



## 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 (poids minimal de 40 kg) non hospitalisés qui ont obtenu un résultat positif à un test de dépistage virologique direct du coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV-2) et qui présentent un risque élevé de progression de la maladie vers une forme grave, notamment jusqu'à l'hospitalisation ou au décès.

**Promoteur :** Gilead Sciences Canada

**Recommandation finale :** Rembourser sous réserve de conditions.



## Résumé

### Quelle est notre recommandation concernant le remboursement de Veklury?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Veklury dans le traitement de la COVID-19 chez l'adulte non hospitalisé ayant obtenu un résultat positif au test de dépistage virologique direct du coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV-2) et présentant un risque élevé de progression de la maladie vers une forme grave, notamment jusqu'à l'hospitalisation ou au décès, sous réserve de certaines conditions.

### Quels sont les patients admissibles?

Veklury ne doit être remboursé que chez les patients dont l'état répond aux critères de remboursement utilisés par les régimes d'assurance médicaments publics quant à Paxlovid dans le traitement de la COVID-19 chez l'adulte. Le traitement doit être amorcé dès que possible dans les sept jours suivant l'apparition des symptômes.

### Quelles sont les conditions de remboursement?

Veklury ne doit être remboursé que si le traitement n'excède pas trois jours, s'il n'est pas utilisé en combinaison avec d'autres antiviraux dans la prise en charge de la COVID-19 (p. ex. Paxlovid) et si son coût est réduit.

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

- Les données probantes issues d'un essai clinique montrent que les patients atteints de COVID-19 et considérés comme présentant un risque élevé de progression de la maladie vers une forme grave, mais qui ne sont pas hospitalisés, et chez lesquels l'administration de Veklury pourrait être bénéfique et prévenir l'hospitalisation. Il n'est pas certain que ces résultats reflètent les bienfaits réels de Veklury pour les raisons suivantes : l'essai a eu lieu avant qu'Omicron (B.1.1.529) ne soit le principal variant en circulation, les patients admis à l'essai n'étaient pas vaccinés et ont été recrutés selon la définition adoptée à l'époque d'un risque élevé de progression de la maladie vers une forme grave, qui ne correspond plus à celle utilisée de nos jours par les cliniciens.
- Veklury peut répondre à certains besoins non comblés en réduisant le risque de maladie grave menant jusqu'à l'hospitalisation chez les personnes présentant une immunosuppression modérée ou grave et donc un risque de complications telles que la progression vers une forme grave de COVID-19. Cependant, compte tenu des résultats de l'essai, l'incidence de Veklury sur la mortalité est incertaine. Veklury peut



## Résumé

également répondre au besoin des patients de disposer de traitements de la COVID-19 sans contraindications à leurs traitements en cours.

- 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.
- Si l'on se fie aux prix accessibles au public, Veklury devrait coûter environ 3,4 millions de dollars aux régimes d'assurance médicaments publics au cours des trois prochaines années. Cette estimation dépend cependant du nombre de cas de COVID-19 et de l'adoption de Veklury.

### 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 personnes hospitalisées pour cause de COVID-19 ainsi que les caractéristiques de ces personnes ont changé. Selon les lignes directrices évolutives de l'Organisation mondiale de la santé 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

Le groupe de défense des intérêts des patients fait valoir le besoin d'accéder à des traitements efficaces dans la réduction du risque de forme grave de la maladie et de décès qu'entraînent les variants en circulation du virus de la COVID-19. Les patients expriment aussi un besoin de traitements sans contraindications à leurs traitements actuels.

#### Combien coûte Veklury?

On s'attend à ce que le traitement par Veklury coûte environ 2 642 \$ le cycle de trois jours.

## Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande le remboursement du remdésivir dans le traitement de la COVID-19 chez l'adulte non hospitalisé ayant obtenu un résultat positif au test de dépistage virologique direct du coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV-2) et présentant un risque élevé de progression de la maladie vers une forme grave, notamment jusqu'à l'hospitalisation ou au décès, sous réserve des conditions énoncées au tableau 1.

