2 et 3, comparativement à un placebo, permet de réduire le risque d'hospitalisation ou de décès des personnes atteintes de la COVID-19 avec des symptômes d'intensité légère à modérée (sans recours à une oxygénothérapie) dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation, mais qui sont à risque élevé de développer des complications de la maladie ou qui ont 60 ans et plus.						
Patients (≥ 12 ans) atteints de COVID-19 avec au moins un facteur de risque d'évolution vers une COVID-19 de stade sévère	Quantité d'études : 1	Modérée	s.o. (1 étude)	Modéré (Uniquement sur les hospitalisations)	Faible (contexte clinique lié aux variants en circulation au moment de l'étude, population non vaccinée, étude quasi exclusivement réalisée aux États-Unis)	Modéré
	Devis : 1 ECRA à double insu					
	N total = 562					
	Biais/limites : modéré					
Non hospitalisés	Précision : étude arrêtée prématurément pour des raisons administratives					

Population	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve	
REMDÉSIVIR – CONSULTATION MÉDICALE LIÉE À LA COVID-19 OU MORTALITÉ						
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA de phase III à double insu multicentrique portant sur 562 participants non vaccinés, suggère que le remdésivir à raison de 200 mg IV au jour 1 et 100 mg IV aux jours 2 et 3, comparativement à un placebo, permet de réduire le risque de consultation médicale ou de décès des personnes atteintes de la COVID-19 avec des symptômes d'intensité légère à modérée (sans recours à une oxygénothérapie) dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation, mais qui sont à risque élevé de développer des complications de la maladie ou qui ont 60 ans et plus.						
Patients (≥ 12 ans) atteints de COVID-19 avec au moins un facteur de risque d'évolution vers une COVID-19 de stade sévère Non hospitalisé	Quantité d'études : 1	Faible	s.o. (1 étude)	Modéré (uniquement sur les consultations médicales)	Faible (contexte clinique lié aux variants en circulation au moment de l'étude, population non vaccinée, étude quasi exclusivement réalisée aux États-Unis)	Faible
	Devis : 1 ECRA à double insu N total = 562					
	Biais/limites : modéré					
	Précision : étude arrêtée prématurément pour des raisons administratives					

Population	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve	
REMDÉSIVIR –MORTALITÉ TOUTE CAUSE						
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA de phase III à double insu multicentrique portant sur 562 participants non vaccinés, ne permet pas d'établir un lien entre l'usage de remdésivir à raison de 200 mg IV au jour 1 et 100 mg IV aux jours 2 et 3, comparativement à un placebo, et le risque de décès des personnes atteintes de la COVID-19 avec des symptômes d'intensité légère à modérée (sans recours à une oxygénothérapie) dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation, mais qui sont à risque élevé de développer des complications de la maladie ou qui ont 60 ans et plus.						
Patients (≥ 12 ans) atteints de COVID-19 avec au moins un facteur de risque d'évolution vers une	Quantité d'études : 1	Faible	s.o. (1 étude)	Aucun (pas de décès rapportés)	Faible (contexte clinique lié aux variants en circulation au moment de l'étude, population non vaccinée, étude quasi	Insuffisant
	Devis : 1 ECRA à double insu N total = 562					

Population	Qualité méthodologique		Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve
COVID-19 de stade sévère	Biais/limites : modéré				exclusivement réalisée aux États-Unis)	
Non hospitalisé	Précision : étude arrêtée prématurément pour des raisons administratives					

Population	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve	
REMDÉSIVIR – INNOCUITÉ						
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA de phase III à double insu multicentrique portant sur 562 participants non vaccinés, suggère que le remdésivir à raison de 200 mg IV au jour 1 et 100 mg IV aux jours 2 et 3, comparativement à un placebo, n'entraîne pas d'effets indésirables majeurs supplémentaires.						
Patients (≥ 12 ans) atteints de COVID-19 avec au moins un facteur de risque d'évolution vers une COVID-19 de stade sévère	Quantité d'études : 1	Faible	s.o. (1 étude)	Aucun (pas de différence SS entre les groupes)	Faible (contexte clinique lié aux variants en circulation au moment de l'étude, population non vaccinée, étude quasi exclusivement réalisée aux États-Unis)	Faible à modéré
	Devis : 1 ECRA à double insu					
	N total = 562					
	Biais/limites : modéré					
	Non hospitalisé					
	Précision : étude arrêtée prématurément pour des raisons administratives					

Remdésivir chez des personnes qui ont au moins reçu une primovaccination complète et non hospitalisées à l'amorce du traitement

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve	
Hospitalisation des sujets COVID-19 non hospitalisés et qui ont reçu au moins une primovaccination complète à l’amorce du traitement							
L’état actuel des connaissances scientifiques, basé sur les résultats de cinq études de cohortes rétrospectives, suggère que le remdésivir à raison de 200 mg IV au jour 1 et de 100 mg IV aux jours 2 et 3, comparativement à une absence de traitement pharmacologique, permet de réduire le risque d’hospitalisation des personnes atteintes de la COVID-19 qui ont des symptômes d’intensité légère à modérée (sans recours à une oxygénothérapie), dont l’état de santé ne requiert pas une hospitalisation, mais qui sont à risque de développer des complications de la maladie							
REMDÉSIVIR	COVID-19 Non hospitalisée	Quantité d’études : 5	Faible à modérée	Modérée à élevée	Modéré	Faible	Faible
		Devis : 5 cohortes rétrospectives		4/5 études ont rapporté une diminution statistiquement significative du nombre des hospitalisations associées à l’usage de remdésivir		Biais et limites associés au devis, populations à l’étude, contexte épidémiologique, nombre de participants	
		Biais/limites : Modéré à élevé					
		Précision : faible nombre de participants					

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique		Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve
Hospitalisation des <u>sujets immunosupprimés</u> COVID-19 non hospitalisés et qui ont reçu au moins une primovaccination complète à l'amorce du traitement							
Étude							
REMDÉSIVIR	COVID-19 Non hospitalisée	Quantité d'études : 2	Faible à modérée	Modérée	Modéré	Faible	Faible
		Devis : 2 cohortes rétrospectives		2/2 études ont rapporté une diminution statistiquement significative du		Biais et limites associés au devis, populations à l'étude, contexte	
		Biais/limites : modéré à élevé					

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve
Hospitalisation des <u>sujets immunosupprimés</u> COVID-19 non hospitalisés et qui ont reçu au moins une primovaccination complète à l'amorce du traitement						
Étude						
		Précision : faible nombre de participants		nombre des hospitalisations associée à l'usage de remdésivir		épidémiologique, nombre de participants

Remdésivir chez des patients hospitalisés avec ou sans besoin en oxygénothérapie

Population	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve	
REMDÉSIVIR – AMÉLIORATION CLINIQUE						
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur deux ECRA à double insu et deux ECRA à devis ouvert, avec un total de 3 423 sujets, suggère que l'usage du remdésivir n'a pas d'influence favorable sur l'amélioration clinique chez des sujets (12 ans ou plus et pesant au moins 40 kg) atteints de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation et une oxygénothérapie à faible débit au moment de l'amorce du traitement, comparativement à ceux qui ne reçoivent que les soins standards ou un placebo.						
Patients (≥ 12 ans) atteints de COVID-19 Hospitalisés, AVEC besoin d'oxygénothérapie	Quantité d'études : 4	Modérée	Modérée 1 étude avec amélioration SS en faveur du remdésivir (n = 1 062) et 3 études sans différence SS (n = 2350)	Aucun à faible	Modérée (contexte clinique, outil d'évaluation, contexte épidémiologique)	Modéré
	Devis : 2 ECRA à double insu + 2 ECRA à devis ouvert N total = 3 423					
	Biais/limites : faible					
	Précision et puissance : moyenne					

