

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenu publiquement le 12 juillet 2021
Par Mr TCHANGA Laurent**

**REMDESIVIR : DE L'OCTROI D'UNE ATU DE COHORTE AU RETRAIT DE LA
DEMANDE DE REMBOURSEMENT POUR LA COVID-19 EN FRANCE.**

Membres du jury :

Président : **Monsieur SERGHERAERT Eric**
Professeur des universités, Faculté de pharmacie, Lille

Directeur de thèse : **Madame PERROY Anne-Catherine**
Professeur des universités, Faculté de pharmacie, Lille

Membre extérieur : **Monsieur BADIBOUIDI Ferdinand**
Pharmacien praticien hospitalier, GHPSO



Faculté de Pharmacie de Lille

du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CED

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://nharmacie.univ-lille2.fr>



Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Nicolas POSTEL
Vice-présidente formation :	Lynne FRANJIE
Vice-président recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président relations internationales :	François-Olivier SEYS
Vice-président stratégie et prospective	Régis BORDET
Vice-présidente ressources	Georgette DAL
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-doyen et Assesseur à la recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux relations internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur aux relations avec le monde professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la vie de la Faculté :	Claire PINÇON
Assesseur à la pédagogie :	Benjamin BERTIN
Responsable des Services :	Cyrille PORTA
Représentant étudiant :	Victoire LONG

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie

M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	DEPREUX	Patrick	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique et application de RMN
Mme	DEPREZ	Rebecca	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

M.	DEPREZ	Benoît	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie industrielle
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Éric	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle

M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale
Mme	CHARTON	Julie	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	FLIPO	Marion	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL

Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences Végétales et Fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie

Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / service innovation pédagogique
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
------	-----	--------	-------------

M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DHANANI	Alban	Législation et Déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	GILLOT	François	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
-----	-------	---------	---

ATER

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	GHARBI	Zied	Biomathématiques
Mme	FLÉAU	Charlotte	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale
M.	RUEZ	Richard	Hématologie
M.	SAIED	Tarak	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
Mme	VAN MAELE	Laurie	Immunologie

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière



L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

A Monsieur SERGHERAERT Eric,

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail et de me faire ainsi l'honneur de présider ce jury.

A Monsieur BADIBOUIDI Ferdinand,

Il était indispensable qu'un pharmacien hospitalier puisse lire mon travail c'est pourquoi mon choix s'est tout naturellement orienté vers toi. Je te remercie ainsi d'avoir accepté de participer à ce jury.

A Madame PERROY Anne-Catherine,

Je vous remercie d'avoir accepté de diriger ce travail avec tant d'enthousiasme. Vous m'avez grandement aiguillé dans ce projet. Merci pour votre disponibilité, votre gentillesse et votre implication.

Je vous remercie également pour vos enseignements dispensés au sein de la faculté et qui m'ont permis d'intégrer mon master en affaires réglementaires avec un socle de connaissance solide.

A ma famille,

Merci pour votre accompagnement et vos encouragements durant toutes ces années qui m'ont poussé à me surpasser pour ne pas vous décevoir.

A mes amis,

De la faculté d'Amiens, en passant par Lille puis Montpellier qui m'ont accompagné durant toutes ces années et que j'espère garder auprès de moi pendant de nombreuses années.

A tous les professionnels rencontrés tout au long de mon parcours,

Je vous remercie de m'avoir fait découvrir les différentes facettes du métier de pharmacien en industrie, à l'officine puis à l'hôpital.

Table des figures

Figure 1 Cycle de réplication viral du SARS-COV 2 (1).....	20
Figure 2 Répartition départementale des décès associés à la covid-19 entre le 2 mars 2020 et le 31 mai 2020	22
Figure 3 Pourcentage de décès associés à la COVID-19 parmi les décès toutes causes confondues par classe d'âge et par sexe	22
Figure 4 Portfolio du laboratoire Gilead	28
Figure 5 Comparaison et caractéristiques clés du CUP et du NPP (7).....	32
Figure 6 impact de l'administration prophylactique de Remdesivir sur la perte de poids chez la souris	44
Figure 7 Impact de l'administration prophylactique de Remdesivir sur la charge virale pulmonaire chez la souris.....	44
Figure 8 Impact de l'administration prophylactique de Remdesivir sur la détection d'antigène viral au niveau des voies respiratoires et du parenchyme chez la souris.....	45
Figure 9 Comparaison de l'impact entre une administration prophylactique et thérapeutique de Remdesivir sur la perte de poids chez la souris.....	46
Figure 10 Comparaison de l'impact entre une administration prophylactique et thérapeutique de Remdesivir sur la perte de poids à J4 après administration chez la souris	46
Figure 11 Comparaison de l'impact entre une administration prophylactique et thérapeutique de Remdesivir sur la charge virale pulmonaire à J4 après administration chez la souris	47
Figure 12 Comparaison de l'impact entre une administration prophylactique et thérapeutique de Remdesivir sur le Penh score chez la souris.....	47
Figure 13 Impact de l'administration de Remdesivir à J2 après inoculation virale sur des paramètres physiologiques chez la souris.....	48
Figure 14 Catégories permettant d'évaluer le statut clinique des patients inclus au sein de l'étude ACTT	52
Figure 15 Résultats globaux de l'étude ACTT	53
Figure 16 Comparaison du temps de récupération chez les patients ayant fait une forme grave du COVID-19 sous Remdesivir versus Placebo.....	54
Figure 17 Calendrier des visites d'initiation et de suivi.....	58
Figure 18 Modalités de financement du dispositif post-ATU (19).....	63
Figure 19 Critères d'appréciation du SMR	64
Figure 20 Taux de remboursement en fonction du SMR.....	65
Figure 21 de l'AMM à la décision de remboursement et de prix (22)	70
Figure 22 Catégories permettant d'évaluer le statut clinique des patients inclus au sein de l'étude NCT04257656.....	73
Figure 23 Charge virale mesurée par RT-PCR sur les échantillons des voies respiratoires supérieures (A) et inférieures (B).....	74
Figure 24 Rétablissement clinique à 28 jours chez les patients de l'étude ACTT	75
Figure 25 Catégories permettant d'évaluer le statut clinique des patients inclus au sein de l'étude SIMPLE.....	76
Figure 26 Amélioration clinique à J14 au sein de l'étude SIMPLE	77

