

AVIS AU MINISTRE
DE
L'INSTITUT NATIONAL D'EXCELLENCE
EN SANTÉ ET EN SERVICES SOCIAUX

AVIS TRANSMIS AU MINISTRE EN SEPTEMBRE 2020

Date de transmission au ministre de la Santé et des Services sociaux :
18 septembre 2020

Avis transmis au ministre le 18 septembre 2020

TABLE DES MATIÈRES

VEKLURY ^{MC}	4
<i>TRAITEMENT DE LA MALADIE À CORONAVIRUS (COVID-19)</i>	4

Les recommandations émises par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux dans le présent avis font suite à des évaluations réalisées par le Comité scientifique permanent de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription ou la Direction de l'évaluation des médicaments et des technologies à des fins de remboursement, conformément à leurs mandats respectifs.

Annexe I : Tableau des avis de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux transmis au ministre en septembre 2020

Veillez prendre note qu'en vertu de la Loi sur l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (RLRQ., chapitre I-13.03), l'INESSS doit publier les avis et recommandations qu'il formule au ministre en vertu de l'article 5 de cette loi. Toutefois, l'INESSS est également soumis à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ., chapitre A-2.1). Conséquemment, certaines informations sont soustraites de la publication en conformité aux restrictions au droit d'accès. Ces dernières ont donc été caviardées en conformité avec la Loi.

Président

M. Roger Paquet, consultant

Membres

D^r Howard Bergman, directeur département de médecine familiale, Centre universitaire de santé McGill

D^r Luc Boileau, président-directeur général, Institut national d'excellence en santé et en services sociaux

M. Nicolas Fernandez, membre patient/usager

M^{me} Lucille Juneau, infirmière directrice adjointe du programme soutien à l'autonomie des personnes âgées – Centre d'excellence sur le vieillissement de Québec

M^{me} Michèle Laroche, gestionnaire retraité du réseau de la santé et des services sociaux

M^{me} Patricia Lefebvre, pharmacienne, directrice de la qualité, de la sécurité des patients et de la performance, Centre universitaire de santé McGill

M^{me} Pascale Lehoux, titulaire de la Chaire de l'Université de Montréal sur l'innovation responsable en santé

M. Jean Maher, comptable retraité, directeur général adjoint aux opérations Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal

D^{re} Maryse Turcotte, directrice des services professionnels par intérim, CHU de Québec – Université Laval

M^{me} Helen-Maria Vasiliadis, professeure titulaire faculté de médecine et de science de la santé Université de Sherbrooke

Présidente

D^e Sylviane Forget, gastroentérologue pédiatre – Hôpital de Montréal pour enfants – Centre universitaire de santé McGill

Vice-président

M. Luc Poirier, pharmacien d'établissement, CHU de Québec – Université Laval

Membres

D^r David Bloom, psychiatre, Institut universitaire en santé mentale Douglas, CIUSSS de l'Ouest-de-l'Île-de-Montréal, professeur adjoint, Faculté de médecine, Université McGill

D^r Jacques Bouchard, médecin de famille, CIUSSS de la Capitale-Nationale. Professeur agrégé de clinique, Faculté de médecine, Université Laval

M^{me} Justine Côté, pharmacienne, Hôpital de Montréal pour enfants – Centre universitaire de santé McGill

M. Martin Darveau, pharmacien, chef adjoint au département de pharmacie, services pharmaceutiques – CHU de Québec – Université Laval

M. Kristian Filion, professeur agrégé au Département de médecine et au Département d'épidémiologie, de biostatistique et de santé au travail – Université McGill

D^r Vincent Gaudreau, pneumologue et intensiviste, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval, Chargé d'enseignement clinique, Faculté de médecine, Université Laval

D^{re} Emily Gibson McDonald, interniste, professeure adjointe au Département de médecine, Centre universitaire de santé McGill – Université McGill

M^{me} Geneviève Giroux, pharmacienne en établissement de santé et pharmacienne communautaire

M^{me} Béatrice Godard, professeure titulaire, Département de médecine sociale et préventive, École de santé publique, Université de Montréal

M^e Thérèse Leroux, professeure titulaire, Centre de recherche en droit public, Faculté de droit, Université de Montréal

M. Yannick Mélançon Laître, infirmier praticien spécialisé en soins de première ligne, CISSS de Lanaudière, GMF Berthier St-Jacques

D^r Jacques Morin, gériatre, chef du département de gériatrie, CHU de Québec – Université Laval (Hôpital de l'Enfant-Jésus)

D^r Daniel Rizzo, médecin de famille, Médecin de la Capitale, Urgence CHU de Québec – Université Laval, professeur agrégé de médecine, Faculté de médecine, Université Laval

D^e Geneviève Soucy, microbiologiste médicale et infectiologue, CHU de Québec – Université Laval (Hôpital de l'Enfant-Jésus et Hôpital du Saint-Sacrement)

Membres citoyens

M^{me} Mélanie Gagnon

M. Claude Roy

Spécialité des autres experts consultés : biochimie, immunologie, médecine d'urgence, microbiologie-infectiologie, pédiatrie, pharmacie et pneumologie.

Les avis de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux portant sur l'inscription ou le refus d'inscrire des médicaments sur la *Liste des médicaments* du régime général ainsi que sur la *Liste des médicaments – Établissements* apparaissent à l'annexe I. Le présent rapport décrit les principaux dossiers évalués.

VEKLURY^{MC}

Traitement de la maladie à coronavirus (COVID-19)

Avis transmis au ministre en septembre 2020

Marque de commerce : Veklury

Dénomination commune : Remdésivir

Fabricant : Gilead

Formes : Solution et poudre pour perfusion intraveineuse

Teneur : 5 mg/ml (20 ml)

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Veklury^{MC} sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement de la maladie à coronavirus (COVID-19), si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

- Médicament d'exception;
- Évaluation des résultats finaux de l'étude ACTT-1.