Population	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve	
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur un ECRA à devis ouvert et un ECRA à double insu, avec 734 sujets, suggère que l'usage du remdésivir pourrait conduire à une amélioration clinique chez des patients (12 ans ou plus et pesant au moins 40 kg) atteints de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation, mais sans besoin d'oxygénothérapie au moment de l'amorce du traitement comparativement à ceux recevant uniquement les soins standards ou un placebo.						
Patients (≥ 12 ans) atteints de COVID-19 Hospitalisés, SANS besoin d'oxygénothérapie	Quantité d'études : 2	Modérée	Modérée 1 étude avec amélioration SS en faveur du remdésivir (n = 596) et 1 étude sans différence SS (n = 138)	Faible	Élevée (contexte clinique, outil d'évaluation, population majoritairement en Amérique du Nord et en Europe)	Faible
	Devis : 1 ECRA à devis ouvert + 1 ECRA à double insu N total = 734					
	Biais/limites : modéré					
	Précision et puissance : moyenne					
REMDÉSIVIR – RÉTABLISSEMENT						
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur un ECRA à double insu avec 1 062 sujets, suggère que l'usage du remdésivir, particulièrement dans un délai de 10 jours suivant l'apparition des symptômes, permettrait un rétablissement plus rapide et pour un plus grand nombre de sujets (12 ans ou plus et pesant au moins 40 kg) atteints de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation et une oxygénothérapie à faible débit au moment de l'amorce du traitement comparativement à ceux qui ne reçoivent qu'un placebo.						
Patients (≥ 12 ans) atteints de COVID-19 Hospitalisés, AVEC besoin d'oxygénothérapie	Quantité d'études : 1	Modérée	S.O. (1 étude)	Faible	Élevée (contexte clinique, outil d'évaluation, population majoritairement d'Amérique du Nord et d'Europe)	Modéré
	Devis : ECRA à double insu N total = 1 062					
	Biais/limites : faible					
	Précision et puissance : moyenne					

Population	Qualité méthodologique		Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur deux ECRA à devis ouvert et un ECRA à double insu, avec un total de 934 sujets, suggère que l'usage du remdésivir n'a pas d'influence favorable sur le rétablissement d'un plus grand nombre de patients (12 ans ou plus et pesant au moins 40 kg) atteints de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation, mais sans besoin d'oxygénothérapie au moment de l'amorce du traitement comparativement à ceux qui ne reçoivent que les soins standards ou un placebo.						
Patients (≥ 12 ans) atteints de COVID-19 Hospitalisés, SANS besoin d'oxygénothérapie	Quantité d'études : 3	Modérée	Élevée	Aucun à faible	Élevée (contexte clinique, outil d'évaluation, population majoritairement en Amérique du Nord et en Europe)	Faible
	Devis : : 1 ECRA à devis ouvert + 1 ECRA à double insu					
	N total = 934					
	Biais/limites : modéré					
	Précision et puissance : faible		Pas de différence SS dans deux études (n = 734) et diminution de la durée de l'hospitalisation dans une étude (n = 200)			
REMDÉSIVIR - PROGRESION VERS VENTILATION MÉCANIQUE INVASIVE OU ECMO						
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur deux ECRA à double insu et cinq ECRA à devis ouvert, avec un total de 11 867 sujets, suggère que l'usage du remdésivir, comparativement aux soins standards ou à un placebo, pourrait réduire modestement le risque de recourir à une ventilation mécanique ou ECMO chez des sujets (18 ans et plus) atteints de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation et une oxygénothérapie au moment de l'amorce du traitement.						
Patients (≥ 18 ans) atteints de COVID-19 Hospitalisés, AVEC besoin d'oxygénothérapie	Quantité d'études : 7	Faible à modérée	Faible à modérée	Faible	Faible à modérée Population, impact des soins standards	Faible à modéré
	Devis : 2 ECRA à double insu + 5 ECRA à devis ouvert					
	N total = 11 867					
	Biais/limites : modéré					
	Précision et puissance : faible		3 études avec amélioration SS en faveur du remdésivir (n = 10 618) et 4 études sans différence SS (n = 1 249)			

Population	Qualité méthodologique		Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur deux ECRA à devis ouvert avec 796 sujets, suggère que l'usage du remdésivir n'a pas d'influence favorable sur le nombre de patients (12 ans ou plus et pesant au moins 40 kg) atteints de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation, mais sans besoin d'oxygénothérapie au moment de l'amorce du traitement, qui auraient besoin de recourir à une ventilation mécanique invasive ou à un ECMO lors de l'épisode de soins comparativement à ceux qui ne reçoivent que les soins standards .						
Patients (≥ 12 ans) atteints de COVID-19	Quantité d'études : 2	Faible	Élevée 2 études sans différence SS (n=796)	Aucun	Faible (trop peu d'évènements)	Faible
Hospitalisés, SANS besoin d'oxygénothérapie	Devis : ECRA N total = 796					
	Biais/limites : modéré					
	Précision et puissance : : faible					
REMDÉSIVIR – MORTALITÉ						
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur deux ECRA à double insu et cinq ECRA à devis ouvert, avec un total de 11 867 sujets, suggère que l'usage du remdésivir, comparativement aux soins standards ou à un placebo, n'a pas d'influence sur la mortalité des sujets (18 ans et plus) atteints de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation et une oxygénothérapie au moment de l'amorce du traitement.						
Patients (≥ 18 ans) atteints de COVID-19	Quantité d'études : 7	Modérée à élevée	Élevée 7 études sans différence SS (n = 11 867)	Aucun	Élevée	Élevé
	Devis : 2 ECRA à double insu, 5 ECRA à devis ouvert N total = 11 867					
	Biais/limites : faible à modéré					
	Précision et puissance : moyenne					
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur des analyses de sous-groupes d'un ECRA à double insu et de deux ECRA à devis ouvert, avec un total de 10 618 sujets, suggère que l'usage du remdésivir, comparativement aux soins standards ou à un placebo, pourrait réduire le risque de décès chez des sujets (18 ans et plus) atteints de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation et une oxygénothérapie à faible débit au moment de l'amorce du traitement.						
Patients (≥ 18 ans) atteints de COVID-19	Quantité d'études : 3 (analyses de sous-groupes)	Faible	Élevée 3 études avec amélioration SS en faveur du remdésivir	Faible à modéré	Modérée Population, impact des soins standards	Modéré
Hospitalisés, AVEC besoin d'oxygénothérapie à faible débit	Devis : 1 ECRA à double insu, 2 ECRA à devis ouvert N total = 10 618					

Population	Qualité méthodologique		Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve
	Biais/limites : modéré à élevé		chez patients non ventilés (n = 10 618)			
	Précision et puissance : inconnue					
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur trois ECRA à devis ouvert et un ECRA à double insu, avec un total de 2 259 sujets, suggère que l'usage du remdésivir n'a pas d'influence favorable sur la mortalité à 28 jours des sujets (12 ans ou plus et pesant au moins 40 kg) atteints de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation, mais sans besoin d'oxygénothérapie au moment de l'amorce du traitement comparativement à ceux qui n'ont reçu que les soins standards ou un placebo.						
Patients (≥ 12 ans) atteints de COVID-19 Hospitalisés, SANS besoin d'oxygénothérapie	Quantité d'études : 4	Faible	Élevée Pas de différence SS dans les quatre études (n = 2 259)	Aucun	Faible (trop peu d'évènements)	Faible
	Devis : 3 ECRA à devis ouvert + 1 ECRA à double insu N total = 2 259					
	Biais/limites : modéré					
	Précision et puissance : moyenne					
REMDÉSIVIR – DURÉE DU TRAITEMENT						
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur deux ECRA à devis ouvert, comprenant une étude sans groupe comparateur, avec un total de 898 sujets, suggère qu'il n'y a pas de différence d'efficacité entre un traitement d'une durée de 5 jours et un traitement d'une durée de 10 jours chez des sujets (12 ans et plus et 40 kg et plus) atteints de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation avec ou sans recours à une oxygénothérapie.						
Patients (≥ 12 ans) atteints de COVID-19 Hospitalisés	Quantité d'études : 2	Modérée 1 étude sans groupe comparateur (placebo ou soins standards)	Élevée	Aucune différence significative entre les deux groupes. Impact similaire	Élevée (contexte clinique, outil d'évaluation, population majoritairement d'Amérique du Nord)	Faible
	Devis : 2 ECRA à devis ouvert N total = 898					
	Biais/limites : modéré					
	Précision et puissance : moyenne					