Liste des abréviations

ACTT : *Adaptive COVID-19 Treatment Trial*

ALAT : alanine aminotransférase

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé

ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu

CA : Chiffre d'Affaire

CEEPS : Commission d'Évaluation Économique et de Santé Publique

CEPS : Comité Économique des Produits de Santé

CHMP : comité des médicaments à usage humain

CRPV : centre régional de pharmacovigilance

CSP : Code de la Santé Publique

CT : Commission de Transparence

CUPs : *Compassionate Use Programmes*

DFGe : débit de filtration glomérulaire

ECDC : Centre Européen de Prévention et de Contrôle des Maladies

EMA : *European Medicinal Agency*

FDA : *Food and Drug Administration*

GHS : Groupe Homogène de Séjour

HAS : Haute Autorité de Santé

HCSP : Haut Conseil de la Santé Publique

IND : *New drug application*

INR : *International Normalized Ratio*

LEEM: *Les Entreprises du Médicament*

LFSS : loi de financement de la sécurité sociale

NIH : *National Institute of Health*

NPPs : *Named Patient Programmes*

OMS: *Organisation Mondiale de la Santé*

ONDAM : Objectif National des Dépenses d'Assurance Maladie

PFHT : prix fabricant hors taxe

PLFSS : projet de loi de financement de la sécurité sociale

PSUR : rapport périodique actualisé de pharmacovigilance

PUI : pharmacie à usage intérieur

PUT : protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'information

RCP : résumé des caractéristiques du produit

RT-PCR : *Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction*

SMR : Service Médical Rendu

UNCAM : l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie

Table des matières

Introduction	18
I. COVID-19 et arsenal thérapeutique	19
A. Informations générales sur le virus	19
A.1 Cause	19
A.2 Épidémiologie en France entre le 2 Mars et le 31 Mai 2020	20
A.2.1. Distribution géographique des décès	21
A.2.2 Décès en fonction de l'âge et du sexe	22
A.2.3 Situation de la France comparée à celle de ses voisins européens	23
A.3 Mode de transmission	23
A.4 Symptômes associés.....	24
B. Diagnostic et recommandations thérapeutiques	25
B.1 Méthodes diagnostic	25
B.2 Recommandations thérapeutiques	27
II. Gilead et le Remdesevir	28
A. Gilead	28
B. Le Remdesevir	29
B.1.Mécanisme d'action	29
B.2 Utilisation ou projet d'utilisation	29
III. obtention de l'ATU de cohorte	30
A. Le cadre européen : Early Access	31
B. Le cadre français : ATU nominative et ATU de cohorte	32
B.1 ATU nominative	33
B.1.1 Conditions d'octroi.....	33
B.1.2 Demande d'ATU nominative	34
B.1.3 Évaluation d'une demande d'ATU nominative	35
B.2 ATU de cohorte.....	36
B.2.1 Conditions d'octroi.....	36
B.2.2 Dossier de demande d'ATU de cohorte	36
B.2.3 Évaluation des demandes d'ATU de cohorte	38
B.2.4 Responsabilités liés à l'ATU de cohorte	38
B.2.4.1 Rôle du laboratoire	39
B.2.4.2 Rôle du médecin prescripteur	40
B.2.4.3 Rôle du pharmacien de l'établissement de santé	41
B.2.4.4 Responsabilités en termes de pharmacovigilance	41
C. Remdesivir et ATU de cohorte	42
C.1 Des résultats prometteurs	43
C.1.1 Remdesivir et expérimentation animale.....	43
C.1.2 Données cliniques et AMM conditionnelle de l'EMA.....	49
C.1.2.1 AMM conditionnelle	49
C.1.2.2 Résultats de l'étude Adaptive COVID-19 treatment trial (ACTT).....	50
C.1.2.2.1Design de l'étude.....	50
C.1.2.2.2Indicateurs observés	51
C.1.2.2.3 Résultats	53
C.2 ATU de cohorte et surveillance étroite de l'utilisation du Remdesivir injectable.....	56

IV. Retrait de la demande de remboursement	60
A. Fixation du prix et remboursement en France	61
A.1 ATU et post-ATU : le financement	61
A.1.1 Financement des médicaments sous ATU	61
A.1.2 Financement des médicaments en post-ATU	62
A.2 Médicaments remboursables : fixation du prix et du taux remboursement.....	64
A.2.1 Service Médical Rendu (SMR) et taux de remboursement.....	64
A.2.2 Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) et fixation du prix	66
B. Remdesivir et Commission de Transparence	71
B.1 Évaluation de l'ASMR du Remdesivir	71
B.1.1 étude NCT04257656	72
B.1.2 Étude ACTT.....	75
B.1.3 Étude SIMPLE	76
B.2 Évaluation du SMR du Remdesivir	78
B.3 Circonstances du retrait de la demande de remboursement.....	80
B.4. Conséquences du retrait de la demande de remboursement pour le Remdesivir.....	81
V. Conclusion	83
Références bibliographiques	85

Introduction

Le monde a été frappé à partir du printemps 2020 par une pandémie auquel il n'était pas préparé : l'épidémie de COVID-19.

Cette pandémie qui obligea plus de la moitié de la population mondiale à se confiner représenta un défi majeur pour la communauté scientifique. Il fallut d'abord apprendre à connaître ce virus afin de pouvoir s'armer et lutter contre ce dernier.

L'industrie pharmaceutique s'imposa alors comme le fer de lance de la réplique face au virus notamment grâce à la course au traitement.

Fort heureusement, cette course est soumise à des règles strictes et homogénéisées à travers le monde grâce à l'obligation de l'obtention d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) attestant de la qualité, sécurité et efficacité du traitement administré.

Cependant, le parcours réglementaire avant l'obtention de ladite AMM est souvent long et se compte en années ce qui, en cas de pandémie, peut s'avérer être un frein à la sortie de crise.

Ainsi, des mécanismes ont été mis en place afin de permettre un accès précoce au médicament et ainsi permettre dans les situations d'impasse thérapeutique, une mise à disposition accélérée du médicament avant même la fin de son évaluation auprès des autorités de santé.

En ce sens, nous nous intéresserons tout d'abord au virus et à sa prise en charge **(I)** avant de présenter le seul médicament ayant obtenu une AMM pour la COVID-19 **(II)** ainsi que les données et mécanismes réglementaires ayant permis un accès précoce à ce médicament **(III)** puis, nous terminerons par le devenir du médicament suite à la demande de prise en charge par la solidarité nationale par le laboratoire auprès des autorités de santé françaises **(IV)**.

I. COVID-19 et arsenal thérapeutique

Dans cette partie, nous présenterons tout d'abord les caractéristiques du virus (**A**) avant de s'intéresser aux recommandations permettant de lutter contre ce dernier (**B**).

A. Informations générales sur le virus

Nous commencerons tout d'abord par présenter le virus (**A.1**) puis nous verrons son impact épidémiologique (**A.2**) lors de la « première vague » du printemps 2020.

Par la suite nous nous intéresserons aux différents modes de transmissions (**A.3**) ainsi qu'à la symptomatologie associée (**A.4**).