Indication reconnue

- ◆ pour le traitement de la maladie à coronavirus (COVID-19) chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans ou plus et pesant au moins 40 kg qui présentent une pneumonie nécessitant une oxygénothérapie non invasive.

Les autorisations sont données à raison d'une dose de charge de 200 mg suivie, dès la deuxième journée, d'une dose quotidienne maximale de 100 mg, pour une durée maximale de 10 jours.

Évaluation

CONTEXTE D'ÉVALUATION

À la demande de la Direction des affaires pharmaceutiques et du médicament du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS), des travaux d'évaluation ont été déployés pour évaluer l'opportunité d'inscrire le remdésivir, un nouvel antiviral pour le traitement de la COVID-19, à la *Liste des médicaments – Établissements*. Dans le contexte de la pandémie de COVID-19 et considérant le caractère préliminaire des données cliniques disponibles, mais en constante évolution, cette évaluation n'a pas été réalisée selon les normes et délais habituels de l'INESSS et ne découle pas d'une demande d'inscription du fabricant. Les présents travaux sont réalisés dans le contexte des préoccupations relatives à l'expectative d'une recrudescence de cas au cours des saisons d'automne et d'hiver 2020-2021. L'analyse des principales

données documentant l'efficacité et l'innocuité du remdésivir est rapportée dans la réponse rapide de l'INESSS relative au remdésivir ([INESSS 2020 - remdésivir](#)).

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le remdésivir est un analogue de l'adénosine dont l'un des métabolites peut s'incorporer dans l'ARN de certains virus à une étape précoce de leur synthèse, inhibant par conséquent leur réplication (Warren 2016). Des études *in vitro* ont montré sa capacité à inhiber la réplication de plusieurs coronavirus, y compris celui responsable de la COVID-19 (Gordon 2020, Yin 2020). Santé Canada a octroyé un avis de conformité conditionnel au remdésivir. Ce dernier est indiqué pour « le traitement de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) chez les adultes et les adolescents (âgés de 12 ans ou plus et pesant au moins 40 kg) qui présentent une pneumonie nécessitant une oxygénothérapie ». Il s'agit de la première évaluation de Veklury^{MC} par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

La COVID-19 est une maladie infectieuse causée par le virus SARS-CoV-2 (de l'anglais *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*), un virus à ARN nouvellement identifié. Il se lie aux cellules humaines par le biais de ses glycoprotéines S à l'enzyme de conversion de l'angiotensine II, et infecte préférentiellement les cellules du tractus respiratoire (Letko 2020, Song 2020). Le virus se transmet d'un individu à l'autre lors de contacts étroits via les gouttelettes respiratoires, et est à l'origine d'une pandémie de COVID-19. Un test de dépistage par analyse moléculaire détectant la présence de l'ARN du virus dans le prélèvement permet d'établir son diagnostic. Les manifestations les plus fréquentes de cette maladie sont une toux sèche, de la fièvre et de la fatigue, des symptômes pouvant s'apparenter à ceux d'un rhume ou d'une grippe; certains patients développent une dyspnée mais un certain nombre ne développent aucun symptôme. La COVID-19 peut conduire à une pneumonie interstitielle, caractérisée par des opacités en verre dépoli généralement périphériques et bilatérales à l'imagerie pulmonaire (Yang 2020). Dans ces cas, la multiplication virale et l'inflammation causée et entretenue par la réaction immunitaire est associée à des dommages alvéolaires pouvant précipiter un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) et même à un syndrome de défaillance multiviscérale (SDMV) menant au décès (Yang). Le développement de ces formes sévères de COVID-19 pourrait être causé par la survenue d'un syndrome de libération de cytokines pro-inflammatoires, un phénomène d'inflammation massive (Fu 2020, Liu 2020).

Besoin de santé

La COVID-19 est une maladie virale dont les symptômes peuvent se résoudre d'eux-mêmes chez une proportion importante de personnes. Elle peut toutefois provoquer un SDRA nécessitant une hospitalisation au cours de laquelle un support ventilatoire est fréquemment requis, et pouvant aller jusqu'à engager le pronostic vital. Certains patients présentant des facteurs de risque (p.ex. : maladie cardiaque, hypertension artérielle, maladie respiratoire, diabète, cancer, immunosuppression, âge avancé) sont plus susceptibles de développer ces complications. Toutefois, des cas de personnes ne présentant aucun facteur de risque développant des formes graves voire fatales de la maladie sont aussi rapportés.

Aucune thérapie n'a jusqu'ici clairement démontré d'efficacité à diminuer significativement la durée de la maladie et prévenir ses complications. Certains traitements comme la dexaméthasone, un corticostéroïde utilisé notamment pour ses propriétés anti-inflammatoires, semblent diminuer le risque

de devoir recourir à une ventilation invasive et réduire la mortalité des patients COVID-19 hospitalisés nécessitant une oxygénothérapie, y compris ceux sous ventilation mécanique invasive au début du traitement. Une durée d'hospitalisation moindre et une augmentation de la probabilité de sortir de l'hôpital dans les 28 jours suivants le début du traitement seraient également associées à son utilisation. L'ampleur des effets observés est cependant ténue et le niveau de preuve des données à l'appui est modéré (Horby 2020; [INESSS 2020 - dexaméthasone, mise à jour 03-08-2020](#)). Il existe donc un besoin pour des traitements qui s'ajouteraient aux meilleurs soins de soutien afin de réduire le risque de survenue de complications, particulièrement chez les patients présentant des facteurs de risque de telles complications. Des traitements permettant de traiter le phénomène d'inflammation massive lorsqu'il n'a pas pu être prévenu sont également nécessaires afin de prévenir les défaillances d'organes ainsi que les décès liés à la maladie. Le comblement de ces besoins permettrait aux patients hospitalisés de se rétablir et donc d'obtenir leur congé de l'hôpital plus rapidement. Par ailleurs, la prévention de complications pourrait éviter certains séjours aux soins intensifs ainsi que l'altération significative et potentiellement durable de la qualité de vie des patients associée à une intubation sous sédation profonde (dyspnée, anxiété, dépression, réadaptation physique d'une durée proportionnelle au temps d'intubation, etc.).