Population	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve	
REMDÉSIVIR – INNOCUITÉ						
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur 75 études dont neuf ECRA conduits dans le contexte de la COVID-19 chez des sujets (12 ans ou plus et pesant au moins 40 kg) hospitalisés, semble indiquer que l'usage du remdésivir comparativement aux soins standards ou à un placebo n'entraîne pas d'effets indésirables majeurs supplémentaires et que les effets indésirables les plus fréquents consistent en une augmentation des transaminases (ALT, AST) et en l'apparition d'atteintes rénales aiguës ou de bradycardie.						
Patients (≥ 12 ans) atteints de COVID-19 Hospitalisés	Quantité d'études : 77	Faible	Modérée	Modéré	Élevée (contexte clinique, outil d'évaluation, population majoritairement de Chine et d'Amérique du Nord)	Modéré
	Devis : ECRA, cohortes, série de cas, étude de cas, pharmacocinétique, pharmacovigilance N total = 36 336					
	Biais/limites : moyen					
	Précision et puissance : faible					
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur trois études de pharmacovigilance conduites dans le contexte de la COVID-19 chez des sujets (12 ans ou plus et pesant au moins 40 kg) hospitalisés, semble indiquer que l'usage du remdésivir, comparativement à d'autres traitements potentiels contre la COVID-19 ⁴¹ , pourrait augmenter le risque de bradycardie sinusale ou autres effets indésirables de nature cardiaque.						
Patients (≥ 12 ans) atteints de COVID-19 Hospitalisés	Quantité d'études : 4	Faible à modérée	Modérée	Faible à modéré	Modérée	Modéré
	Devis : pharmacovigilance N total = 16 681					
	Biais/limites : moyen à élevé					
	Précision et puissance : aucune analyse statistique pour calcul de puissance					

S.O. : sans objet

⁴¹ Hydroxychloroquine, tocilizumab, lopinavir/ritonavir, dexaméthasone, méthylprednisolone.

ANNEXE C

Recommandations cliniques

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

Jurisdiction	Recommandation
Allemagne – 20 novembre 2023 [Robert Koch Institut, 2023]	Remdesivir 200mg IV on day 1, followed by 100mg IV on days 2 and 3 can be considered within 7 days of symptom onset <u>as an alternative</u> to nirmatrelvir/ritonavir.
Australie – 29 mai 2023 [National COVID-19 Clinical evidence taskforce, 2023]	Patients non hospitalisés Consider using remdesivir within 7 days of symptom onset in unvaccinated* adults with COVID-19 who do not require oxygen and who have one or more risk factors for disease progression. In addition to at-risk unvaccinated adults, also consider using remdesivir within 7 days of symptom onset in adults with COVID-19 who do not require oxygen and are immunocompromised; or are at particularly high risk of severe disease on the basis of advanced age and multiple risk factors. Consider using remdesivir for the treatment of COVID-19 within 7 days of symptom onset in pregnant women who do not require oxygen and who have one or more additional risk factors for disease progression. Consider using, in exceptional circumstances, remdesivir for the treatment of COVID-19 within 7 days of symptom onset in children and adolescents aged 12 years and over and weighing at least 40 kg who do not require oxygen and who are at high risk of deterioration. Consider using, in exceptional circumstances, remdesivir for the treatment of COVID-19 within 7 days of symptom onset in children and adolescents aged 28 days and over and weighing at least 3 kg who do not require oxygen and are at high risk of deterioration, where other treatments are not available / appropriate. Patients hospitalisés Remdesivir for adults <u>Conditional recommendation</u> : Consider using remdesivir in adults with COVID-19 who require oxygen but do not require invasive or non-invasive ventilation.

Jurisdiction	Recommendation
	<u>Not recommended</u> : Do not start remdesivir in adults hospitalised with COVID-19 who require non-invasive or invasive ventilation. Remdesivir for pregnant or breastfeeding women <u>Conditional recommendation</u>: Consider using remdesivir for pregnant or breastfeeding women hospitalised with moderate to severe COVID-19 who do not require non-invasive or invasive ventilation. <u>Not recommended</u> : Do not start remdesivir in pregnant or breastfeeding women hospitalised with COVID-19 who require non-invasive or invasive ventilation. Remdesivir for children or adolescents Consider using, in exceptional circumstances, remdesivir for the treatment of COVID-19 in children and adolescents aged 28 days or older and weighing at least 3 kg who are hospitalised with severe COVID-19 (considered likely to progress to ventilation), who require systemic corticosteroids and oxygen but do not require non-invasive or invasive ventilation, where other treatments are not available / appropriate..
Belgique – Novembre 2023 [KCE, 2023]	Patients non hospitalisés Antivirals should be proposed to severely immunocompromised patients, as they are at high risk of progressing to severe disease. They should be proposed AS EARLY AS POSSIBLE (targeting < 5 days) from start of symptoms, in the following order: • Nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®, oral), for 5 days, after careful evaluation of drug-drug interactions (conditional recommendation, low quality of evidence) • Remdesivir (Veklury®, IV) for 3 days - only for high-risk patients when Nirmatrelvir/ritonavir is contra-indicated, only in hospital setting (conditional recommendation, moderate quality of evidence)
Canada (BCCDC) – 14 novembre 2023 [BCCDC, 2023]	Patients hospitalisés <u>Critically Ill Patients</u> Remdesivir is not recommended outside of approved clinical trials as it has not demonstrated to improve survival or time to recovery. <u>Severely Ill Patients</u> Remdesivir 200mg IV on day 1 followed by 100mg IV on days 2-5 can be considered in patients who are not receiving baricitinib for COVID-19-related inflammation/cytokine storm.

Jurisdiction	Recommendation
	Remdesivir has demonstrated a small survival (14.6% vs. 16.3%, $p=0.03$) in the final analysis of SOLIDARITY and need for requiring mechanical ventilation (8% vs. 15%) as a secondary endpoint of CATCO. As data supporting the use of baricitinib is stronger, baricitinib should be initiated first in those meeting criteria. Remdesivir may be added to baricitinib in patients who are deteriorating (but not requiring organ support), or not improving despite baricitinib as the combination has been shown to reduced recovery time and improved clinical status for patients with severe COVID-19 (ACTT-2). If remdesivir is used for this indication, a 5-day course is recommended as a 10-day course was shown to be equivalent but increased the length of hospital stay. Patients non hospitalisés <u>Mildly Ill Patients</u> Remdesivir 200mg IV on day 1, followed by 100mg IV on days 2 and 3 (200mg IV on day 1, followed by 100mg IV 48-72 hours later in eGFR less than 30ml/min) is recommended within 7 days of symptom onset as an alternative to nirmatrelvir/ritonavir to outpatients at highest risk of progression to severe disease, i.e.,: • Immunocompromised individuals identified as Clinically Extremely Vulnerable group 1 (CEV 1) regardless of age, vaccine status or previous infection. • Clinical Extremely Vulnerable patients in groups 2 and 3 (CEV 2/3) aged 60 years or older, or • Under extenuating circumstances, (clinical judgment required), patients who have NOT had a COVID-19 vaccine or COVID-19 infection in the last year who are: - o CEV 2/3 less than 60 years, or - o Elderly 70 years or older with 3 or more chronic conditions NOTES: Outpatients with the highest risk of hospitalization are currently being prioritized and offered treatment with remdesivir due to operational constraints and unclear benefit in lower risk individuals. Inpatients with mild-moderate COVID-19 are at higher risk of progression to severe disease than outpatients, and they may be offered remdesivir in accordance with the nirmatrelvir/ritonavir eligibility criteria if drug-drug interactions or contraindications are present.
Canada (Ontario) – 25 août 2023 [Ontario Health, 2023]	Patients non hospitalisés Remdesivir is an antiviral medication that must be taken intravenously (IV) via designated clinics. Remdesivir treatment must begin within seven days of the start of symptoms and requires a referral from a physician (doctor) or nurse practitioner. Remdesivir is only prescribed to people who cannot take Paxlovid because they are on certain medications or have certain medical conditions. Antiviral treatments for COVID-19 can help prevent serious illness if taken quickly after symptoms start (within the first few days). They are available in Ontario for free to anyone with a prescription. A health care provider, such as a physician, nurse practitioner or participating pharmacist, can determine if treatment is right for you, which includes whether you are at higher risk of developing severe symptoms.

