



Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

Remdésivir (Veklury)

Indication : Dans le traitement de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) chez les adultes et les enfants (âgés d'au moins quatre semaines et pesant au moins 3 kg) hospitalisés qui présentent une pneumonie nécessitant de l'oxygène d'appoint.

Promoteur : Gilead Sciences Canada

Recommandation finale : Rembourser sous réserve de conditions.

Résumé

Quelle est notre recommandation concernant le remboursement de Veklury?

Nous recommandons aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Veklury dans le traitement de la COVID-19 chez le patient hospitalisé âgé de 12 ans ou plus (poids minimal de 40 kg) atteint de pneumonie et ayant besoin d'oxygène d'appoint, sous réserve de certaines conditions.

Quels sont les patients admissibles?

Veklury ne doit être remboursé que s'il est amorcé chez les patients hospitalisés âgés de 12 ans et plus (poids minimal de 40 kg) ayant un diagnostic confirmé de COVID-19 et atteints de pneumonie associée à la COVID-19 requérant de l'oxygène d'appoint, mais pas de ventilation artificielle. Veklury ne doit pas être remboursé s'il est amorcé chez des patients qui reçoivent un soutien vital artificiel et qui ne peuvent pas respirer en autonomie, ou chez les patients hospitalisés qui n'ont pas besoin d'oxygène d'appoint.

Quelles sont les conditions de remboursement?

Veklury ne doit être remboursé que si le traitement est d'une durée de cinq jours et si son coût est réduit.

Pourquoi l'ACMTS formule-t-elle cette recommandation?

- Les données probantes issues de quatre essais cliniques indiquent que le remdésivir pourrait prévenir le décès chez les patients hospitalisés âgés de 12 ans et plus atteints de COVID-19, lorsque la gravité de la maladie requiert de l'oxygène d'appoint, mais pas de soutien vital par ventilation. Toutefois, la généralisabilité des résultats de ces essais aux variants actuels et futurs du coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV-2) est incertaine.
- Veklury pourrait répondre à certains besoins importants des patients, en prévenant le décès chez les patients hospitalisés atteints de COVID-19 dont la gravité justifie l'administration d'oxygène d'appoint.
- À la lumière de notre évaluation menée sur les données d'économie de la santé, Veklury ne représente pas une bonne valeur pour le système de santé au prix courant accessible au public. Une réduction du prix est donc requise.



Résumé

- Si l'on se fie aux prix courants accessibles au public, Veklury devrait coûter aux régimes publics d'assurance médicaments environ 58 millions de dollars sur les trois prochaines années; cependant, cette estimation dépend du nombre de personnes hospitalisées pour cause de COVID-19.

Autres renseignements

Qu'est-ce que la COVID-19?

La COVID-19 est une maladie causée par le SARS-CoV-2, dont la propagation rapide à l'échelle mondiale a été à l'origine d'une pandémie en mars 2020. Bien que la majorité des gens présentent des symptômes légers, la COVID-19 peut entraîner des complications médicales graves associées à une morbidité et à une mortalité élevées. Les facteurs de risque influant sur la progression vers une maladie grave ont évolué au fil du temps. L'immunité de la population s'est accrue, et le nombre de patients hospitalisés pour cause de COVID-19 ainsi que les caractéristiques de ces personnes ont changé. Selon les lignes directrices évolutives de l'OMS mises à jour en novembre 2023, chez les personnes présentant un risque élevé de complications graves, notamment celles qui ont un système immunitaire affaibli, on estime que le taux d'hospitalisation est de 6 %.

Besoins non comblés en contexte de COVID-19

Un clinicien met en avant le besoin d'accès à des traitements efficaces, quelle que soit la gravité de la maladie, ainsi que la nécessité d'alléger le fardeau pour les ressources administratives et de soins de santé.

Combien coûte Veklury?

On s'attend à ce que le traitement par Veklury coûte environ 3 963 \$ le cycle de 5 jours.

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande de rembourser le remdésivir dans le traitement de la COVID-19 chez le patient hospitalisé âgé de 12 ans ou plus (poids minimal de 40 kg) atteint de pneumonie et ayant besoin d'oxygène d'appoint, sous réserve des conditions énoncées au tableau 1.