A.1 Cause

La maladie à coronavirus est une maladie infectieuse causée par un virus compris dans la famille des coronaviridae. Identifiée actuellement sous le nom de SARS-CoV-2, son réservoir serait probablement animal.

Bien que le SARS-CoV-2 soit très proche d'un virus détecté chez les chauves-souris, l'animal responsable de la transmission à l'homme n'a pas encore été clairement identifié avec certitude. L'hypothèse retenue à l'heure actuelle serait la consommation du pangolin, un petit mammifère retrouvé dans les régions tropicales et équatoriales d'Afrique et d'Asie du Sud-Est.

Ce dernier fait l'objet d'un braconnage important à destination du marché de la médecine traditionnelle du sud-est asiatique. En effet, sa consommation permettrait, entre autres, de soulager les rhumatismes ou encore, de favoriser la circulation sanguine. Ainsi, cet animal dont les écailles sont inscrites dans la pharmacopée officielle chinoise, serait impliqué comme hôte intermédiaire entre la chauve-souris et l'Homme.

Ce virus, qui possède un matériel génétique à ARN simple brin linéaire, est un pathogène intracellulaire obligatoire c'est-à-dire que pour se multiplier, il doit tout d'abord pénétrer dans une cellule hôte. A la suite de la pénétration dans la cellule, la réplication du virus va s'effectuer de la façon suivante :

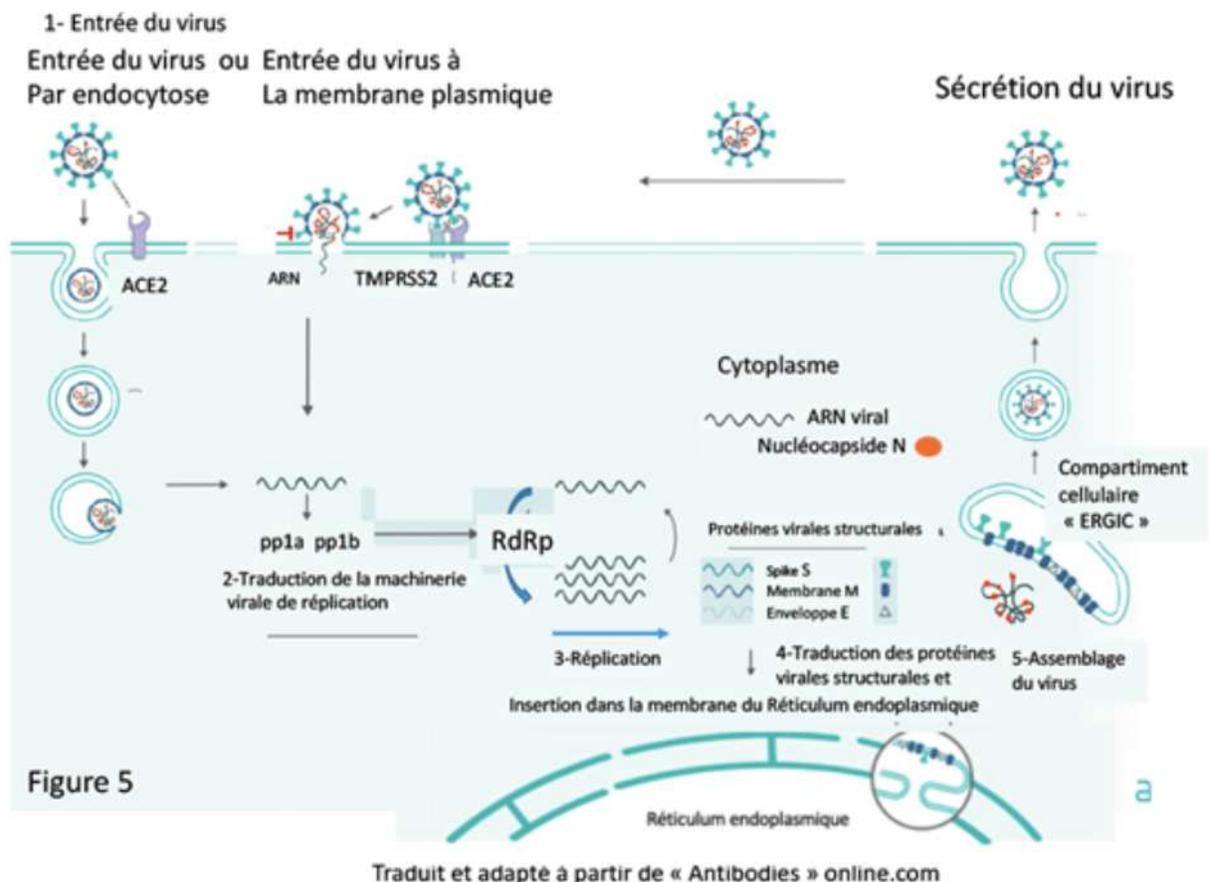


Figure 1 Cycle de réplication viral du SARS-COV 2 (1)

Ainsi, comme illustré ci-dessus, une fois dans la cellule, le virus va détourner la machinerie cellulaire visant à la production de protéines au profit de la production de ses propres composants.

A.2 Épidémiologie en France entre le 2 Mars et le 31 Mai 2020

Afin de mesurer l'impact épidémiologique de la maladie, nous nous intéresserons à la première vague du printemps 2020. Une étude de l'organisme santé publique France (2) a été réalisé afin de mesurer cet impact sur la mortalité française.

Ainsi, entre le 2 mars et le 31 mai 2020, en France, au plus fort de l'épidémie, 29 200 décès ont été enregistrés liés au coronavirus, soit 16,6% de la mortalité nationale.

Sur cette même période, 175 800 décès toutes causes confondues ont été enregistrés au niveau national.

Ce nombre est supérieur de 25 030 décès par rapport au nombre attendu de décès sur la même période et calculé sur la base des décès observés les années précédentes et selon l'hypothèse d'une absence d'évènement susceptible d'influencer la mortalité. Ainsi, sur cette période allant du 2 mars au 31 mai, une augmentation de 16,6% de décès a pu être constatée.

Dans cette partie sur l'impact épidémiologique, nous nous intéresserons tout d'abord à la distribution géographique des décès (**A.2.1**) puis à la disparité des décès en fonction de l'âge et du sexe (**A.2.2**) et enfin nous comparerons la situation de la France à celle de ses voisins européens (**A.2.3**).

A.2.1. Distribution géographique des décès

L'épidémie a connu de fortes disparités régionales lors de la première vague. En effet, elle a été fortement ressentie dans un faible nombre de régions qui ont connu +15% à +20% en termes de mortalité attendue.

Ces régions sont :

- L'Île de France,
- Le Grand-Est,
- Les régions Auvergne-Rhône-Alpes,
- La Bourgogne-Franche-Comté
- Les Hauts-de-France.