Analyse des données

L'objectif des réponses rapides sur les traitements spécifiques de la COVID-19, publiées par l'INESSS dans le contexte d'urgence sanitaire liée à cette pandémie, est de réaliser une revue systématique en continue des données publiées et de mobiliser les savoirs clés afin d'informer les décideurs publics et les professionnels de la santé quant à la capacité de ces traitements à répondre aux besoins des personnes atteintes de la maladie. Les résultats des études documentant l'efficacité et l'innocuité du remdésivir décrites dans la réponse rapide de l'INESSS relative à ce dernier ([INESSS 2020 - remdésivir](#)) sont les principales données ayant servi à la délibération des membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription. Les principaux résultats retenus proviennent de deux essais comparatifs à répartition aléatoire (essai ACTT-1 de Beigel 2020, Wang 2020) et d'une étude de cohorte comparative (Goldman 2020). Ils montrent notamment que :

- le remdésivir pourrait réduire le délai de rétablissement ou accroître significativement la probabilité d'un rétablissement ou d'une amélioration clinique par rapport au groupe placebo [niveau de preuve scientifique modéré]. Des sous-analyses montrent que la différence entre les groupes quant au délai médian de rétablissement varie d'un jour chez les patients initialement à l'échelon 4 sur l'échelle ordinaire (patients dont l'état ne nécessite pas d'oxygénothérapie mais requérant d'autres soins) à 2 jours chez ceux à l'échelon 5 (patients ayant besoin d'une oxygénothérapie à faible débit par masque ou lunette nasale) et à 6 jours chez les patients à l'échelon 6 (ceux ayant besoin d'une oxygénothérapie à haut débit ou une ventilation mécanique non invasive) [niveau de preuve scientifique faible]. Par ailleurs, le taux de rétablissement des patients qui étaient à l'échelon 5 lorsqu'ils ont débuté le traitement avec le remdésivir était supérieur à celui observé dans le groupe placebo (79,7 % contre 64,3 %; rapport de taux (RT) = 1,47 [intervalle de confiance à 95 % (IC95 %) : 1,17 à 1,84]) [niveau de preuve scientifique faible].
- la différence numérique en faveur du remdésivir observée entre les groupes quant au taux de mortalité n'atteint pas le seuil de signification statistique (5,9 % contre 10,4 %; rapport des risques instantanés (RRI) = 0,70 [IC95 % : 0,47 à 1,04]) (Beigel) [niveau de preuve scientifique faible]. Des résultats d'analyses de sous-groupes non prévues *a priori* indiquent toutefois que les patients à l'échelon 5 traités par le remdésivir pourraient présenter un taux de mortalité significativement moindre que celui du groupe placebo (RRI = 0,22; [IC95 % : 0,08 à 0,58]) (Beigel) [niveau de preuve scientifique faible].

- l'ampleur de l'efficacité d'un traitement d'une durée de 5 jours apparaît semblable à celle d'un traitement de 10 jours (Goldman).
- le remdésivir pourrait réduire la probabilité d'avoir besoin de recourir à une ventilation mécanique invasive ou à une oxygénation par membrane extra-corporelle (ECMO) [niveau de preuve scientifique faible].

Les données analysées comportent un certain nombre de limites et leur signification statistique et clinique présente certaines différences selon le niveau de gravité de départ de la maladie. Toutefois, le sens des résultats de chacune des études est cohérent et leur pertinence clinique est jugée suffisante pour reconnaître le bien-fondé d'utiliser le remdésivir chez les patients hospitalisés requérant une oxygénothérapie non invasive dans le contexte de l'urgence sanitaire liée à la pandémie de COVID-19. Par ailleurs, ils indiquent que le profil d'innocuité du remdésivir semble acceptable. Les effets indésirables dissociables de ceux de la maladie les plus fréquemment rapportés sont des augmentations des enzymes hépatiques et des atteintes rénales aiguës, réversibles à l'arrêt du traitement. L'INESSS souhaite toutefois évaluer les résultats finaux de l'étude de Beigel afin de s'assurer de leur cohérence avec ceux analysés dans le présent avis et reste à l'affût de toutes nouvelles données susceptibles de lui faire modifier sa recommandation quant à la reconnaissance d'une valeur thérapeutique au remdésivir.

Perspective du clinicien

Les éléments mentionnés proviennent de l'opinion de cliniciens consultés par l'INESSS. Ces consultations ont notamment révélé que les échelles ordinales employées dans les études ne correspondent pas à une classification standard utilisée en pratique. Par ailleurs, la définition d'une maladie de forme grave selon ces échelles ordinales, qui correspond aux patients nécessitant une supplémentation en oxygène, est différente de celle en pratique courante. Les cliniciens pratiquant en milieu hospitalier considèrent que l'état d'un patient est qualifié de grave à un stade plus avancé (ventilation mécanique invasive). L'appréciation du niveau de gravité est également susceptible de varier d'un milieu à l'autre en fonction de l'intensité usuelle des soins fournis.