Justification

Les résultats de quatre essais cliniques randomisés (ECR) (ACTT-1, Solidarity, de l'Organisation mondiale de la santé [OMS], Spinner et coll. [2020] et Wang et coll. [2020]) réalisés en 2020, au début de la pandémie de COVID-19, montrent que le remdésivir peut prévenir le décès chez les patients hospitalisés âgés de 12 ans et plus atteints de COVID-19 dont la gravité justifie l'administration d'oxygène d'appoint, mais pas de ventilation. Dans le sous-groupe de patients recevant de l'oxygène d'appoint, le traitement par le remdésivir peut également réduire le temps nécessaire au rétablissement ou à l'amélioration de l'état clinique. Le remdésivir peut également s'avérer bénéfique pour réduire la fréquence d'administration d'un soutien par ventilation chez les patients qui n'en recevaient pas au départ. Cependant, l'effet du traitement sur la durée de l'hospitalisation est incertain en raison des incohérences entre les essais et de la faible ampleur de l'effet. Dans tous les essais inclus, le remdésivir a été bien toléré. Il subsiste toutefois une incertitude quant à la généralisabilité des résultats observés aux variants actuels et futurs du coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV-2).

Le clinicien expert consulté fait remarquer qu'une intervention contre la COVID-19 devrait, dans l'idéal, être axée sur la prévention et non le traitement. Si un traitement s'avère nécessaire, il doit être efficace, quelle que soit la gravité de la maladie. Le CCEM indique que le remdésivir peut prévenir le décès chez les patients hospitalisés dont la gravité de la maladie justifie l'administration d'oxygène d'appoint.

Si l'on se fie au prix du remdésivir soumis par le promoteur, le rapport cout/efficacité différentiel (RCED) estimé par l'ACMTS pour le traitement par ce médicament, comparativement au traitement de référence de la COVID-19 chez les patients hospitalisés âgés de 12 ans et plus (poids minimal de 40 kg) atteints de pneumonie requérant de l'oxygène d'appoint est de 3 748 693 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) gagnée. Cette estimation découle d'une réanalyse dans laquelle le risque global de mortalité a été ajusté en fonction de l'efficacité du vaccin contre les complications graves de l'infection par le variant Omicron et l'effet bénéfique du remdésivir sur le plan de la mortalité n'a été appliqué qu'aux patients recevant de l'oxygène d'appoint à faible débit. Une réduction de prix est nécessaire pour que ce RCED passe sous la barre des 50 000 \$ l'AVAQ gagnée. L'estimation de la réduction de prix est incertaine en raison des limites du corpus de données cliniques.

Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
Amorce du traitement		
1. Le traitement par le remdésivir est remboursé s'il est amorcé chez un patient hospitalisé âgé de 12 ans et plus (poids minimal de 40 kg) ayant un diagnostic confirmé de COVID-19 requérant de l'oxygène d'appoint, mais pas de ventilation.	<p>Les patients inscrits aux ECR ACTT-1, Solidarity de l'OMS et de Wang et coll. (2020) étaient âgés de 18 ans et plus, tandis que ceux inscrits à l'essai clinique randomisé de Spinner et coll. (2020) étaient âgés de 12 ans et plus et pesaient au moins 40 kg.</p> <p>Les analyses par sous-groupes des essais ACTT-1 et Solidarity montrent que le remdésivir a des effets cliniques bénéfiques, notamment en entraînant une réduction de la mortalité, plus importante dans le sous-groupe de patients recevant de l'oxygène d'appoint au départ.</p>	Le besoin d'oxygène d'appoint doit être directement attribuable aux symptômes de la COVID-19 et non à des affections concomitantes.
2. Le traitement par le remdésivir est remboursé s'il est amorcé chez un patient dont l'état répond à l'un des critères suivants : <ol style="list-style-type: none"> 2.1. reçoit une ventilation artificielle; 2.2. reçoit une oxygénation extracorporelle; 2.3. peut respirer en autonomie et ne requiert pas d'oxygène d'appoint. 	Les résultats des analyses par sous-groupes selon le débit de l'oxygène d'appoint administré dans les essais ACTT-1 et Solidarity ne montrent pas d'effet bénéfique important du remdésivir chez les patients n'ayant pas besoin d'oxygène d'appoint ou chez ceux dont l'état a déjà évolué au point de requérir une ventilation ou une oxygénation extracorporelle. Dans les essais ACTT-1 et Solidarity, les effets bénéfiques associés au remdésivir ne sont observés que chez les patients ayant besoin d'oxygène d'appoint (débit faible dans l'essai ACTT-1, et débit faible ou élevé dans l'essai Solidarity).	—
Prescription		
3. La durée du traitement par le remdésivir est de 5 jours.	Bien que les durées d'administration du remdésivir de 5 et 10 jours soient approuvées par Santé Canada, aucune donnée probante n'indique qu'un traitement de 10 jours donne de meilleurs résultats qu'un traitement de 5 jours.	<p>Le remdésivir peut être utilisé en combinaison avec le traitement de référence, y compris les stéroïdes et l'anticoagulothérapie.</p> <p>Le remdésivir est administré pendant toute la durée du traitement et n'est arrêté qu'en cas d'effets secondaires intolérables.</p>
Prix		
4. Le prix est réduit.	Le rapport cout/efficacité du remdésivir est très incertain. D'après les résultats d'une réanalyse dans laquelle le risque de mortalité global a été ajusté en fonction de l'efficacité du vaccin contre les complications graves de l'infection par le variant Omicron et l'effet bénéfique du remdésivir sur le plan de la mortalité n'a été appliqué qu'aux patients recevant de l'oxygène d'appoint à faible débit, le RCED du remdésivir est estimé à 3 748 693 \$ l'AVAQ gagnée, par rapport au traitement de référence seul. Pour que le RCED	—