A l'inverse, on a pu observer un phénomène de sous mortalité de 4% dans deux régions que sont la Bretagne et la Nouvelle-Aquitaine.

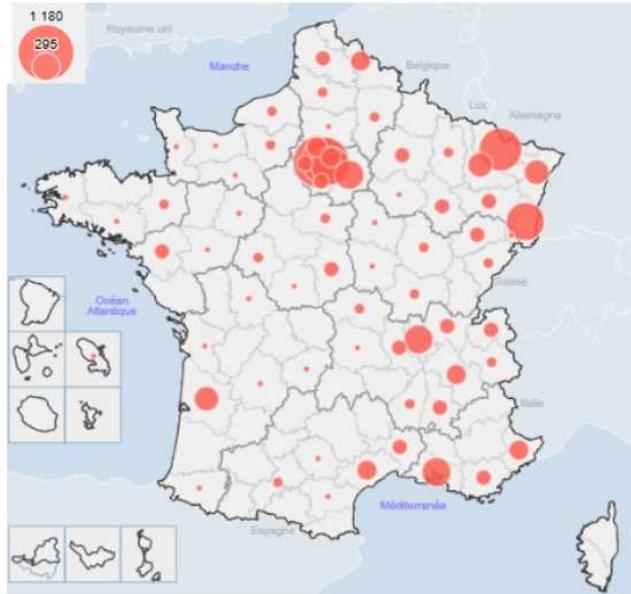


Figure 2 Répartition départementale des décès associés à la covid-19 entre le 2 mars 2020 et le 31 mai 2020

A.2.2 Décès en fonction de l'âge et du sexe

Parmi les 25 030 décès en excès sur la période, plus de 93% ont concerné des personnes âgées de plus de 65 ans soit, 23400 décès ; 1510 autres de ces décès ont concernés des personnes âgées de 15 à 64 ans.

On notera également une proportion de décès en excès plus importante chez les hommes (+19,1%) que chez les femmes (+16,7%).

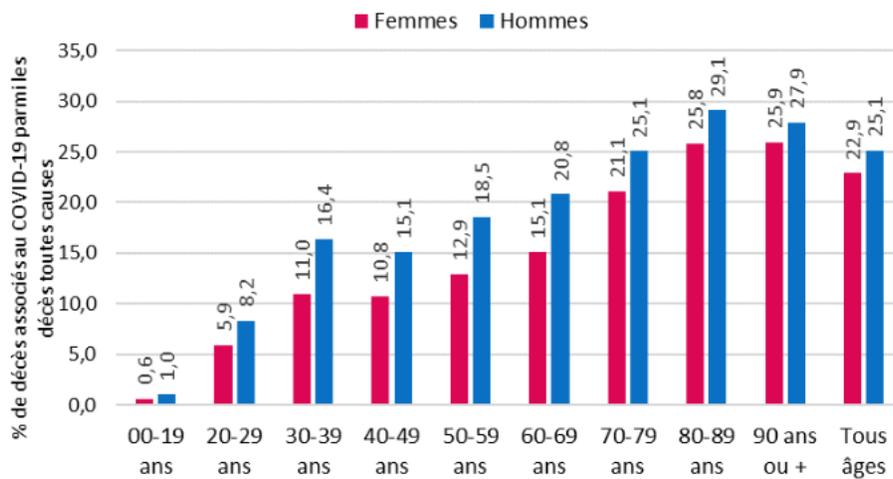


Figure 3 Pourcentage de décès associés à la COVID-19 parmi les décès toutes causes confondues par classe d'âge et par sexe

A.2.3 Situation de la France comparée à celle de ses voisins européens

D'après le Centre Européen de Prévention et de Contrôle des Maladies (ECDC), au 26 juin 2020, la France était le sixième pays ayant dénombré le plus grand nombre de décès associés à la COVID-19 pour 100 000 habitants (44,5 décès pour 100 000 habitants). Les cinq pays précédents étant :

- La Belgique (85,2)
- Le Royaume-Unis (65,3)
- L'Espagne (60,7)
- L'Italie (57,4)
- La Suède (51,9)

A.3 Mode de transmission

Le mode de transmission (3) principal de la COVID-19 se fait via la projection de gouttelettes dans l'air par une personne malade lorsqu'elle parle, tousse ou éternue. La propagation peut aussi avoir lieu lors du portage à la bouche, au nez ou aux yeux de mains infectées après contact avec une personne ou une surface infectée.

L'état actuel des connaissances permet d'estimer qu'une personne infectée peut être contagieuse 48 heures avant l'apparition de ses symptômes.

La transmission liée au contact avec une surface infectée est encore à l'étude mais les données disponibles actuellement indiquent que la COVID-19 peut survivre de quelques heures à plusieurs jours sur les surfaces. Cette grande variabilité sera fonction notamment du type de surface, de la température et de l'humidité ambiante.

On estime actuellement que le virus pourrait être présent jusque :

- 4 heures sur le cuivre
- 24 heures sur le carton
- 48 heures sur de l'acier inoxydable
- 72h sur du plastique

A.4 Symptômes associés

La COVID-19 présente une période d'incubation d'une moyenne de 5 jours avec des extrêmes de 2 à 12 jours. Contrairement à la grippe, elle connaît une installation des symptômes progressive sur plusieurs jours.

La personne infectée connaît généralement des premiers symptômes peu spécifiques à type de :

- Maux de tête
- Douleurs musculaires
- Fatigue

Puis, dans un second temps, elle développera la fièvre et les signes respiratoires.

Les premières études montraient une moyenne d'une semaine entre l'apparition des premiers symptômes et l'admission à l'hôpital à la phase d'état de la maladie où, les symptômes associent fièvre, toux, douleurs thoraciques et gêne respiratoire. La réalisation d'un scanner thoracique à ce stade montrait quasi systématiquement l'apparition d'une pneumonie touchant les deux poumons.

D'autres signes cliniques ont ensuite été décrits depuis ces premières études notamment des signes d'atteinte du système nerveux central à base de :

- Désorientation
- Perte brutale de goût
- Perte brutale de l'odorat

Ces événements sont très prédictifs de la COVID-19 et apparaissent chez 30 à 50% des adultes infectés.

On constate un maintien à l'hôpital pour environ 20% des malades et 5% d'entre eux nécessitent une admission en réanimation. Ces patients, atteints d'une forme grave, sont principalement des sujets vulnérables en raison de l'âge (plus de 70 ans) ou exprimant des facteurs de comorbidité (obésité, diabète, maladie cardiovasculaire...).

Ce faible nombre de patients hospitalisés confirme les modélisations montrant que très souvent, l'infection entraîne peu voire pas de symptômes du tout chez 30 à 60% des sujets infectés.