## Justification

Le CCEM reconnaît qu'il faut une intervention qui réduise le nombre d'hospitalisations et de décès chez les patients présentant un risque élevé de progression de la COVID-19 vers une forme grave. Les patients soulignent aussi l'importance d'accéder à des traitements sans contraindications à leurs traitements actuels.

De plus, au fil du temps, les répercussions cliniques de la COVID-19, la population de patients à risque et le paysage thérapeutique ont évolué. Un essai clinique randomisé à double insu (essai PINETREE), mené chez des patients âgés de 12 ans et plus (poids minimal de 40 kg) atteints d'une infection confirmée par le SRAS-CoV-2, non hospitalisés et considérés comme présentant un risque élevé de progression de la maladie vers une forme grave, montre que le remdésivir entraîne une réduction statistiquement significative des hospitalisations liées à la COVID-19 au jour 28. Cependant, comme aucun décès n'est survenu pendant l'essai, on ignore si le remdésivir a une incidence sur la mortalité. Le rapport des risques instantanés (RRI) dans le groupe du remdésivir, par rapport au groupe du placebo, est de 0,13 (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,03 à 0,59;  $p = 0,0076$ ). L'essai ne rapporte pas d'hospitalisations ni de décès liés à la COVID-19 au jour 28 dans les sous-groupes de patients immunodéprimés ou résidant dans un établissement de soins, qui représentent des populations pertinentes, de sorte que ces résultats ne sont pas utiles pour la prise de décisions cliniques chez ces patients. Le remdésivir réduit également le nombre de visites médicales liées à la COVID-19. Quant aux données sur l'effet du remdésivir sur le besoin en oxygène d'appoint, les admissions en unité de soins intensifs et les issues de la ventilation artificielle, elles sont insuffisantes pour tirer des conclusions. Le clinicien expert fait remarquer que l'essai PINETREE a eu lieu avant qu'Omicron (B.1.1.529) ne devienne le principal variant du SRAS-CoV-2 en circulation, et qu'il a recruté des patients non vaccinés et présentant un risque élevé de progression de la maladie selon la définition en usage à l'époque, qui ne correspond plus à celle utilisée aujourd'hui dans la pratique clinique. Il est donc raisonnable de s'attendre à ce que l'effet estimé du traitement soit plus faible aujourd'hui que lors de l'essai. Une étude de cohorte prospective (Rajme-Lopez et coll., 2022) réalisée au moment où le variant Omicron est devenu dominant et portant sur des patients immunodéprimés, vaccinés et présentant un risque élevé de progression de la COVID-19 indique que le traitement par le remdésivir entraîne moins d'hospitalisations toutes causes confondues, comparativement à l'absence de traitement (RRI ajusté de 0,16; IC à 95 % de 0,06 à 0,44).

Les commentaires transmis par les patients dans le cadre du présent examen mettent en avant le besoin de traitements efficaces pour prévenir la progression de la COVID-19 vers une forme grave, notamment jusqu'à l'hospitalisation ou le décès, mais aussi contre les nouveaux variants du SRAS-CoV-2, et qui ne présentent

pas de contrindications avec les médicaments et les traitements pris par les patients. Selon le CCEM, le remdésivir peut répondre à certains de ces besoins lorsque le risque de progression vers une forme grave est élevé, comme chez les patients qui présentent une immunosuppression modérée ou grave et qui ne sont pas hospitalisés.