Les experts consultés étaient majoritairement favorables à un usage de cet antiviral pour les populations qui ont le mieux répondu dans les études publiées jusqu'ici, même si les résultats de sous-groupes sont de nature exploratoire. Toutefois, ils ont exprimé des préoccupations quant à la plausibilité d'obtenir des bénéfices chez des patients nécessitant une oxygénation nasale à haut débit ou une ventilation mécanique non invasive (échelon 6 sur l'échelle ordinale de l'OMS). En effet, puisqu'à ce stade de la maladie la composante inflammatoire prédomine, le recours à un agent antiviral leur semble tardive. Par ailleurs, il n'est pas clair si le rétablissement plus rapide se traduira par des bénéfices comme une réduction de la durée des hospitalisations ou de la mortalité. Par conséquent, l'inclusion de patients dans des protocoles de recherche devrait être considérée. Ces derniers ainsi que le programme d'accès compassionnel constituent les seules options pour les enfants de moins de 12 ans ou de moins de 40 kg ainsi que pour les femmes enceintes ou qui allaitent.

Délibération sur la valeur thérapeutique

La présente recommandation est réalisée dans le contexte de l'urgence sanitaire liée à la pandémie de la maladie à coronavirus (COVID-19), alors que le réseau se prépare à une recrudescence de cas qui pourrait avoir des impacts importants sur les taux d'occupation des lits en milieu hospitalier. Dans ces circonstances, les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont majoritairement d'avis de reconnaître une valeur

thérapeutique au remdésivir pour le traitement des patients atteints de la COVID-19 qui présentent une pneumonie nécessitant une oxygénothérapie non invasive en raison du caractère encourageant des données évaluées et ce, en dépit des niveaux de preuve faible ou modéré qui leur ont été accordés.

Motifs de la position majoritaire

- Le faisceau de données disponibles pour documenter l'efficacité et l'innocuité du remdésivir est principalement issu de deux essais comparatifs à répartition aléatoire et d'une étude de cohorte comparative, dont les devis respectifs et les risques de biais procurent un niveau de confiance modéré à élevé envers l'estimation des effets observés.
- Leurs résultats montrent que le remdésivir réduit le délai de rétablissement des patients hospitalisés [niveau de preuve scientifique modéré]. L'ampleur de cet effet semble plus prononcée chez les patients ayant besoin d'une oxygénothérapie à haut débit ou d'une ventilation mécanique non invasive [niveau de preuve scientifique faible]. Cependant, seul le taux de rétablissement des patients recevant une oxygénothérapie à faible débit se distingue significativement de celui observé dans le groupe placebo [niveau de preuve scientifique faible].
- Les données préliminaires suggèrent une réduction du risque de mortalité associé à la COVID-19; toutefois, la différence observée par rapport au groupe recevant le placebo n'atteint pas le seuil de signification statistique [niveau de preuve faible]. Les résultats d'une analyse exploratoire de sous-groupe indiquent toutefois que les patients sous oxygénothérapie à faible débit pourraient bénéficier d'une réduction significative de la mortalité [niveau de preuve scientifique faible].
- Les données disponibles indiquent que le profil d'innocuité du remdésivir semble acceptable.
- Il existe un besoin de prévenir la morbidité et la mortalité associées à la COVID-19. En favorisant le rétablissement des patients hospitalisés dont l'état requiert une oxygénothérapie non invasive, le remdésivir pourrait combler, du moins en partie, le besoin de prévention des complications, y compris le transfert aux soins intensifs et l'altération majeure et durable de la qualité de vie (dyspnée, anxiété, réadaptation physique, dépression) qui suit le rétablissement des personnes ayant été intubées sous sédation profonde.
- Les données finales de l'étude ACTT-1 devront minimalement corroborer ses résultats préliminaires pour le maintien de la recommandation concernant la valeur thérapeutique de ce médicament. L'outil clinique destiné à promouvoir l'usage optimal du remdésivir devra également être adapté à l'évolution éventuelle des données d'efficacité et d'innocuité, ainsi qu'à celles d'autres médicaments ou combinaisons de médicaments.

Motifs de la position minoritaire

- Les données cliniques disponibles ne permettent pas d'identifier les patients qui bénéficieraient clairement du traitement par le remdésivir.
- Elles ne démontrent pas clairement les bénéfices du traitement par le remdésivir sur la survenue de complications de la maladie comme l'admission aux soins intensifs ou le décès.
- Des préoccupations ont été soulevées quant au fait qu'une recommandation positive aux fins de remboursement puisse diminuer l'incitatif à poursuivre la réalisation d'études pour mieux apprécier l'efficacité du remdésivir et les conséquences liées à son utilisation.

JUSTESSE DU PRIX ET RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Le prix d'une fiole contenant 100 mg de remdésivir est de 515,46 \$. À raison d'une dose de charge de 200 mg au jour 1 et d'une dose d'entretien de 100 mg aux jours suivants, son coût de traitement d'une durée de 5 à 10 jours varie de 3 093 à 5 670 \$.

Du point de vue pharmacoéconomique, une version préliminaire d'un modèle développé par ICER (ICER 2020) a été mise à la disposition de l'INESSS pour qu'il puisse évaluer l'efficacité de l'usage du remdésivir dans un contexte de soins spécifique au Québec. Il permet entre autres d'estimer son ratio coût-utilité incrémental (RCUI) en ajout aux meilleurs soins de soutien, comparativement aux meilleurs soins de soutien seuls pour le traitement des patients hospitalisés atteints de COVID-19. Ce modèle :

- repose sur un arbre décisionnel d'une durée de 30 jours. À la suite, s'insère un modèle de Markov à deux états de santé (état en vie et état de décès) afin de capturer les coûts et les effets à plus long terme;
- porte sur un horizon temporel à vie et assume un taux d'actualisation de 3 %;
- s'appuie principalement sur les résultats préliminaires d'efficacité et d'innocuité de l'étude ACTT-1, notamment les suivants : le taux ajusté du délai de rétablissement (1,32 en faveur du remdésivir) et la réduction du risque de décès (26 % en faveur du remdésivir). Aucune réduction de la durée de séjour en centre hospitalier n'est présumée;
- retient des valeurs d'utilité calculées à partir de désutilités reliées aux symptômes de la COVID-19, aux hospitalisations (aux soins intensifs ou non) et à la ventilation (Barbut 2019, Smith 2002). Pour les patients en vie suivant une période de 30 jours, une valeur ajustée en fonction de l'âge selon une tarification américaine (valeur initiale de 0,851) est attribuée;
- est réalisée selon une perspective du système de soins de santé incluant le coût moyen en dollars américains du remdésivir et des meilleurs soins de soutien, des hospitalisations, des soins intensifs, ceux liés à l'utilisation de ventilateurs mécaniques et d'autres soins aigus, ainsi que ceux suivant le départ du centre hospitalier (coûts reliés ou non reliés aux soins de santé), ajustés en fonction de l'âge et avec une valeur initiale de 4 045 \$.