B. Diagnostic et recommandations thérapeutiques

Dans cette partie nous verrons les différentes stratégies diagnostic mises en place (**B.1**) afin de lutter contre l'épidémie (tests moléculaires, tests antigéniques et tests sérologiques).

Nous développerons ensuite les stratégies thérapeutiques de prise en charge des patients en ambulatoire et à l'hôpital (**B.2**).

B.1 Méthodes diagnostic

La mise en place de méthodes de diagnostic fait partie intégrante de la stratégie de lutte contre le virus. Différentes méthodes ont ainsi été mise en place (4) :

- **Les tests moléculaires de détection du génome viral par RT-PCR (Reverse Transcriptase PCR)**

Communément appelés « tests virologiques », ils permettent de détecter la présence du génome du SARS-Cov-2 dans l'organisme. La méthode utilisée est celle de la RT-PCR du fait que le virus possède un matériel génétique à ARN simple brin. De ce fait, il faut au préalable, afin de pouvoir réaliser la PCR, une étape de transcription inverse d'un ARN en ADN complémentaire. Une fois que l'ARN a été rétro transcrit par l'enzyme appelée transcriptase inverse en ADNc, ce dernier sera utilisé afin de réaliser la PCR.

Ces tests permettent ainsi de détecter le virus lors de la phase aigüe de l'infection et donnent une réponse à la question « le sujet est-il oui ou non atteint par la COVID-19 ? » si, réalisés 2 à 3 jours avant et 7 jours après le début des symptômes.

Leur réalisation nécessite d'effectuer des prélèvements nasopharyngés ou des prélèvements au niveau des voies respiratoires basses.

- **Les tests antigéniques**

Ils ont comme caractéristique de détecter la présence du virus ou de fragments de virus. Comme pour le test par RT-PCR, ils permettent de répondre à la question « le sujet est-il oui ou non atteint par la COVID-19 ? » et les prélèvements nécessaires à leur réalisation sont aussi nasopharyngés ou sur les voies respiratoires basses.

- **Les tests Sérologiques**

Ces tests permettent de rechercher les moyens de défense de l'organisme, les anticorps. Ils ne peuvent pas être utilisés précocement du fait du temps que va prendre l'organisme afin de produire les anticorps en question. Ainsi, idéalement, ils seront réalisés une semaine après l'apparition des symptômes et permettent de répondre à la question « le sujet a-t-il été en contact avec le virus ? ».

Ils sont réalisés à partir d'un prélèvement sanguin et différentes modalités de réalisation existent. En effet, on distingue deux catégories principales :

- Les tests ELISA

Effectués au sein d'un laboratoire de biologie médicale, ils sont généralement effectués grâce à une prise de sang et mettent en évidence la présence d'IgM et d'IgG.

- Les tests unitaires

Ils sont effectués à partir d'une goutte de sang prélevée au bout du doigt en laboratoire mais aussi en pharmacie, en cabinet médical ou chez soi. Ils correspondent à la détection d'une quantité donnée d'anticorps et donnent une réponse binaire, c'est-à-dire que si le sang contient une quantité moindre d'anticorps que le seuil minimal, le

résultat sera négatif et à l'inverse, s'il en contient plus, le résultat sera positif.

B.2 Recommandations thérapeutiques

Afin d'établir une stratégie thérapeutique permettant de lutter contre l'épidémie, le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) a été missionné par la Direction Générale de la Santé afin d'établir des recommandations thérapeutiques(5) à actualiser dans l'attente d'un avis définitif. L'avis intermédiaire du 17 juin 2020 a ainsi été réalisé grâce aux publications liées aux nombreux essais cliniques ainsi qu'aux données de pharmacovigilance au niveau national et international.

Face à l'absence de données robustes permettant la documentation d'une efficacité qui serait basée sur des critères cliniques et virologiques et provenant d'essais cliniques réalisés de façon randomisée et comparatif versus un traitement de support standard dit « standard of care », le HCSP a émis les recommandations suivantes :

- Pour les patients pris en charge en ambulatoire
Mise en place d'un traitement symptomatique et, sauf en cas d'inclusion dans un essai clinique, l'abstention de prescription d'un traitement spécifique

- Pour les patients hospitalisés en médecine et avec pneumonie oxygène-requérante
Mise en place d'un traitement symptomatique de support qui sera adapté à l'état du patient ainsi qu'abstention de la mise en place d'un traitement spécifique et l'inclusion prioritaire dans un essai clinique.

- Pour les patients hospitalisés en réanimation
Comme précédemment, la mise en place d'un traitement symptomatique de support qui sera adapté à l'état du patient ainsi qu'abstention de la mise en place d'un traitement spécifique et l'inclusion prioritaire dans un essai clinique.

II. Gilead et le Remdesevir

Ici, nous présenterons le laboratoire à l'origine du médicament, le laboratoire Gilead (II.A) puis, nous présenterons le médicament en lui-même (II.B) avec son mécanisme d'action et les différents projets d'utilisation dont il a fait l'objet

A. Gilead

Le laboratoire Gilead est un laboratoire appartenant à la catégorie des « biotech ». Ce laboratoire de 12 000 collaborateurs et implanté sur les 5 continents est spécialisé dans le développement et la commercialisation de médicaments innovants pour des maladies à arsenal thérapeutique restreint comme le VIH pour lequel le laboratoire a développé des médicaments pionniers tel que le premier médicament préventif contre cette infection, TRUVADA®.

Le laboratoire a aussi grandement fait parler de lui lors de la commercialisation en 2014 du premier traitement curatif contre le virus de l'hépatite C, SOVALDI®.

Aujourd'hui, Gilead possède pas moins de 24 spécialités commercialisées dans le monde.