Si l'on se fie au prix du remdésivir soumis par le promoteur, le rapport cout/efficacité différentiel (RCED) estimé par l'ACMTS s'élève à 390 996 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) gagnée, comparativement au traitement de référence de la COVID-19, chez les adultes ou les enfants qui présentent un risque élevé de progression de la maladie vers une forme grave, mais qui ne sont pas hospitalisés. Toutes les réanalyses concluent qu'une réduction de prix est nécessaire pour que le rapport cout/efficacité différentiel passe sous le seuil des 50 000 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité gagnée (AVAQ). 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
<b>Amorce du traitement</b>		
1. L'admissibilité au remdésivir est fonction des critères de remboursement utilisés par les régimes d'assurance médicaments publics quant au nirmatrelvir-ritonavir dans le traitement de la COVID-19 chez l'adulte.	<p>Il n'existe pas suffisamment de données probantes pour déterminer si le remdésivir est supérieur ou inférieur sur le plan clinique au nirmatrelvir-ritonavir, actuellement remboursé dans le traitement de la COVID-19.</p> <p>Les lignes directrices cliniques et les experts indiquent que le remdésivir pour perfusion intraveineuse constitue une autre option en cas de contrindications ou d'interactions potentielles avec le nirmatrelvir-ritonavir, même si cette association est généralement privilégiée en raison de sa présentation en comprimés et des défis pratiques d'ordre administratif associés à l'administration des perfusions de remdésivir.</p>	<p>L'indication de Santé Canada stipule que le remdésivir doit être amorcé dès que possible après un diagnostic de COVID-19 reposant sur un dépistage positif (par test rapide de détection d'antigène ou PCR), et dans les sept jours suivant l'apparition des symptômes, ce qui pourrait constituer un défi de mise en œuvre dans les provinces et territoires où le dépistage systématique n'est plus offert aux patients en milieu extrahospitalier.</p> <p>Le CCEM souligne également les défis en matière d'accès aux cliniques pour l'administration des perfusions de remdésivir et la surveillance ultérieure (bien que les soins infirmiers à domicile soient aussi envisageables), ainsi que les défis administratifs pour les hôpitaux et les cliniques devant administrer le traitement pendant trois jours.</p> <p>Le CCEM note que, chez les adultes, les régimes d'assurance médicaments publics pourraient envisager de rembourser le remdésivir, lorsque le patient prend des médicaments dont l'administration avec le nirmatrelvir-ritonavir est contreindiquée.</p>

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
<b>Prescription</b>		
2. La durée du traitement par le remdésivir n'excède pas trois jours.	Dans l'essai PINETREE et l'étude de cohorte (Rajme-Lopez et coll. 2022), le remdésivir a été administré pendant trois jours. Selon le CCEM, il n'existe pas de données probantes sur son utilisation au-delà de trois jours chez des patients non hospitalisés.	—
3. Veklury n'est pas utilisé en combinaison avec d'autres antiviraux dans la prise en charge de la COVID-19, notamment le nirmatrelvir-ritonavir.	Il n'existe pas de données probantes permettant de déterminer les effets du remdésivir utilisé en combinaison avec d'autres antiviraux dans la prise en charge de la COVID-19.	—
<b>Prix</b>		
4. Le prix est réduit.	Le rapport cout/efficacité du remdésivir est très incertain. Selon une analyse réalisée par l'ACMTS, le RCED du remdésivir est estimé à 390 996 \$ l'AVAQ gagnée par rapport au traitement de référence seul. Une réduction de prix d'au moins 82 % est nécessaire pour que ce RCED passe sous la barre des 50 000 \$ l'AVAQ gagnée.	—
<b>Faisabilité de l'adoption</b>		
5. La faisabilité de l'adoption du remdésivir est examinée.	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.	—

AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; CCEM = Comité canadien d'expertise sur les médicaments; PCR = amplification en chaîne par polymérase; RCED = rapport cout/efficacité différentiel; TAR = test antigénique rapide

## Points de discussion

- Il existe un besoin non comblé chez les patients qui ne peuvent pas recevoir le nirmatrelvir-ritonavir en raison de contre-indications avec les médicaments qu'ils prennent. Le remdésivir pourrait répondre à ce besoin chez les patients non hospitalisés ayant un risque élevé de progression de la COVID-19 vers une forme grave, comme ceux présentant une immunosuppression modérée ou grave.
- Étant donné que le remdésivir est administré par perfusion intraveineuse pendant trois jours, sa mise en œuvre pose des défis en matière d'accès aux cliniques pouvant effectuer les perfusions et en assurant la surveillance, ainsi que des défis administratifs pour les hôpitaux et les cliniques pendant la durée du traitement de trois jours, notamment afin d'assurer un accès équitable pour les patients au pays.