Jurisdiction	Recommendation
	You may be at higher risk if you are any of the following: • 60 years of age or older • 18 years of age or older and are immunocompromised • 18 – 59 years old and at a higher risk of severe COVID-19 including having: ○ one or more underlying medical conditions (such as diabetes, heart or lung disease), or ○ inadequate immunity against COVID-19 from: ▪ not receiving a full primary series of the COVID-19 vaccine ▪ having received a full primary series but no COVID-19 vaccine or COVID-19 infection within the past six months The use of antivirals in children under the age of 18 is not routinely recommended. Exceptions may be made on a case-by-case basis, such as for children who are severely immunocompromised and/or have multiple risk factors. Speak with a physician or nurse practitioner or contact a clinical assessment centre to learn more.

États-Unis (NIH) – 2 novembre 2023 [NIH, 2023]	Patients hospitalisés		
	Hospitalized but Does Not Require Supplemental Oxygen		
	CLOSE —		
	Clinical Scenario	Antiviral or Immunomodulator Therapy Recommendation	Anticoagulant Therapy Recommendation
	All patients Patients who are at high risk of progressing to severe COVID-19^{a,b}	The Panel recommends against the use of dexamethasone (AIIa) or other systemic corticosteroids (AIII) for the treatment of COVID-19.^c Remdesivir^d (BIIb) for patients who are immunocompromised; (BIII) for other high-risk patients	For patients without an indication for therapeutic anticoagulation: • Prophylactic dose of heparin, unless contraindicated (AI); (BIII) for pregnant patients

Hospitalized and Requires Conventional Oxygen^e

CLOSE —

Clinical Scenario	Antiviral or Immunomodulator Therapy Recommendation	Anticoagulant Therapy Recommendation
Patients who require minimal conventional oxygen	Remdesivir^{d,f} (BIIa)	For nonpregnant patients with D-dimer levels above the ULN who do not have an increased bleeding risk:
Most patients	Use dexamethasone plus remdesivir^f (BIIa) . If remdesivir cannot be obtained, use dexamethasone (BI) .	• Therapeutic dose of heparin^h (CIIa) For other patients:
Patients who are receiving dexamethasone and who have rapidly increasing oxygen needs and systemic inflammation	Add 1 of the following immunomodulators: ^g <i>Preferred</i> • PO baricitinib (BIIa) • IV tocilizumab (BIIa) <i>Alternatives</i> • IV abatacept (CIIa) • IV infliximab (CIIa)	• Prophylactic dose of heparin, unless contraindicated (AI); (BIII) for pregnant patients

Jurisdiction	Recommandation
	Patients non hospitalisés Patients Who Are at High Risk of Progressing to Severe COVID-19^{b,c} CLOSE — <i>Preferred therapies. Listed in order of preference:</i> • Ritonavir-boosted nirmatrelvir (Paxlovid)^d (Alla); see footnote on drug interactions^e • Remdesivir^{d,f} (Blla) <i>Alternative therapy. For use when the preferred therapies are not available, feasible to use, or clinically appropriate:</i> • Molnupiravir^{d,g,h} (Clla)
États-Unis (IDSA) – 26 juin 2023 [IDSA, 2023]	Patients hospitalisés In patients on supplemental oxygen but not on mechanical ventilation or ECMO, the IDSA panel suggests treatment with five days of remdesivir rather than 10 days of remdesivir. (Conditional recommendation†, Low certainty of evidence) In hospitalized patients with severe* COVID-19, the IDSA panel suggests remdesivir over no antiviral treatment. (Conditional recommendation†, Moderate certainty of evidence) In patients with COVID-19 on invasive ventilation and/or ECMO, the IDSA panel suggests against the routine initiation of remdesivir (Conditional recommendation††, Very low certainty of evidence) Patients non hospitalisés Among patients (ambulatory or hospitalized) with mild-to-moderate COVID-19 at high risk for progression to severe disease, the IDSA guideline panel suggests remdesivir initiated within seven days of symptom onset rather than no remdesivir. (Conditional recommendation†, Low certainty of evidence)

Juridiction	Recommandation
France (HAS) – 24 février 2023 [HAS, 2020]	Patients hospitalisés Le service médical rendu par VEKLURY (remdesivir), 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. Le service médical rendu par VEKLURY (remdesivir), 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). En l'état actuel des données disponibles, la Commission considère que VEKLURY (remdesivir) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients adultes et 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.
Royaume-Uni (NICE) – 24 octobre 2023 [NICE, 2023]	Patients non hospitalisés Consider a 3-day course of remdesivir for adults, or young people aged 12 years and over who weigh at least 40 kg, with COVID-19 who: - do not need supplemental oxygen for COVID-19, and - are within 7 days of symptom onset, and - are thought to be at high risk of progression to severe COVID-19. (NHS England's Interim Clinical Commissioning Policy provides a list of people who have been prioritised for treatment with antivirals.) Patients hospitalisés Consider a course of remdesivir (up to 5 days) for young people aged 12 to 17 who weigh at least 40 kg and adults who: - have COVID-19 pneumonia, and - are in hospital and need low-flow supplemental oxygen. Do not use remdesivir for COVID-19 pneumonia in anyone in hospital and on high-flow nasal oxygen, continuous positive airway pressure, non-invasive mechanical ventilation or invasive mechanical ventilation, except as part of an ongoing clinical trial.
Suisse – 12 octobre 2023 [Société suisse des maladies infectieuses, 2023]	Patients non hospitalisés En alternative au nirmatrelvir/ritonavir : Remdesivir (Veklury®) 200 mg le 1er jour, 100 mg le 2e jour, 100 mg le 3e jour, par voie i.v. Ce traitement précoce de trois jours s'est avéré efficace dans une étude pour réduire le nombre d'hospitalisations, mais aucun effet sur la mortalité n'a été observé.