Bien que le modèle déterministe soit simple, en raison de la disponibilité des données cliniques, il simule et capture les principaux résultats d'intérêt; l'INESSS estime ainsi sa qualité méthodologique adéquate. Cependant, toujours en raison de l'incertitude au niveau des intrants cliniques préliminaires, différents scénarios ont été effectués, en plus du scénario de base. Par ailleurs, en plus des ajustements qui ont des répercussions mineures sur les résultats, notamment au regard des coûts et du taux d'actualisation, des éléments susceptibles d'affecter de manière plus importante l'estimation du RCUI de ces scénarios ont été identifiés, soit :

- Population ciblée : Afin de correspondre à l'indication homologuée par Santé Canada et à la population ciblée par la valeur thérapeutique reconnue, il aurait été préférable d'ajuster la population de l'analyse pour ne retenir que les résultats des sujets de l'étude ACTT-1 correspondant aux échelons 5 et 6 de l'échelle ordinale. En l'absence de ces résultats, la population totale de l'étude est retenue. Des scénarios supplémentaires (scénarios 2 et 3) sont toutefois effectués, spécifiquement pour chacun de ces échelons.
- Diminution du risque de décès attribuable au remdésivir : Une réduction de ce risque est présumée, reposant sur un avantage numérique observé dans les résultats préliminaires de l'étude ACTT-1. En l'absence de confirmation d'une telle réduction du taux de mortalité chez les patients ayant besoin d'une oxygénothérapie non invasive, cet avantage ne peut être considéré pour le moment par l'INESSS. Ainsi, les bienfaits cliniques du remdésivir reposent essentiellement sur sa capacité

démontrée à réduire le délai de rétablissement. Une analyse additionnelle (scénario 4) est effectuée, explorant une diminution du risque de décès d'ampleur semblable à celle observée dans l'étude ACTT-1.

- Réduction du temps de séjour en centre hospitalier : Aucune réduction n'est présumée en faveur du remdésivir par ICER, conformément aux résultats disponibles de l'étude ACTT-1. L'INESSS juge toutefois plausible qu'une diminution du délai de rétablissement des patients, de 4 jours en moyenne, se traduise par leur éventuel départ hâtif. Ainsi, il retient une diminution du temps de séjour hospitalier avec le remdésivir, laquelle est également établie à 4 jours. Un scénario alternatif (scénario 5) est tout de même effectué, explorant l'absence de toute réduction du temps de séjour.
- Durée de traitement : Les résultats d'études récentes (Goldman, Spinner 2020) suggèrent un effet similaire entre 5 jours d'exposition au remdésivir et la durée d'exposition recommandée variant de 5 à 10 jours. Bien qu'une durée moyenne d'environ 7 jours soit retenue, un scénario supplémentaire (scénario 6) est effectué en supposant une durée de traitement réduite à 5 jours.

En raison du caractère récent de la prise en charge en centre hospitalier de la COVID-19, aucune donnée économique spécifique, tel le coût d'une journée d'hospitalisation, n'est disponible. En l'absence de données, ce coût est approximé à 1 500 \$ (circulaire ministérielle, 2020-2021). Advenant un coût réel supérieur, l'efficacité du remdésivir serait favorisée; dans le cas contraire, son RCUI augmenterait.

D'importantes limites ont également été relevées. Cette analyse repose principalement sur les résultats préliminaires de l'étude ACTT-1. Dans un contexte d'évolution rapide des connaissances sur le remdésivir et l'arsenal thérapeutique constituant les meilleurs soins de soutien, les résultats cliniques pourraient évoluer différemment d'une étude à l'autre ou se traduire autrement en contexte réel de soins. De plus, les données cliniques actuelles ne permettent pas d'adéquatement valoriser l'effet potentiel du remdésivir sur la réduction du recours aux soins intensifs lors d'un épisode de soin. Cette réduction s'accompagnerait indubitablement par une réduction des ressources médicales et des répercussions cliniques sur le patient.

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant le remdésivir en ajout aux meilleurs soins de soutien par rapport aux meilleurs soins de soutien seuls pour le traitement de la COVID-19 (INESSS)

Perspective MSSS	Δ AVG	Δ QALY	Δ Coût (\$)	RCUI (\$/QALY gagné)
SCÉNARIO DE BASE ^{a,b}	0,00	0,007	-2 253	Dominant ^c
SCÉNARIO 2 : POPULATION CORRESPONDANT AU NIVEAU 5 ^b	0,00	0,004	749	187 250
SCÉNARIO 3 : POPULATION CORRESPONDANT AU NIVEAU 6 ^b	0,00	0,006	-5 251	Dominant ^c
SCÉNARIO 4 : BÉNÉFICE DE SURVIE EN FAVEUR DU REMDÉSIVIR ^{a,d}	NE	0,264	-2 253	Dominant ^c
SCÉNARIO 5 : ABSENCE DE DIMINUTION DE DURÉE DE SÉJOUR EN FAVEUR DU REMDÉSIVIR ^{a,e}	0,00	0,007	3 747	561 769
SCÉNARIO 6 : DURÉE DE TRAITEMENT DU REMDÉSIVIR (5 JOURS) ^{a,b}	0,00	0,007	-2 937	Dominant ^c

Δ AVG : Différence d'années de vie gagnées; Δ Coût : Différence de coût; Δ QALY : Différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité; MSSS : Système public de soins de santé et de services sociaux; NE : Non estimé; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental.