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
	<p> passe sous la barre de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée, il est nécessaire de réduire son prix de 92 %. </p>	
Faisabilité de l'adoption		
<p>5. La faisabilité de l'adoption du remdésivir est examinée.</p>	<p> Au prix indiqué, il faut se pencher sur l'ampleur de l'incertitude de l'impact budgétaire pour assurer la faisabilité de l'adoption étant donné la différence entre l'estimation du promoteur et celle de l'ACMTS. </p>	—

AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; ECR = essai clinique randomisé; OMS = Organisation mondiale de la santé; RCED = rapport coût/efficacité différentiel

Points de discussion

- À l'heure actuelle, les lignes directrices évolutives de l'OMS et les lignes directrices canadiennes sur les pratiques thérapeutiques liées à la prise en charge de la COVID-19 recommandent l'utilisation du remdésivir chez les patients dont la COVID-19 est suffisamment grave pour requérir l'administration d'oxygène d'appoint ou des interventions visant à soutenir le fonctionnement des organes, mais pas chez ceux recevant déjà une ventilation avant le début du traitement par le remdésivir. Le clinicien expert consulté abonde dans le sens de cette recommandation, mais fait remarquer que cela pourrait changer selon l'évolution du virus. Étant donné que le remdésivir est déjà utilisé dans la pratique clinique (notamment au début de la pandémie), aucun changement au paradigme de traitement actuel n'est anticipé sur la base de cette recommandation.
- Le manque de données probantes directes attribuable à l'évolution rapide de la COVID-19 crée une grande incertitude. Tous les ECR inclus ont été menés en 2020, au début de la pandémie de COVID-19. À l'époque, les variants prévalents du SRAS-CoV-2 étaient très différents de ceux en circulation aujourd'hui, l'accès aux vaccins contre la COVID-19 n'était pas généralisé, et l'immunité de la population ainsi que les facteurs de risque de progression de la maladie vers une forme grave ont depuis nettement changé. Selon le CCEM, la gravité de la COVID-19 et le risque d'hospitalisation ou de décès directement liés à la maladie sont aujourd'hui beaucoup plus faibles qu'ils ne l'étaient au début de la pandémie. Cependant, ces risques ne sont pas nuls, et il faut tenir compte de l'évolution rapide du virus et des incertitudes quant à l'avenir.
- Le remdésivir ne comble pas nécessairement tous les besoins en matière de traitement de la COVID-19. Il n'existe, par exemple, aucun traitement ciblé contre la COVID-19, qui soit efficace chez tous les patients, quelle que soit la gravité de la maladie, et qui permette d'alléger le fardeau pour les ressources administratives et de soins de santé, ce qui serait idéal. En l'absence d'un tel traitement, il pourrait être important d'avoir accès au remdésivir lorsque les patients en ont besoin, ou à l'avenir, si les risques associés aux éclosions de COVID-19 augmentent.
- Santé Canada recommande d'administrer le remdésivir chez les patients hospitalisés âgés de 12 ans et plus pesant au moins 40 kg pendant un minimum de 5 jours et un maximum de 10 jours. Bien que la plupart des données probantes portent sur des schémas thérapeutiques de 10 jours, un ECR

faisant une comparaison entre des patients traités pendant 5 jours ou 10 jours et un groupe témoin montre que la plus longue durée de traitement n'entraîne pas d'effet bénéfique supplémentaire ni plus d'effets néfastes. En l'absence de données probantes en faveur d'un traitement de 10 jours, le CCEM préconise le remboursement du remdésivir pendant une durée de 5 jours.