- Les facteurs de risque influant sur la progression de la COVID-19 vers une forme grave ont évolué au fil du temps. Au début de la pandémie, un vaste éventail de facteurs de risque ont été recensés, notamment un âge avancé, les maladies cardiovasculaires, le diabète, l'hypertension, les maladies cérébrovasculaires, la démence, les troubles neurodéveloppementaux et les néphropathies chroniques. Au moment de la publication de la présente recommandation, la pertinence de ces facteurs en ce qui concerne la progression de la maladie vers une forme grave a changé. En effet, l'immunité de la population a augmenté au fil du temps et avec l'émergence de nouveaux variants, la proportion de patients qui sont hospitalisés ou meurent de la COVID-19 ainsi que leurs caractéristiques ont évolué.
- La définition d'un risque élevé de progression de la COVID-19 vers une forme grave est devenue plus restrictive au fil du temps. Selon la documentation et le clinicien expert, les facteurs de risque de progression les plus importants sont notamment l'absence d'immunité contre le SRAS-CoV-2, un état d'immunosuppression grave, la présence de plusieurs affections chroniques et un âge avancé (p. ex., 80 ans et plus). On considère que ce risque est le plus élevé chez les patients dont la réponse immunitaire ne permet pas d'éliminer le virus et qui sont donc probablement plus susceptibles de tirer des bénéfices de l'administration d'un traitement antiviral. Notons également que les personnes qui présentent un risque élevé de progression de la COVID-19 vers une forme grave ne sont pas nécessairement les mêmes que celles qui retireraient les plus grands bénéfices du traitement et qu'il sera important que les recherches futures clarifient les points communs entre ces deux populations. Dans ses délibérations, le CCEM examine les données probantes disponibles et leur pertinence en contexte réel.
- Les patients présentant un risque accru de COVID-19 grave devraient avoir accès à des traitements efficaces contre la COVID-19. Comme les personnes présentant un risque élevé de forme grave de COVID-19 sont souvent atteintes d'affections aiguës ou chroniques, elles ont besoin de traitements sans contre-indications avec leurs traitements actuels. De plus, il faut des traitements efficaces contre les différents variants du virus de la COVID-19.
- Les résultats de l'essai pivot de phase III (PINETREE) ne sont pas utiles pour déterminer l'efficacité du remdésivir dans le traitement de la COVID-19 dans le contexte canadien actuel, en raison des limites liées à la validité externe de l'essai. Parmi ces limites, mentionnons que la population de l'essai PINETREE ne représente pas la population à risque de COVID-19 grave en 2024 en raison de changements dans les facteurs considérés comme mettant un patient à risque, qu'il y a maintenant des souches différentes en circulation, avec une virulence différente, et que les patients ayant déjà été infectés ou vaccinés étaient exclus de l'essai.
- Le syndrome post-COVID-19 ne fait pas partie de la portée de la présente recommandation et qu'il n'y a pas de données probantes disponibles pour éclairer une recommandation sur l'utilisation du remdésivir dans le traitement de ce syndrome.
- Dans l'essai PINETREE, peu de patients dans les groupes du remdésivir et du placebo signalent une atténuation de leurs symptômes d'après le questionnaire *InFLUenza Patient-Reported Outcome (FLU-PRO) Plus* et le manque de données limite l'interprétation des résultats.

- Bien que l'indication autorisée par Santé Canada porte sur le traitement des enfants, les données probantes sur l'utilisation du remdésivir chez des adolescents atteints de COVID-19 qui ne sont pas hospitalisés sont limitées. En effet, seuls cinq adolescents âgés de 12 à 18 ans ont reçu du remdésivir dans l'essai PINETREE, et aucun adolescent n'a été inclus dans l'étude de cohorte (Rajme-Lopez et coll., 2022). Selon le clinicien expert, le remdésivir serait rarement prescrit chez des personnes jeunes. Le CCEM ne recommande donc pas son remboursement chez l'adolescent atteint de COVID-19 qui n'est pas hospitalisé.

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<sup>rs</sup> 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 Dunskey, Bob Gagné et Morris Joseph.

**Date de la réunion** : Le 27 juin 2024

**Absences** : Trois membres sont absents.

**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 à la condition 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 données probantes 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.