- a Ce scénario repose sur les résultats de la population totale de l'étude ACTT-1.
- b Ce scénario tient compte d'une diminution de la durée du séjour hospitalier en faveur du remdésivir, mais aucun avantage sur la survie.
- c Stratégie qui génère plus de bénéfices de santé (QALY) que son comparateur, et ce, pour des coûts moindres.
- d Ce scénario tient compte d'une diminution de la durée du séjour hospitalier en faveur du remdésivir.
- e Ce scénario ne tient compte d'aucun avantage pour le remdésivir sur la survie.

L'analyse coût-utilité permet d'évaluer l'efficacité du remdésivir en projetant divers scénarios possibles, lesquels reposent sur différentes hypothèses quant à l'évolution dans le temps des données cliniques préliminaires actuelles (à savoir l'effet sur la durée du séjour hospitalier et sur la mortalité, ainsi que la durée de traitement). Selon cette analyse, le remdésivir pourrait constituer une stratégie de traitement dominante, c'est-à-dire qui génère plus de bénéfices (années de vie pondérées par la qualité; QALY) que les meilleurs soins de soutien, et ce, pour des coûts moindres. Néanmoins, advenant le scénario plausible d'une absence de tout bienfait clinique, autre que la diminution du délai de rétablissement, le RCUI pourrait atteindre plus de 560 000 \$/QALY gagné.

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)

En s'ajoutant aux autres infections virales et motifs de consultation en augmentation au cours de l'automne et de l'hiver, une recrudescence du nombre de cas de COVID-19 pourrait fortement solliciter la capacité des centres hospitaliers québécois à répondre à la demande de soins. Dans ces circonstances, le recours au remdésivir chez les patients nécessitant une oxygénothérapie non invasive pourrait permettre de réduire la durée des hospitalisations et donc de libérer des lits afin de prendre en charge un plus grand nombre de patients. Par ailleurs, en favorisant le rétablissement des patients hospitalisés atteints de la COVID-19, le remdésivir pourrait avoir le potentiel de réduire les complications et donc les transferts aux soins intensifs et, par conséquent, diminuer le besoin de sédatifs, analgésiques, bloqueurs neuromusculaires et autres ressources dont la disponibilité a été limitée lors de la première vague de la pandémie. Ces dernières pourraient ainsi être utilisées pour répondre aux besoins courants des services de soins intensifs et blocs opératoires. Par ailleurs, la prévention des intubations sous sédation profonde permet de limiter le besoin de soins et services de réadaptation physique tant pendant le séjour hospitalier (lesquels requièrent des précautions importantes en raison des aérosols générés par les patients) qu'au cours des semaines et mois qui suivent le rétablissement des patients ayant séjourné aux soins intensifs. Dans l'éventualité où la capacité maximale des centres hospitaliers venait à être atteinte,

le remdésivir, qui est le premier médicament commercialisé au Canada pour la prise en charge de la COVID-19, pourrait concourir à préserver la capacité du réseau de la santé québécois à répondre à la demande de soins.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire de l'opportunité d'inscrire le remdésivir à la *Liste des médicaments — Établissements* est réalisée par l'INESSS. Elle repose notamment sur des données médico-administratives en centre hospitalier (système MED-ECHO) pour établir différents scénarios, ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Cette analyse porte exceptionnellement sur un horizon temporel de 12 mois, en raison du contexte particulier. Elle cible le traitement des patients âgés de 12 ans ou plus et d'un poids d'au moins 40 kg, atteints de la COVID-19 et d'une pneumonie, puis nécessitant une oxygénothérapie non invasive. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire (INESSS)

Paramètre	Valeur (valeurs alternatives)	
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre de patients atteints de la COVID-19 et hospitalisés au cours de la prochaine année (période de 12 mois)	Scénario 1 ^a	223 ^d
	Scénario 2 ^b	1 693 ^d
	Scénario 3 ^c	3 281 ^d
Proportion de patients atteints d'une pneumonie	80 % (70 à 90 %) ^e	
Proportion de patients nécessitant une oxygénothérapie non invasive (c.-à-d. excluant les patients sous surveillance ou aux soins intensifs)	70 % (55 à 85 %) ^e	
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché du remdésivir en ajout aux meilleurs soins de soutien (période de 12 mois)	40 % (20 à 60 %) ^e	
FACTEURS INFLUENÇANT LE COÛT DES TRAITEMENTS		
Coût du remdésivir, selon une durée moyenne de 7 jours ^f (5 à 10 jours)	4 124 \$ (3 093 à 5 670 \$)	

a Ce scénario présume une stabilisation du nombre d'hospitalisations associées à la COVID-19 (observé de juin à août 2020) pour la prochaine période de 12 mois.

b Ce scénario présume une croissance du nombre d'hospitalisations associées à la COVID-19, suivant une distribution similaire à celle observée pour la période s'échelonnant de mars à juin 2020.

c Ce scénario présume une croissance de près de deux fois plus importante que le scénario 2 du nombre d'hospitalisations associées à la COVID-19.

d Ces estimations sont dérivées de données médico-administratives (système MED-ECHO).

e Ces valeurs reposent sur les avis des experts consultés.

f Cette durée représente celle observée dans l'étude ACTT-1, correspondant à un usage moyen de 7,34 fioles.