Jurisdiction	Recommandation
	Insuffisance rénale (DFG estimé < 30 ml/min) : remdesivir (Veklury®) ne doit pas être utilisé conformément à l'information professionnelle, mais, dans des cas exceptionnels, il peut être proposé après décision de l'équipe multidisciplinaire (utilisation hors étiquette / off label). Pour les recommandations posologiques, veuillez consulter un spécialiste.
International (OMS) – 10 novembre 2023 [OMS, 2023]	Patients non hospitalisés For patients with non-severe COVID-19 at high risk of hospitalization We suggest treatment with remdesivir (<i>conditional recommendation for</i>). • The GDG concluded that nirmatrelvir-ritonavir may represent a superior choice to remdesivir because of the practical difficulty that arises from the intravenous administration of remdesivir. • Remdesivir is likely to be the desirable option in patients for whom nirmatrelvir-ritonavir or molnupiravir are not options. For patients with non-severe COVID-19 at moderate risk of hospitalization We suggest not to use remdesivir (<i>conditional recommendation against</i>). • The GDG concluded that nirmatrelvir-ritonavir represents a superior choice because it is easier to administer than a 3- day course of intravenous remdesivir. • The conditional recommendation against represents the panel's view that remdesivir will represent a good choice only in those in whom nirmatrelvir-ritonavir is unavailable or involves problematic interactions, and even then only in a minority of such individuals. For patients with non-severe COVID-19 at low risk of hospitalization We recommend not to use remdesivir (<i>strong recommendation against</i>). • <i>The marginal benefits of remdesivir for patients at low risk of hospitalization (those expected to have a 0.5% risk of hospital admission) suggest most patients would not want to use this treatment.</i> • <i>Given considerations regarding resources and equity, the GDG concluded that health care systems may reasonably not offer this drug to patients at low risk of hospitalization.</i> Patients hospitalisés We suggest treatment with remdesivir for patients with severe COVID-19 We suggest not to use remdesivir for patients with critical COVID-19

ANNEXE D

Liste des experts consultés

Tableau D-1 Experts qui ont collaboré avec l'INESSS sur le dossier du remdésivir pour la 9^e mise à jour

Prénom, nom, diplômes, spécialités, affiliations
D ^r Alexandre Boudreault MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, CHU de Québec – Université Laval (Hôtel-Dieu de Québec) et Institut universitaire de cardiologie et pneumologie de Québec – Université Laval, Québec
D ^r Marc Brosseau MD, M.Sc., FRCPC, intensiviste et pneumologue, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, CIUSSS de l'est-de-l'Île-de-Montréal, Montréal
D ^r Hugo Chapdelaine MD, FRCPC, immunologue, CHUM, Institut de recherches cliniques de Montréal, Montréal
D ^r Jeannot Dumaresq MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôtel-Dieu de Lévis, CISSS de Chaudière-Appalaches, Lévis
D ^{re} Me-Linh Luong MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, CHUM, Montréal
M. Luc Bergeron, B. Pharm., M.Sc., FCSHP, pharmacien, CHU de Québec – Université Laval (CHUL et Centre mère-enfant Soleil), Québec
D ^r Jesse Papenburg MD, M.Sc., FRCPC, Hôpital de Montréal pour enfant, CIUSSS de l'Ouest-de-l'Île-de-Montréal, Montréal
D ^r David Claveau MD, intensiviste et urgentologue, Centre hospitalier affilié universitaire régional, CIUSSS de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec, Trois-Rivières
D ^r Vilayvong Lougnarath MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, CHU de Québec – Université Laval (Hôpital Enfant-Jésus), Québec
D ^r Alexis Turgeon MD, M.Sc., FRCPC, interniste-intensiviste, CHUQ-Hôpital de l'Enfant-Jésus, CIUSSS de la Capitale-Nationale

Tableau D-2 Experts qui ont collaboré avec l'INESSS depuis le début de la crise sanitaire

Prénom, nom, diplômes, spécialités, affiliations
D ^r Marc Afilalo MD, MCFP(EM), CSPQ, urgentologue, Hôpital général Juif de Montréal, CIUSSS du Centre-Ouest-de-l'Île-de-Montréal, Montréal
D ^r Hamed Al-Bachari MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôpital Charles-LeMoine, Greenfield Park, CISSS de la Montérégie-Centre
D ^{re} Christine Arsenault MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal, Montréal
D ^{re} Julie Autmizguine MD, MHS, FRCPC, pédiatre-infectiologue, CHU-Sainte-Justine (Centre hospitalier universitaire mère-enfant), Montréal
D ^r Patrick Bellemare MD, FRCPC, intensiviste et pneumologue, Hôpital du Sacré-Cœur, CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal, Montréal
M. Luc Bergeron, B. Pharm., M.Sc., FCSHP, pharmacien, CHU de Québec – Université Laval (CHUL et Centre mère-enfant Soleil), Québec
D ^r Guy Boivin MD, M.Sc., FRCPC, microbiologiste-infectiologue, CHU de Québec – Université Laval (CHUL et Centre mère-enfant Soleil), Québec
D ^r Alexandre Boudreault MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, CHU de Québec – Université Laval (Hôtel-Dieu de Québec) et Institut universitaire de cardiologie et pneumologie de Québec – Université Laval, Québec
D ^r Marc Brosseau MD, M.Sc., FRCPC, pneumologue-intensiviste, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Montréal, CIUSSS de l'est-de-l'Île-de-Montréal, Montréal
M ^{me} Rosa Boudjemai, B. pharm., M.Sc., BCCCP, pharmacienne, Hôpital Juif de Montréal, CIUSSS du Centre-Ouest-de-l'Île-de-Montréal, Montréal
D ^r Michel Cauchon, MD, FCMF, médecin de famille, GMF-U Maizerets
D ^r Hugo Chapdelaine MD, FRCPC, immunologue, CHUM, Institut de recherches cliniques de Montréal, Montréal
D ^r David Claveau MD, intensiviste et urgentologue, Centre hospitalier affilié universitaire régional, CIUSSS de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec, Trois-Rivières
D ^{re} Andréanne Côté MD, FRCPC, pneumologue-intensiviste, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval, Québec
M ^{me} Alexandra Covrig, PharmD, M.Sc., pharmacienne, Hôtel-Dieu de Lévis, CISSS de Chaudière-Appalaches, Lévis
M. Gabriel Dallaire, PharmD, M.Sc., pharmacien, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal, Montréal
D ^r Jeannot Dumaresq MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôtel-Dieu de Lévis, CISSS de Chaudière-Appalaches, Lévis
D ^r Jean-Philippe Labelle MD, B.Sc., Département de Médecine Générale, Hôpital PierreBoucher, Longueuil, Canada
D ^r Charles-Langis Francoeur MD, M.Sc., FRCPC, intensiviste et interniste, CHU de Québec – Université Laval (Hôpital de l'Enfant-Jésus), Québec
M ^{me} Mélanie Gilbert, B. Pharm., M.Sc., pharmacienne, CIUSSS de l'Estrie-CHUS, Sherbrooke
D ^{re} Sophie Gosselin MD, FRCPC, CSPQ, FACMT, FAACT, urgentologue, toxicologiste, Hôpital Charles-LeMoine, Greenfield Park, CISSS de la Montérégie-Centre
D ^r Simon Grandjean-Lapierre MD, M.Sc., FRCPC, microbiologiste-infectiologue, CHUM, Montréal
D ^r Elie Haddad MD, PhD., immunologue, CHU-Sainte-Justine (Centre hospitalier universitaire mère-enfant), Université de Montréal, Montréal
D ^{re} Claude-Émilie Jacob MD, FRCPC, CIUSSS de l'Estrie-CHUS, Sherbrooke
D ^r Philippe Jutras MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôpital de Rimouski, CISSS Bas-St-Laurent, Rimouski
D ^{re} Fatima Kakkar MD, FRCPC, pédiatre-infectiologue, CHU-Sainte-Justine (Centre hospitalier universitaire mère-enfant), Montréal
D ^r Ling Yuan Kong MD, FRCPC, DTM&H, microbiologiste-infectiologue, Hôpital général Juif de Montréal, CIUSSS du Centre-Ouest-de-l'Île-de-Montréal, Montréal
M ^{me} Stéphanie Lam, PharmD clinical Pharmacist, M.Sc., pharmacienne, Hôpital général Juif de Montréal, Montréal