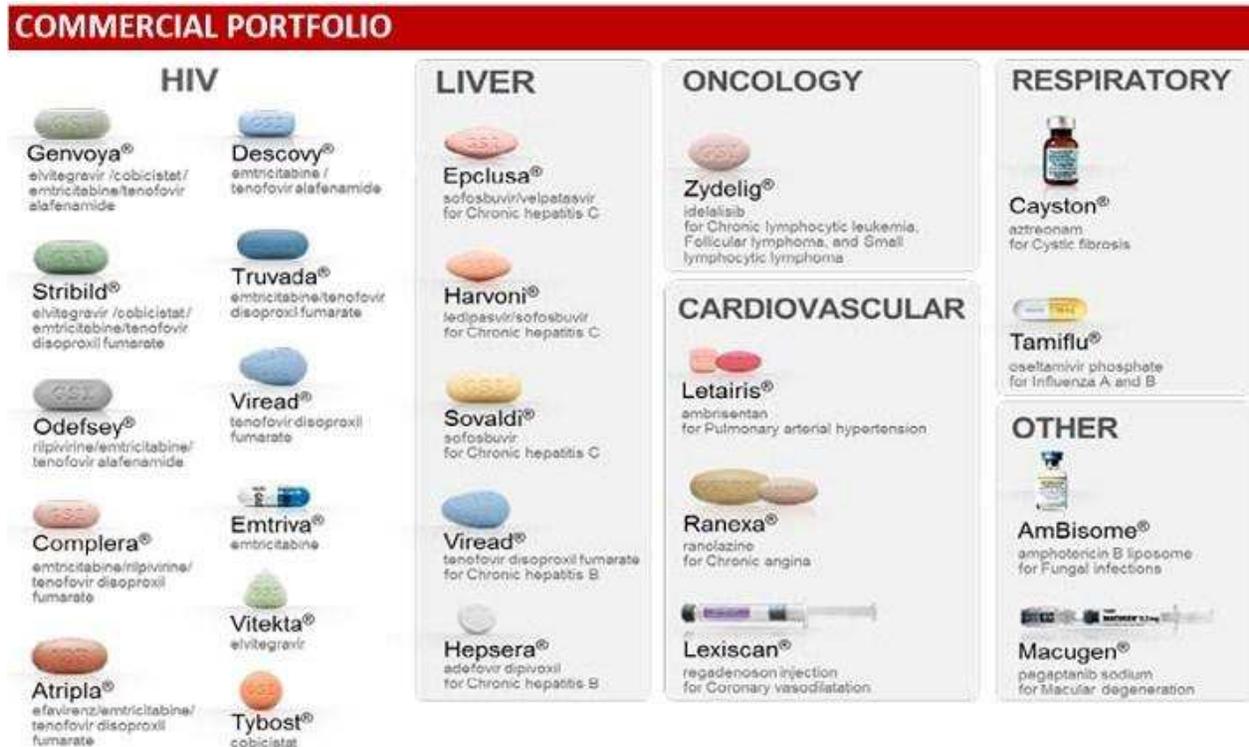


Figure 4 Portfolio du laboratoire Gilead

B. Le Remdesevir

Intéressons-nous ici au mécanisme d'action du médicament (**B.1**) puis aux différents projets d'utilisation (**B.2**)

B.1.Mécanisme d'action

Le Remdesevir se présente comme une prodrogue c'est-à-dire qu'il est administré au patient sous forme inactive et, une fois dans l'organisme, il est métabolisé en un métabolite actif responsable de l'effet thérapeutique. Ce métabolite, un analogue de l'adénosine nucléoside triphosphate, va interférer dans la cellule avec l'action de l'ARN polymérase dépendante de l'ARN viral. Ceci va permettre l'échappement à la correction d'erreur par l'exoribonucléase virale et ainsi, un ralentissement de la production d'ARN viral.

Dans certains virus comme le virus respiratoire syncytial, le médicament va provoquer la pause des ARN polymérases ARN-Dépendantes mais son effet prédominant reste l'induction d'une terminaison de chaîne d'ARN viral irréversible. Par conséquent, le Remdesivir est classé comme un agent antiviral à action directe agissant comme un terminateur de chaîne retardé. Il est dit « retardé » car son action n'empêche pas l'ajout immédiat de nucléotide à la chaîne d'ARN mais provoque un retard de la production d'ARN viral après que cinq bases supplémentaires aient été ajoutées à la chaîne d'ARN viral en croissance.

B.2 Utilisation ou projet d'utilisation

Les recherches concernant cette molécule ont débuté en 2009 avec notamment des programmes de développement visant l'hépatite C et le virus respiratoire syncytial.

Des résultats décevants poussèrent le laboratoire à mettre un frein au développement du Remdesivir dans ces deux pathologies. Cependant, le laboratoire n'abandonnait pas pour autant l'idée de trouver une indication thérapeutique pour la molécule, c'est pourquoi elle fut intégrée dans sa bibliothèque de molécule.

Cette bibliothèque fut créée entre autres afin que, même lorsqu'une molécule semble initialement peu prometteuse, elle puisse encore un jour sauver des vies.

Ainsi, en 2014, lors de la propagation de l'épidémie Ebola en Afrique de l'Ouest, le laboratoire a alors pensé que le Remdesevir pourrait avoir une activité contre le virus. Il déposa alors une *Investigational New Drug application* (IND) auprès de la *US Food and Drug Administration* (FDA).

L'IND étant obligatoire aux Etats-Unis afin de pouvoir administrer un médicament expérimental à des humains, son obtention a ainsi permis à Gilead de lancer la phase 1 d'un essai clinique visant à évaluer la sécurité et la cinétique du médicament auprès d'un petit groupe de volontaires sains. Les résultats encourageants permirent au laboratoire de fournir le traitement à un petit nombre de patients atteints par le virus dans le cadre de l'usage compassionnel.

Par la suite, en 2018, le médicament fut inclus dans une étude du *National Institute of Health* (NIH) avec d'autres médicaments expérimentaux. Il fut alors administré à des patients atteints de la maladie en République Démocratique du Congo. Sur la base des données intermédiaires de cet essai, le bras Remdesivir fut interrompu du fait de résultats insuffisants lorsque comparés à d'autres agents thérapeutiques.

III. obtention de l'ATU de cohorte

Selon l'article 6 de la directive européenne 2001/83/CE(6) :

Aucun médicament ne peut être mis sur le marché d'un état membre sans qu'une autorisation de mise sur le marché n'ait été délivrée par l'autorité compétente de cet état membre, conformément à la présente directive, ou qu'une autorisation n'ait été délivrée conformément au règlement (CEE) no 2309/93.

Ainsi, le titulaire des droits d'exploitation d'un médicament doit, lorsqu'il veut le commercialiser, déposer un dossier d'AMM auprès de l'autorité compétente. Pour la France, cette autorité est l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits

de Santé (ANSM). La procédure est ici dite « nationale » si l'autorisation n'est sollicitée que dans un seul état membre. Elle est dite décentralisée ou de reconnaissance mutuelle si l'AMM est sollicitée dans plusieurs états membres et délivrée par les autorités compétentes nationales.

Enfin, la procédure est dite de « centralisée » lorsque l'AMM est accordée par la commission européenne après avis du comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'agence européenne du médicament (EMA). L'AMM est alors valable sur l'ensemble du territoire de l'Union européenne.

Ainsi, un médicament nécessite une phase d'évaluation par une autorité compétente avant d'être disponible sur le marché sur la base d'une AMM. Or, le Remdesivir n'est pas passé par cette étape d'évaluation visant à obtenir une AMM et a pu être administré à des patients atteints de la Covid-19 grâce à un mécanisme permettant un accès précoce au médicament avant que ce dernier n'obtienne une AMM dans une indication donnée, en l'occurrence, la prise en charge de la Covid-19.

Ici, nous verrons quel règlement européen encadre la mise à disposition d'un médicament non soumis à une AMM (**A**). Nous verrons ensuite comment se met en place ce système sur le territoire français (**B**) et son application liée au Remdesivir (**C**).