- Les résultats des essais cliniques semblent être attribuables en grande partie au sous-groupe de patients ayant reçu de l'oxygène d'appoint à faible débit. Les essais ayant évalué les effets par sous-groupes ne reposent pas tous sur la même définition d'un apport d'oxygène d'appoint à haut débit, de sorte que l'on ne peut déterminer si un haut débit produit les mêmes effets bénéfiques qu'un faible débit. L'essai Solidarity, le plus vaste des essais inclus, regroupe dans un même sous-groupe les patients ayant reçu de l'oxygène à haut débit et ceux ayant reçu de l'oxygène à faible débit. Compte tenu de ces limites, il est prudent d'étendre le remboursement du remdésivir aux patients recevant de l'oxygène à haut débit.
- Les données probantes issues de plusieurs études observationnelles en situation réelle sont examinées. Celles-ci ont été présentées en vue de pallier les lacunes des études pivots, concernant notamment l'efficacité ou l'innocuité du remdésivir dans les situations suivantes : patients immunodéprimés, patients ayant reçu leur congé après une hospitalisation due à la COVID-19, patients atteints d'un syndrome post-COVID-19 (infection par le virus causant la COVID-19 provoquant des effets à long terme au-delà de la phase aiguë), patients présentant une néphropathie, patients hospitalisés recevant également de la dexaméthasone, patients vaccinés et non hospitalisés, infections par différents variants d'intérêt du SRAS-CoV-2 (variants précédant Delta, Delta et Omicron). La présentation des résultats de ces études menées en situation réelle et leur généralisabilité comportent d'importantes limites qui ne permettent pas d'établir des conclusions solides.
- Les données économiques, notamment au sujet de l'effet bénéfique présumé du remdésivir sur le plan de la mortalité qui influe fortement sur les résultats de l'analyse cout/efficacité, sont examinées. Quatre réanalyses effectuées par l'ACMTS sont prises en compte. Elles utilisent des hypothèses différentes quant à l'effet bénéfique du remdésivir sur la mortalité. À la lumière des données probantes cliniques indiquant que cet effet est en grande partie attribuable au sous-groupe de patients ayant reçu de l'oxygène d'appoint à faible débit, le CCEM détermine que la réanalyse appliquant un effet bénéfique sur le plan de la mortalité uniquement aux patients recevant de l'oxygène d'appoint à faible débit et un risque global plus faible de mortalité liée à la COVID-19 reflète plus adéquatement la situation actuelle relativement à la COVID-19. Le Comité prend donc en compte la réduction de prix (de 92 %) et le RCED établis dans le cadre de cette réanalyse.

Pour connaître le contenu des sections **Contexte, Sources d'information utilisées par le Comité, Points de vue des parties prenantes, Données probantes cliniques** et **Données probantes économiques**, veuillez consulter la recommandation anglaise.



Comité canadien d'expertise sur les médicaments

Membres du Comité

Les D^{rs} James Silvius (président), Sally Bean, Ran Goldman, Trudy Huyghebaert, Peter Jamieson, Christine Leong, Kerry Mansell, Alicia McCallum, Srinivas Murthy, Danyaal Raza, Edward Xie et Peter Zed, et MM. Dan Dunsky, Bob Gagné et Morris Joseph.

Date de la réunion : Le 27 juin 2024

Absences : Un membre est absent.

Conflits d'intérêts : Aucun

ISSN : 2563-6596

Avis de non-responsabilité : L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, par là, à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge chez le patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS – l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé – n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, ni aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires ni de tout fournisseur d'information tiers.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la Loi sur le droit d'auteur du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document à des fins non commerciales est autorisée pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

Caviardage : À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux lignes directrices sur la confidentialité relatives aux examens en vue du remboursement d'un médicament à l'ACMTS.

L'ACMTS : L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

Financement : L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.