Prénom, nom, diplômes, spécialités, affiliations
D ^r Jean-Michel Leduc MD, MMED, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal, Montréal
D ^{re} Florence Legrozoizo MD, FRCPC, CHU de Québec – Université Laval (CHUL et Centre mère-enfant Soleil), Québec
D ^r Vilayvong Lougnarath MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, CHU de Québec – Université Laval (Hôpital Enfant-Jésus), Québec
D ^{re} Me-Linh Luong MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, CHUM, Montréal
D ^r Anton Mak MD, M.Sc.,FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôpital Charles-Le Moyne, Greenfield Park, CISSS de la Montérégie-Centre
M. Christopher Marquis, B. Pharm., M.Sc., pharmacien, CHU-Sainte-Justine (Centre hospitalier universitaire mère-enfant), Montréal
D ^r François Ménard MD, M.Sc., FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôpital de Chicoutimi, CIUSSS du Saguenay-Lac-Saint-Jean, Chicoutimi
D ^{re} Julie Morisset MD, FRCPC, pneumologue, CHUM, Montréal
D ^r Jesse Papenburg MD, M.Sc., FRCPC, Hôpital de Montréal pour enfant, CIUSSS de l'Ouest-de-l'Île-de-Montréal, Montréal
D ^{re} Louise Passerini MD, DESS bioéthique, FRCPC, pneumologue-intensiviste, Hôpital Charles-Le Moyne, Greenfield Park, CISSS de la Montérégie-Centre
D ^{re} Claudia Rocherfort MD, FRCPC, DTM&H, microbiologiste-infectiologue, Centre hospitalier affilié universitaire régional, CIUSSS de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec, Trois-Rivières
D ^{re} Nadia Roumeliotis MD, PhD., MDCM, intensiviste-pédiatre, CHU-Sainte-Justine, Montréal
D ^r Alexis Turgeon MD, M.Sc., FRCPC, interniste-intensiviste, CHUQ-Hôpital de l'Enfant-Jésus, CIUSSS de la Capitale-Nationale
D ^r Louis Valiquette MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, CIUSSS de l'Estrie-CHUS, Sherbrooke
D ^{re} Isabelle Viel-Thériault MD, FRCPC, pédiatre-infectiologue, CHU de Québec – Université Laval (CHUL et Centre mère-enfant Soleil), Québec
D ^r Han Ting Wang MD, M.Sc., FRCPC, interniste-intensiviste, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, CIUSSS de l'est-de-l'Île-de-Montréal, Montréal
D ^r Karl Weiss MD, M.Sc., FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôpital général Juif de Montréal, CIUSSS du Centre-Ouest-de-l'Île-de-Montréal, Montréal

Tableau D-3 Historique des échanges avec les experts

Moments	Objectifs	Synthèse des constats issus des consultations avec les experts
Semaine 23 mars 2020	- Échanger sur les données récentes sur plusieurs médicaments à visée thérapeutique actuellement étudiés dans le contexte de la COVID-19 - Discuter des enjeux d'applicabilité et d'acceptabilité pour différentes populations, y compris les femmes enceintes et la population pédiatrique	
30 mars et 15 avril	Prise de position par 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	Le 30 mars, les seules données disponibles provenaient d'un rapport de cas et d'une série de 5 cas [Grein <i>et al.</i> , 2020; Holshue <i>et al.</i> , 2020; Lescure <i>et al.</i> , 2020]. La série de 53 cas de Grein et coll. a été publiée début avril. Une forte majorité des experts consultés étaient d'avis à ce moment que l'usage du remdésivir ne devait pas être recommandé pour les cas légers à modérés ainsi que pour les cas graves et critiques, à moins d'un enrôlement dans un protocole de recherche, et ce, quelle que soit la population considérée. Pour certains, rien ne

Moments	Objectifs	Synthèse des constats issus des consultations avec les experts
	Donner leur opinion 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 la prise de décision au cas par cas	pouvait justifier l'administration de cette molécule en dehors d'un protocole de recherche sans données sur l'efficacité suffisamment robuste, y compris à un stade critique. Par ailleurs, l'usage du remdésivir, selon une approche compassionnelle, qui était disponible alors demeurerait 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 était à envisager dans la prise de décision. Pour les cas critiques qui n'étaient 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 compte tenu des mécanismes biologiques liés aux bénéfices cliniques escomptés de cette option thérapeutique. Étant donné le peu d'options dont les cliniciens disposaient dans la prise en charge d'une pneumonie virale sévère et qui reposent essentiellement sur des soins de soutien, certains experts se questionnaient quant aux raisons qui justifieraient une conduite différente dans le contexte de la COVID-19. Selon eux, l'évaluation des cas critiques selon le jugement de l'équipe de soins était 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.
Semaine du 27 mai 2020	Échanger sur les nouvelles données depuis le 15 avril et influence sur leur position précédente	À l'unanimité, les experts ont maintenu leur position du 30 mars 2020 en soulignant que les données sur l'efficacité sont encourageantes, mais que des enjeux de disponibilité pour ce médicament sont encore bien présents au Québec et ailleurs au Canada.
17 juillet 2020	- Prendre connaissance des nouvelles données sur le site du fabricant - Partager leur expérience avec le remdésivir	Parmi les répondants (25 %), un seul a mentionné avoir eu une expérience avec ce médicament, mais seulement pour deux patients. Les répondants ont aussi convenu majoritairement que les données parues sur le site Web du fabricant ne pouvaient pas être considérées, pour le moment, dans l'évaluation du niveau de preuve scientifique associé aux bénéfices par rapport à la mortalité, puisqu'elles sont parcellaires et n'ont pas été révisées par les pairs. Toutefois, ils ont convenu que les données sur l'évolution clinique et le pronostic étaient encourageantes. Ils étaient par ailleurs majoritairement favorables à un usage de cet antiviral pour les populations qui ont le mieux réagi dans les études publiées jusqu'ici advenant l'arrivée d'un avis de conformité par Santé Canada.
Août 2020	- Échanger sur les nouvelles données parues depuis juin - Discuter de l'octroi de l'avis de conformité avec conditions par Santé Canada	9 microbiologistes-infectiologues, 4 pédiatres-infectiologues, un interniste-intensiviste, un pneumologue-intensiviste, 3 pharmaciens et 2 obstétriciennes ont été invités à réagir sur des propositions de recommandations de traitement en fonction des différentes populations et des besoins en oxygénothérapie. En résumé, sur les 13 répondants (taux de réponse de 65 %), 85 % étaient favorables à la