A. Le cadre européen : *Early Access*

Entre la découverte d'une molécule et sa mise sur le marché, une vingtaine d'années peuvent s'écouler et le chemin jusqu'au lancement de cette molécule est souvent pavé d'obstacles. C'est pourquoi, pour les patients en impasse thérapeutique, l'accès à des médicaments possédant un rapport Bénéfice/Risque présumé favorable avant l'obtention de l'AMM peut être vital.

Ainsi, en Europe, l'accès à des thérapeutiques prometteuses et en cours de développement est rendu possible hors du cadre d'un essai clinique grâce à deux mécanismes :

- Compassionate Use Programmes (CUPs) destiné à un groupe de patient.
- Named Patient Programmes (NPPs) destiné à un patient unique.

Voici un tableau comparatif de ces deux programmes :

Programme	CUP	NPP
Regulatory framework	Article 83 of Regulation (EC) No 726/2004	Article 5 of Directive 2001/83/EC
Definition	The compassionate use of a medicinal product consists of making a medicinal drug not yet authorised available to a group of patients with long lasting or seriously debilitating disease or whose disease is considered to be life-threatening, and who cannot be treated satisfactorily by any authorised medicinal product.	An MS may fulfil special needs formulated in accordance with the specifications of an authorised healthcare professional and for use by an individual patient under his/her direct personal responsibility.
Who benefits from the programme	A group of patients.	Named patient(s) for whom the request has been made.
Procedure	<ul style="list-style-type: none"> ● Country-specific. ● Falls under the remit of NCAs and, in some cases, ECs. As a result, procedures vary for each country. ● The NCA in the MS decides if such a programme fulfils an unmet medical need according to its clinical practices and available alternatives. 	Country-specific.
Eligibility criteria	Eligible medicinal products must be undergoing clinical trials or have entered the MAA process. The group of patients has a long lasting or seriously debilitating disease or the disease is considered to be life-threatening, and cannot be treated satisfactorily by any authorised medicinal product. Patients are not eligible to participate in ongoing clinical trials. Does not cover off-label use of an authorised medicinal product.	<ul style="list-style-type: none"> ● Eligible medicinal products may include authorised or unauthorised medicines and decisions are made on a case-by-case basis. ● Patients should always be considered for inclusion in trials before being offered an NPP.
EMA role	<ul style="list-style-type: none"> ● NCAs should inform the EMA if they are making a product available to a group of patients under a CUP and have the option to request a CHMP's scientific opinion. ● The EMA's CHMP can provide recommendations in order to complement national legislation but do not replace it. 	The EMA is not involved in NPPs and does not need to be informed by NCAs.

CHMP: Committee for Medicinal Products for Human Use; CUP: Compassionate use programme; EMA: European Medicines Agency; EC: Ethics committee; MAA: Marketing authorisation application; MS: Member state; NCA: National competent authority; NPP: Named patient programme.

Figure 5 Comparaison et caractéristiques clés du CUP et du NPP (7)

B. Le cadre français : ATU nominative et ATU de cohorte

L'article L.5121-12 du code de la santé publique (CSP) (8) précise les conditions dans lesquelles les médicaments n'ayant pas d'AMM en France (ou ayant une AMM à l'étranger) peuvent être utilisés :

- Pour traiter des maladies graves ou rares
- En l'absence de traitement approprié
- Lorsque la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée
- Lorsque l'efficacité et la sécurité sont fortement présumées

Ces médicaments peuvent ainsi être utilisés dans le cadre d'un système franco-français comprenant :

- Les ATU nominatives
- Les ATU de cohorte

Ce système mis en place dans les années quatre-vingt-dix s'apprête à subir de profondes modifications liées au projet de loi de financement de la sécurité sociale (PLFSS) de 2021.

Ce nouveau système s'articulerait ainsi autour de deux circuits distincts (9) :

- L'accès précoce : pour les médicaments susceptibles d'être innovants et avant leur autorisation de mise sur le marché
- L'accès compassionnel : pour les médicaments qui ne sont pas destinés à obtenir une AMM mais qui répondent pour une situation précise à un besoin thérapeutique.

Nous présenterons ici brièvement le principe d'ATU nominative (**B.1**) puis, nous développerons plus en détail le principe d'ATU de cohorte (**B.2**) qui a été utilisé pour le Remdesivir dans le cadre de la crise sanitaire.

B.1 ATU nominative

Nous verrons ici les conditions d'accès au système d'ATU nominative (**B.1.1**) puis comment s'effectue la demande (**B.1.2**) ainsi que son évaluation par les autorités compétentes (**B.1.3**).

B.1.1 Conditions d'octroi

Ce type d'ATU est délivré par l'ANSM suite à la demande d'un médecin prescripteur et pour un patient nommément désigné. Le médecin prescripteur étant à l'origine de la demande, il sera le titulaire de l'ATU nominative.

D'après l'article L.5121-12 du CSP(8), la demande d'ATU nominative ne sera jugée recevable que si l'une des conditions suivantes est remplie :

- Une demande d'ATU de cohorte a été effectuée
- Le médicament a fait l'objet d'une demande d'AMM
- Essais cliniques en cours en France ou une demande d'essai clinique a été effectuée
- Le titulaire des droits d'exploitation s'engage à déposer, dans un délai déterminé dont la durée maximale est fixée par décret au préalable, une demande d'AMM ou d'ATU de cohorte.

Cependant, trois situations dérogatoires existent pour lesquelles l'ANSM peut octroyer une ATU nominative :

- Si en l'état des thérapeutiques disponibles, des conséquences graves pour le patient sont très fortement probables
- Lorsque le médicament a fait l'objet d'un arrêt de commercialisation, si l'indication thérapeutique sollicitée est différente de celle de l'autorisation du médicament ayant fait l'objet de cet arrêt et qu'il existe de fortes présomptions d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication thérapeutique sollicitée
- Si, dans l'indication thérapeutique sollicitée, le titulaire des droits d'exploitation du médicament s'est vu refuser une demande d'ATU de cohorte ou si une demande d'autorisation d'essai clinique a été refusée, sous condition d'une information du patient et du praticien sur les motifs du refus de la demande et sous réserve d'un bénéfice individuel pour le patient

B.1.2 Demande d'ATU nominative

Depuis janvier 2020, les demandes d'ATU nominatives s'effectuent uniquement grâce à l'application e-Saturne. Les établissements de soin ont pour obligation la mise en œuvre et le maintien des conditions techniques permettant l'accès à cette application.

Ainsi, avant d'effectuer la demande, le prescripteur va tout d'abord consulter le référentiel des ATU sur le site internet de l'ANSM. Ce référentiel va répertorier toutes les spécialités

ayant fait l'objet d'ATU et va contenir les informations utiles à la prescription et à l'utilisation des médicaments comme par exemple les critères d'octroi, le cas échéant.