Les principales hypothèses de l'analyse sont les suivantes :

- Proportion de patients atteints d'une pneumonie et nécessitant une oxygénothérapie non invasive : En l'absence de données médico-administratives valides et complètes, des experts ont été consultés pour estimer ces proportions. Compte tenu de la sensibilité des résultats et du manque de recul clinique significatif, des analyses de sensibilité ont été effectuées sur ce paramètre.
- Parts de marché du remdésivir, en ajout aux meilleurs soins de soutien : À partir des consultations effectuées, il est estimé qu'un peu moins de la moitié (40 %) des patients admissibles à recevoir le remdésivir seraient de bons candidats et le recevraient.

- Coût du remdésivir : La durée moyenne de traitement dans l'étude ACTT-1 était de 7 jours. Toutefois, les résultats de l'étude GS-US-540-5773 (Goldman, Spinner) indiquent qu'une durée de traitement de 5 jours serait suffisante pour obtenir des bienfaits cliniques comparables. Une analyse de sensibilité est réalisée avec cette valeur et celle maximale (10 jours) recommandée par sa monographie de produit.

Par ailleurs, deux importantes limites à l'analyse ont été identifiées. Dans un premier temps, la projection du nombre d'hospitalisations au cours de la prochaine période de 12 mois, ayant pour principale cause la COVID-19, repose sur des données rétrospectives. À l'instar des travaux de modélisation de l'Institut national de santé publique du Québec et de l'Université Laval, ainsi que de l'INESSS et de l'Université McGill, qui ont des visées différentes, les projections à partir de ces observations sont imparfaites et fournissent des ordres de grandeur. De fait, elles pourraient être grandement surestimées ou sous-estimées en raison de multiples facteurs, notamment la saison hivernale propice aux infections des voies respiratoires, la réactivité du gouvernement à mettre en place des mesures préventives ainsi que l'adhésion à ces mesures par la population. De ce fait, trois scénarios sont mis de l'avant par l'INESSS. Dans un deuxième temps, cette analyse repose sur l'hypothèse d'une accessibilité complète et non conditionnée du remdésivir. En effet, il est présumé que l'offre correspondra à la demande pour ce médicament. Advenant une restriction de l'offre, le nombre de fioles disponibles au Québec correspondra à la quantité achetée par les hôpitaux.

Impacts budgétaires, sur une période de 12 mois, de l'inscription de Veklury^{MC} sur la Liste des médicaments – Établissements pour le traitement de la COVID-19 (INESSS)

	Coûts pour une période de 12 mois (analyses de sensibilité)
IMPACT NET	
SCÉNARIO 1 ^a	919 825 \$ (237 142 à 2 591 627 \$) ^d
SCÉNARIO 2 ^b	6 981 800 \$ (1 799 995 à 19 671 377 \$) ^d
SCÉNARIO 3 ^c	13 529 020 \$ (3 487 950 à 38 118 316 \$) ^d

- a Ce scénario présume une stabilisation du nombre d'hospitalisations associées à la COVID-19 (tel qu'observé de juin à août 2020).
- b Ce scénario présume une croissance du nombre d'hospitalisations, suivant une distribution similaire à celle observée pour la période s'échelonnant de mars à juin 2020.
- c Ce scénario présume une croissance de près de deux fois plus importante que celle du scénario 2.
- d Les estimations en analyses de sensibilité se basent sur la variation des parts de marché du remdésivir (20 à 60 %), la proportion de patients atteints de pneumonie (70 à 90 %), la proportion de patients nécessitant une oxygénothérapie (55 à 85 %) ainsi que la durée de traitement (5 à 10 jours).

Ainsi, selon l'INESSS, bien que d'importantes incertitudes demeurent quant au nombre de patients admissibles et traités, des coûts additionnels en médicament variant de 920 000 \$ à 13,5 M\$, selon les scénarios, pourraient s'ajouter sur le budget des établissements de santé au cours des 12 premiers mois suivant l'inscription du remdésivir.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont majoritairement d'avis d'inscrire le remdésivir sur la *Liste des médicaments – Établissements* pour le traitement de la COVID-19, si certaines conditions sont respectées.

La recommandation des membres figure au début de cet avis et elle constitue la position de l'INESSS.

Motifs de la position majoritaire

- Les données actuellement disponibles montrent que le remdésivir réduit le délai de rétablissement des patients de façon plus prononcée chez les patients ayant besoin d'une oxygénothérapie non invasive. Il pourrait également réduire significativement le risque de décès chez ces patients.
- Dans les circonstances exceptionnelles de la pandémie et dans l'expectative d'une recrudescence de cas de COVID-19 pouvant altérer la capacité des centres hospitaliers québécois à répondre à la demande de soins, le caractère encourageant des données disponibles, bien que de niveau de preuve faible à modéré justifie de reconnaître une valeur thérapeutique au remdésivir.
- L'INESSS devra rester à l'affût de toutes nouvelles données susceptibles de modifier son avis.
- Il appert que le remdésivir, en ajout aux meilleurs soins de soutien, pourrait être une option efficiente par rapport aux meilleurs soins de soutien seuls. Toutefois, en raison de l'incertitude au niveau des intrants cliniques, il est également possible qu'il soit inefficace. L'INESSS ne peut donc se prononcer avec certitude sur son efficacité.
- Un rétablissement plus rapide de la maladie pourrait se traduire par une réduction de la durée des hospitalisations et la possibilité de prodiguer des soins à un plus grand nombre de patients, qu'ils soient atteints de la COVID-19 ou d'une condition dont la prise en charge aurait été retardée ou affectée en raison de la pandémie. En contribuant à une évolution favorable de la maladie, le remdésivir a le potentiel de réduire l'utilisation de ressources hospitalières dont la disponibilité limitée a été exacerbée par la pandémie.
- Toutefois, considérant les enjeux de disponibilité possibles et les circonstances dans lesquelles son utilisation présente une efficacité et une pertinence clinique plus importante, le recours au remdésivir devra être réalisé selon les recommandations d'usage optimal du remdésivir, lequel pourrait varier dans le temps ([INESSS 2020 - Outil usage optimal du remdésivir](#)).
- Pour la première année seulement suivant l'inscription du remdésivir, un coût additionnel variant de 920 000 \$ à 13,5 M\$ pourrait s'ajouter sur le budget des établissements de santé.