Moments	Objectifs	Synthèse des constats issus des consultations avec les experts
	Réagir sur des propositions de recommandations cliniques de traitement en fonction des différentes populations et des besoins en oxygénothérapie illustrées par un choix d'icône (p. ex. favorable = vert, peut-être = jaune, non recommandée = rouge, exception pour des populations exclues des études = blanc).	prise du remdésivir par les patients COVID-19 hospitalisés dont l'état nécessitait une oxygénation à faible débit (l'icône vert). Leur avis reposait sur le fait que c'est pour cette population que les résultats des études publiées montrent une différence cliniquement et statistiquement significative, quoique, pour plusieurs experts consultés, l'impact clinique soit relativement modeste et que le coût du médicament était à prendre en considération dans la décision. À l'unanimité, les répondants favorables à l'usage du remdésivir considéraient qu'un traitement d'une durée de 5 jours était convenable, puisque les données scientifiques actuellement disponibles ne montrent pas de différence statistiquement significative entre une durée de 5 ou 10 jours. Par ailleurs, compte tenu des enjeux de disponibilité du médicament au Québec, de son coût, de la physiopathologie et des incertitudes scientifiques, les répondants étaient tous d'accord avec le fait de ne pas recommander d'emblée l'administration du remdésivir aux patients COVID-19 hospitalisés sans besoin d'oxygénothérapie, notamment compte tenu de l'indication de Santé Canada, ni pour ceux dont l'état requiert une oxygénothérapie non invasive (oxygène à haut débit ou ventilation mécanique non invasive). Pour cette population, il était convenable de laisser l'option possible en fonction du jugement du clinicien et ils étaient ainsi en accord avec le choix de l'icône jaune. Pour les cas plus graves, généralement arrivés en phase inflammatoire, plusieurs répondants ont mentionné que d'autres options thérapeutiques semblaient plus avantageuses et efficaces comme la dexaméthasone, l'usage d'un antiviral étant trop tardif à ce stade. Ainsi, à l'unanimité, ils étaient favorables à ne pas recommander la prise de cet antiviral lorsque les patients COVID-19 hospitalisés étaient dans un état nécessitant une ventilation mécanique invasive ou une ECMO. Ils étaient donc en accord avec l'icône rouge. Pour les enfants de moins de 12 ans, ou de 12 ans et plus, mais pesant moins de 40 kg, les femmes enceintes ou celles qui allaitent, les répondants étaient d'accord à l'unanimité : si les avantages potentiels surpassaient les risques, le remdésivir pourrait être considéré comme option de traitement au cas par cas chez ces populations exclues des études, excepté si leur état ne nécessitait pas une hospitalisation, ou si leur condition requerrait une oxygénothérapie invasive ou une ECMO. Le fait qu'un usage compassionnel ait été permis ces derniers mois pour ces populations est rassurant quant à l'innocuité du médicament chez ces personnes. Ainsi, le choix de l'icône blanc était acceptable selon les experts consultés.
7 décembre 2020	- Informar l'INESSS des répercussions de la publication de l'outil clinique - Réagir sur la nouvelle proposition de charte et des icônes associées pour une approche transversale dans l'élaboration des recommandations cliniques « temporaires » sur les médicaments à visée thérapeutique dans le contexte de la COVID-19	Deux semaines après la publication de l'outil clinique sur le remdésivir, des experts ont été invités à partager l'impact qu'a eu celle-ci auprès des cliniciens puis à discuter de modifications en cohérence avec la nouvelle charte de l'INESSS et du nouvel outil sur l'usage des corticostéroïdes; 12 des 36 experts invités ont accepté d'échanger avec l'INESSS, dont 4 microbiologistes-infectiologues, 1 pédiatre-infectiologue, 2 internistes-intensivistes, 3 pneumologues-intensivistes, 1 urgentologue-intensiviste et 2 pharmaciens. Compte tenu de l'état actuel des connaissances scientifiques, notamment de l'incertitude quant au gain par rapport à la mortalité puis des effets indésirables, du coût du médicament, des enjeux de disponibilité et du fait que la dexaméthasone semble plus avantageuse, moins coûteuse et que,

Moments	Objectifs	Synthèse des constats issus des consultations avec les experts
		pour l’instant, les stocks ne sont pas problématiques, les experts consultés étaient d’accord pour qu’une icône jaune remplace l’actuelle icône verte à l’échelon 5 de l’outil, puis que l’icône orange remplace la jaune à l’échelon 6. Il a été soulevé que l’outil pourrait encore évoluer selon les résultats d’autres essais cliniques en cours, dont ceux de SOLIDARITY, l’essai mené par l’OMS. Au moment de la rencontre, les résultats finaux de l’essai ACTT-1 du NIH n’avaient pas encore été publiés.
Janvier -février 2021	- Prendre position par sondage sur la proposition du <i>statu quo</i> à la suite de la publication de l’étude complète d’ACTT-1 et de SOLIDARITY - Débattre en groupe des avis partagés	En janvier 2021, les experts ont été invités à réagir par courriel sur le maintien ou une modification des recommandations cliniques préliminaires de l’INESSS à la suite des résultats intermédiaires de l’essai SOLIDARITY et des résultats finaux d’ACTT-1, tous les deux publiés dans un journal révisé par les pairs à l’automne 2020. À la mi-février, une rencontre a été planifiée à la suite des communiqués annonçant l’arrêt des bras remdésivir des essais cliniques DISCOVERY et SOLIDARITY. Avant l’annonce de l’arrêt des essais cliniques, une majorité des experts étaient favorables à un statu quo, c’est-à-dire au maintien de l’icône jaune pour l’échelon 5 et orange pour l’échelon 6. Cependant, à la suite de l’annonce de l’arrêt pour futilité du bras remdésivir de l’essai DISCOVERY, et de l’arrêt de SOLIDARITY, les experts consultés étaient pratiquement tous en faveur d’une rétrogradation de l’icône jaune, soit que l’antiviral « pourrait être amorcé » vers l’icône orange, soit que l’antiviral « pourrait être considéré au cas par cas » pour l’échelon 5, puis de l’icône orange au rouge pour l’échelon 6, soit que le remdésivir « ne devrait pas être amorcé en dehors d’un protocole de recherche ». Leurs avis reposent sur l’état actuel des connaissances scientifiques, sur le peu de certitude selon eux quant au bénéfice clinique, notamment les bienfaits non clairement démontrés concernant la mortalité, et la disponibilité de meilleures options thérapeutiques pour ces populations. Parmi les positions minoritaires, il a été évoqué que le remdésivir ne devrait plus être une option de traitement pour aucun des échelons (donc rouge partout). Il a aussi été mentionné qu’une icône orange à l’échelon 6 pourrait être maintenue, puisqu’en pratique le passage de l’échelon 5 au 6 est parfois très rapide et que l’icône rouge sera un frein à l’accès. Il a cependant été souligné que toutes les demandes de remdésivir sont évaluées par un comité de convenance et que le changement vers le rouge ne modifierait pas grand-chose par rapport à la pratique actuelle. Cependant, les personnes qui soutenaient ces positions minoritaires se sont ralliées à la majorité.
Octobre 2021	Se prononcer sur le positionnement du remdésivir à la lumière, notamment, des résultats des études DISCOVERY, Nor-SOLIDARITY et de celles d’Abd-Elsalam et coll. et de Mahajan et coll.	En raison de la publication dans des journaux révisés par les pairs de plusieurs nouvelles études de type ECRA, indiquant les résultats finaux de l’essai clinique européen Discovery, et d’une étude de cohortes de grande ampleur réalisée par Gilead aux États-Unis, les experts collaborant avec l’INESSS depuis le début de la crise sanitaire ont été invités, le 25 octobre dernier, à rediscuter de la place du remdésivir pour les personnes hospitalisées en raison de la COVID-19. Concernant le niveau de confiance accordée à l’étude de cohortes réalisée aux États-Unis, les experts étaient unanimes à dire que la

Moments	Objectifs	Synthèse des constats issus des consultations avec les experts
		méthodologie d'une telle étude n'était pas aussi optimale que celle d'une étude de type ECRA. La décision de donner, ou non, du remdésivir aux patients inclus dans l'étude de cohortes dépendait du clinicien, générant ainsi un biais d'indication difficile à contrôler. Pour les experts, les études de type ECRA doivent prévaloir pour l'évaluation de la qualité de la preuve. Ainsi, en présence de plusieurs études de type ECRA et de méta-analyses qui ne rapportent aucun bénéfice sur la mortalité des patients qui ont reçu du remdésivir, les experts consultés n'étaient pas convaincus par les données de l'étude de cohortes, indépendamment du nombre de patients inclus et du score de propension employé pour appairer les groupes en fonction des différentes variables confusionnelles choisies par les auteurs. À la suite de la publication des résultats des quatre nouvelles études de type ECRA depuis la dernière mise à jour, lesquelles ne rapportent aucun bénéfice clinique associé à l'usage du remdésivir, la majorité des experts était favorable à l'idée que l'administration du remdésivir ne devrait pas être amorcée (icône rouge) chez les patients hospitalisés, quel que soit le niveau de sévérité de la maladie (échelons 4 à 9). Leur opinion se justifie par l'absence d'effet sur la mortalité dans toutes les études de type ECRA publiées à ce jour, ainsi que la confirmation des résultats de l'essai Solidarity par les nouvelles études de type ECRA de plus faible ampleur. Il a cependant été mentionné que, malgré une pertinence clinique moindre comparativement à la mortalité ou à l'évolution vers une admission aux soins intensifs, le paramètre du rétablissement pourrait potentiellement s'avérer important advenant que certains hôpitaux se trouvent en situation difficile à la suite d'une nouvelle éclosion. Néanmoins, pour la majorité des experts consultés, le niveau de preuve sur la diminution de l'hospitalisation ou sa durée avant le rétablissement des patients qui ont reçu du remdésivir n'est pas convaincant, et ce traitement ne devrait pas être offert aux patients hospitalisés en raison de la COVID-19.
Février 2022	Se prononcer sur l'administration du remdésivir aux personnes hospitalisées en raison de la COVID-19 ainsi qu'aux personnes à risque non hospitalisées à la lumière, notamment, des résultats des études CATCO et PINETREE	En raison de la publication des résultats des études PINETREE [Gottlieb <i>et al.</i>, 2021] et CATCO [Ali <i>et al.</i>, 2022] dans un journal révisé par les pairs, les experts collaborant avec l'INESSS depuis le début de la crise sanitaire ont été invités, le 7 février dernier, à rediscuter de la place du remdésivir tant chez les personnes hospitalisées en raison de la COVID-19 que chez celles présentant des symptômes ne nécessitant pas d'hospitalisation. Dans l'étude PINETREE réalisée avec des participants non vaccinés, présentant des symptômes légers à modérés de la COVID-19 sans que leur état nécessite une hospitalisation, une réduction du nombre des hospitalisations et des consultations médicales liées à cette infection a été observée chez ceux qui avaient été traités avec le remdésivir par rapport à ceux qui avaient reçu le placebo. Les cliniciens consultés reconnaissent que l'antiviral semble apporter des bénéfices comparables à ceux observés avec le sotrovimab et le nirmatrelvir / ritonavir chez la population étudiée. Néanmoins, la généralisabilité est limitée, notamment en raison de la virulence moindre du variant Omicron. De plus, les enjeux liés à l'administration sont importants, puisqu'elle nécessite trois perfusions intraveineuses

Moments	Objectifs	Synthèse des constats issus des consultations avec les experts
		au cours de trois journées consécutives. Cela implique le déplacement d'une personne infectée à l'hôpital à trois reprises avec les conséquences que cela implique (risque de contamination, caractère chronophage pour le patient et/ou son proche aidant) en plus de l'utilisation des ressources liée à la préparation et à l'administration du médicament et au suivi clinique subséquent requis. Les opinions des membres du groupe étaient partagées quant à la position précise que l'INESSS devrait privilégier afin d'assurer la cohérence des positions relatives aux différents traitements spécifiques de la COVID-19 en extrahospitalier (remdésivir, sotrovimab et nirmatrelvir / ritonavir); certains étaient pour un usage au cas par cas (icône orange) considérant notamment les enjeux organisationnels, alors que d'autres préconisaient une icône jaune, basée sur un niveau de preuve scientifique comparable à celui des autres options disponibles. Il a été souligné qu'il peut être difficile pour un utilisateur des outils cliniques de comprendre que des éléments autres que ceux cliniques et scientifiques peuvent guider le positionnement de l'INESSS. La majorité des membres du groupe était ainsi d'avis qu'il pourrait être opportun de détailler l'importance relative des données contextuelles et organisationnelles et des données scientifiques lorsque pertinent. Concernant la population de patients hospitalisés, l'étude CATCO, qui indique essentiellement que le remdésivir réduirait la probabilité d'évoluer vers un état clinique nécessitant une ventilation mécanique ou une ECMO, s'ajoute à d'autres ECRA dont les résultats quant à l'efficacité du remdésivir pour prévenir les complications de la maladie, y compris le recours à la ventilation mécanique et les décès, se sont révélés contradictoires. Par ailleurs, seule l'analyse de sous-groupes (prévue au protocole) des participants qui reçoivent de l'oxygène à faible débit de l'étude ACTT-1 a démontré une réduction statistiquement significative de la mortalité en faveur du remdésivir, alors que les neuf autres ECRA, y compris les analyses principales d'ACTT-1 et CATCO, n'ont rapporté aucune différence statistiquement significative concernant la mortalité à 28 jours entre les groupes étudiés. Considérant ces résultats conflictuels, puisque les soins standards ont évolué depuis la réalisation des études cliniques et que d'autres options ont démontré leur efficacité par rapport à la mortalité, la majorité des cliniciens consultés étaient favorables à conserver l'icône orange pour un usage au cas par cas par les patients qui reçoivent de l'oxygène à faible débit. Cependant, étant donné que les bénéfices observés dans CATCO et ACTT-1 ont été obtenus avec un traitement de 10 jours et qu'il n'y a aucune étude de non-infériorité démontrant avec certitude des bénéfices similaires à propos de la réduction du recours à la ventilation mécanique ou à l'ECMO avec un traitement de 5 jours, les cliniciens étaient favorables à une durée de 10 jours. Enfin, malgré l'incertitude entourant les bénéfices cliniques procurés par cet antiviral pour les patients sans supplémentation en oxygène à l'instauration du traitement, les cliniciens consultés étaient d'avis qu'il est raisonnable de laisser une place au remdésivir pour des situations exceptionnelles (icône blanche). Il est en effet jugé que l'absence de résultat statistiquement significatif chez cette population est probablement liée à la faible représentation de cette catégorie de

Moments	Objectifs	Synthèse des constats issus des consultations avec les experts
		patients dans les essais cliniques. Or, la mise en application précoce d'un traitement empêchant la réplication virale chez des patients infectés et à risque élevé de développer des complications est préconisée. Il serait peu éthique d'attendre que les besoins imposent une oxygénation pour leur administrer un tel traitement.
Septembre 2022	Se prononcer sur la possibilité de prescrire du remdésivir aux personnes atteintes d'insuffisance rénale sévère ou qui ont recours à l'hémodialyse	Durant la semaine du 12 septembre 2022, les cliniciens collaborant avec l'INESSS depuis le début de la crise sanitaire ont été réunis pour discuter de la possibilité de prescrire du remdésivir aux personnes atteintes d'insuffisance rénale sévère ou qui ont recours à l'hémodialyse. Concernant l'usage du remdésivir chez ces populations, les cliniciens estiment que les données disponibles sur les personnes hospitalisées ne permettent pas d'aller à l'encontre de l'usage de cette thérapie dans cette population et que ces résultats permettent également de soutenir l'usage du remdésivir par des personnes non hospitalisées qui présentent une insuffisance rénale sévère ou qui ont recours à l'hémodialyse. Certains des cliniciens consultés utilisent déjà le remdésivir en milieu ambulatoire chez cette population et ils ont rapporté qu'aucun suivi particulier n'était à recommander comparativement à des personnes dont les reins sont en meilleure condition.
Décembre 2022	Se prononcer sur la proposition de mise à jour de l'algorithme décisionnel pour guider le choix d'un traitement précoce	Durant la semaine du 12 décembre 2022, les cliniciens collaborant avec l'INESSS depuis le début de la crise sanitaire ont été invités à réagir à la proposition de mise à jour de l'algorithme décisionnel pour guider le choix d'un traitement précoce. Concernant la proposition de mise à jour de l'algorithme décisionnel pour guider le choix d'un traitement précoce, les cliniciens étaient tous favorables au retrait de tixagévimab / cilgavimab ainsi qu'à une clarification de l'algorithme permettant de bien séquencer les options de traitement disponibles. Les cliniciens souhaitent que l'algorithme indique clairement que le nirmatrelvir / ritonavir est l'option à privilégier, suivie par le remdésivir en option de remplacement, puis par le sotrovimab en troisième option. Plusieurs cliniciens consultés ont en effet rapporté que le remdésivir est souvent administré dans leur établissement et que son efficacité n'était pas altérée par les variants actuellement en circulation.

*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