Motifs de la position minoritaire

- Davantage de données sont jugées nécessaires pour confirmer les bénéfices du traitement par le remdésivir sur l'évolution de la maladie, la survenue de complications et l'utilisation des ressources qui les accompagne.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement du remdésivir constituerait une décision responsable, juste et équitable, si son usage était encadré par une indication reconnue et que les données finales de l'étude ACTT-1

sont rendues disponibles pour une évaluation par l'INESSS. L'utilisation devrait être guidée par l'[outil d'usage optimal du remdésivir](#).

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Barbut F, Galperine T, Vanhems P, et coll.** Quality of life and utility decrement associated with Clostridium difficile infection in a French hospital setting. Health Qual Life Outcomes 2019; 17(1):1-6.
- **Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et coll.** Remdesivir for the treatment of Covid-19 - Preliminary report. N Engl J Med 2020 [Online ahead of print].
- **Circulaire ministérielle 2020-2021.** Disponible à : [http://msssa4.msss.gouv.qc.ca/fr/document/d26ngest.nsf/fe2f17298e865c9b85257952004a36b9/e52bf6a9cdb55194852585420063f284/\\$FILE/2020-021_Annexe%20\(2020-04-03\)_2_Prix%20de%20journ%C3%A9e_2020-2021.pdf](http://msssa4.msss.gouv.qc.ca/fr/document/d26ngest.nsf/fe2f17298e865c9b85257952004a36b9/e52bf6a9cdb55194852585420063f284/$FILE/2020-021_Annexe%20(2020-04-03)_2_Prix%20de%20journ%C3%A9e_2020-2021.pdf). Consulté le: 28 juillet 2020.
- **Fu Y, Cheng Y, Wu Y.** Understanding SARS-CoV-2-Mediated inflammatory responses: from mechanisms to potential therapeutic tools. Virol Sin 2020; 35:266–21.
- **Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, et coll.** Remdesivir for 5 or 10 Days in patients with severe Covid-19. N Engl J Med. 2020;NEJMoa2015301.
- **Gordon CJ, Tchesnokov EP, Woolner E, et coll.** Remdesivir is a direct-acting antiviral that inhibits RNA-dependent RNA polymerase from severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 with high potency. J Biol Chem 2020; 295(20):6785-97.
- **Horby P, Lim WS, Emberson JR, et coll.** Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 - Preliminary report. N Engl J Med 2020 [Online ahead of print].
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux.** Réponses rapides – traitements spécifiques de la COVID-19. COVID-19 et dexaméthasone. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/COVID-19/COVID-19_INESSS_Dexam%C3%A9thasone030820.pdf (consultée le 31 août 2020).
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux.** Réponses rapides – traitements spécifiques de la COVID-19. COVID-19 et remdésivir. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/COVID-19/COVID-19_INESSS_Remd%C3%A9sivir050820.pdf (consultée le 11 août 2020).
- **Institut national de santé publique du Québec.** Épidémiologie de la COVID-19 au Québec (Juin 2020). Disponible à: https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/covid/projections_covid_ulaval_29juin2020.pdf. Consulté le 20 juillet 2020.
- **Institute for Clinical and Economic Review (ICER).** Alternative pricing models for remdesivir and other potential treatments for COVID-19. 2020. Disponible à : https://icer-review.org/wp-content/uploads/2020/06/ICER-COVID_Revised_Report_20200624.pdf (consulté le 15 août 2020).
- **Letko M, Marzi A, Munster V.** Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. Nat Microbiol 2020;5(4):562-9.
- **Liu J, Li S, Liu J, et coll.** Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. medRxiv 2020a;(February 22, 2020).
- **Smith KJ, Roberts MS.** Cost-effectiveness of newer treatment strategies for influenza. Am J Med 2002;113(4):300-7.
- **Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, et coll.** Effect of remdesivir vs standard care on clinical status at 11 days in patients with moderate COVID-19: a randomized clinical trial. JAMA, Published online August 21, 2020. Disponible à: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2769871>. Consulté le 23 août 2020.
- **Song JC, Wang G, Zhang W, et coll.** Chinese expert consensus on diagnosis and treatment of coagulation dysfunction in COVID-19. Mil. Med. Res. 2020;7(1):19.
- **Wang Y, Zhang D, Du G, et coll.** Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet 2020;395(10236):1569-78.
- **Warren TK, Jordan R, Lo MK, et coll.** Therapeutic efficacy of the small molecule GS-5734 against Ebola virus in rhesus monkeys. Nature 2016;531(7594):381-5.
- **Yang X, Yu Y, Xu J, et coll.** 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;8(4):e26.

- **Yin W, Mao C, Luan X, et coll.** Structural basis for the inhibition of the RNA-dependent RNA polymerase from SARS-CoV-2 by remdesivir. bioRxiv 2020:2020.04.08.032763.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

Fabricant	Marque de commerce	Dénomination commune	Forme	Teneur	Recommandation	Listes/conditions/précisions
GILEAD	Veklury	remdésivir	Pd. Perf. I.V.	100 mg/fiole	Inscription - Avec conditions	Liste des médicaments - Établissements Médicament d'exception
GILEAD	Veklury	remdésivir	Sol. Perf.I.V.	5 mg/ml (20 ml)	Inscription - Avec conditions	Liste des médicaments - Établissements Médicament d'exception