Si le médicament est inclus dans le référentiel, deux situations sont alors possibles :

- La situation clinique du patient correspond aux critères d'octroi mentionnés dans le référentiel : aucune information supplémentaire n'est requise
- La situation clinique du patient ne correspond pas à au moins un des critères d'octroi listés au sein du référentiel : le prescripteur doit justifier sa demande.

Si le médicament n'est pas inscrit dans le référentiel, le prescripteur devra là aussi justifier sa demande.

Si la demande a lieu en dehors des heures ouvrables, les Pharmacies à Usage Intérieur (PUI) ne sont plus tenues d'appeler l'astreinte de l'ANSM si la demande d'ATU est jugée comme étant conforme aux critères d'octroi par le médecin prescripteur et le pharmacien de la PUI. Une régularisation s'effectuera ensuite a posteriori grâce à l'application.

B.1.3 Évaluation d'une demande d'ATU nominative

L'évaluation est ensuite effectuée par l'ANSM. Deux cas de figure sont alors possibles :

- Lorsque le médicament est inscrit au référentiel et que la demande est conforme aux critères d'octroi, la décision est immédiate
- Lorsque le médicament n'a jamais été évalué ou que la demande concerne un médicament inscrit dans le référentiel mais pour un usage thérapeutique hors critère d'octroi, le délai de réponse tient compte du délai de constitution du dossier et de son évaluation

Les contrôles effectués portent sur les profils de Qualité, Sécurité et Efficacité du médicament dans l'indication visée.

Le titulaire des droits d'exploitation doit fournir les documents nécessaires à cette évaluation tel que le résumé des caractéristiques du produit (RCP) si le médicament est autorisé à l'étranger.

Une fois l'évaluation effectuée, l'ANSM délivre l'ATU nominative pour une durée n'excédant pas un an.

En cas de refus d'octroi, l'ANSM envoie au prescripteur un courrier recommandé avec avis de réception afin d'y argumenter les raisons du refus. Un recours peut ensuite être fait dans les 2 mois suivants la date de décision du refus.

B.2 ATU de cohorte

Ici, nous verrons comme pour l'ATU nominative : les conditions d'octroi (**B.2.1**), la composition du dossier de demande (**B.2.2**), l'évaluation par l'autorité compétente (**B.2.3**) et enfin les responsabilités liées à l'ATU de cohorte (**B.2.4**)

B.2.1 Conditions d'octroi

L'ATU de cohorte concerne des médicaments dont l'efficacité et la sécurité sont fortement présumés.

Elle est destinée à un groupe ou sous-groupe de patients qui seront traités selon un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'information (PUT).

Contrairement à l'ATU nominative, ici, la demande est effectuée par le titulaire des droits d'exploitation qui, doit s'engager à déposer une demande d'AMM dans un délai fixé.

B.2.2 Dossier de demande d'ATU de cohorte

Le titulaire des droits d'exploitation envoie le dossier à l'ANSM après que la Direction Produit concernée et le référent ATU de la Direction de l'Évaluation en aient été informés. Le dépôt est effectué soit :

- Simultanément à une demande d'AMM
- En amont du dépôt de la demande d'AMM si, engagement du dépôt ultérieur d'une demande d'AMM dans un délai déterminé.

Le dossier se compose des informations mentionnées à l'article R. 5121-68(10) du code de la santé publique :

- Le formulaire de demande d'ATU de cohorte comprenant :
 - Les motifs de la demande au regard de l'article L.5121-12 du CSP (8)
 - L'engagement du dépôt d'une demande d'AMM et la date envisagée de ce dépôt

- Un dossier administratif :
 - Le cas échéant, la copie de la demande d'AMM
 - Le projet de RCP, de notice destinée au patient et d'étiquetage rédigés en français
 - Le projet de PUT
 - Les titres ainsi que les objectifs des recherches biomédicales en cours avec leur état d'avancement ainsi que les recherches programmées dans la même pathologie en France et à l'étranger ; l'identité du ou des investigateurs principaux en France et la désignation du ou des lieux de recherche concernés.
 - Si le médicament est autorisé à l'étranger : la copie de l'AMM, du RCP, le dernier rapport périodique actualisé de pharmacovigilance (PSUR) ou document équivalent.
 - Le cas échéant, la désignation européenne de médicament orphelin
 - Toute information d'une utilisation exceptionnelle et précoce à l'étranger
 - Le cas échéant, la copie de(s) avis scientifique(s) de l'ANSM, l'EMA ou tout autre autorité compétente
 - Le nombre estimé de patients en France concernés par la demande

- Un dossier relatif au médicament :
 - L'ensemble des données pharmaceutiques et pharmaco-toxico-cliniques disponibles au moment de la demande (même si les études sont en cours)

B.2.3 Évaluation des demandes d'ATU de cohorte

L'évaluation est effectuée par la direction produits de la gamme thérapeutique concernée ainsi que par le référent ATU de la direction de l'évaluation de l'ANSM.

Comme pour l'ATU nominative, l'évaluation porte sur différents aspects liés au médicament :

- La qualité, sécurité et efficacité du médicament dans l'indication souhaitée
- Le projet de PUT
- Le projet de RCP, de notice destinée au patient et d'étiquetage
- Les conditions de prescription et de délivrance
- L'absence d'alternative thérapeutique disponible en France

Une fois l'évaluation effectuée et l'ATU de cohorte octroyée, l'ensemble des documents (RCP, notice destinée au patient, étiquetage, PUT) est publié sur le site de l'ANSM. L'ANSM va ensuite fixer la périodicité du rapport périodique de synthèse et, un centre régional de pharmacovigilance (CRPV) pourra être désigné par l'ANSM afin d'assurer le suivi au niveau national des effets indésirables liés à l'usage du médicament dans le cadre de l'ATU de cohorte. L'ATU de cohorte sera octroyée pour une durée de un an et pourra éventuellement être renouvelée si la demande est effectuée dans les 2 mois précédents l'échéance de l'ATU.

B.2.4 Responsabilités liés à l'ATU de cohorte

Dans cette partie nous verrons les responsabilités liées à l'octroi d'une ATU de cohorte. Nous nous intéresserons ainsi aux responsabilités du laboratoire (**B.2.4.1**), du médecin prescripteur (**B.2.4.2**), du pharmacien de l'établissement de santé (**B.2.4.3**) et enfin les responsabilités en termes de pharmacovigilance (**B.2.4.4**).

B.2.4.1 Rôle du laboratoire

L'entreprise s'assure de la mise en place de l'ATU en contrôlant notamment, pour chaque patient, si les critères d'inclusion définis au sein du PUT sont bien respectés. Elle va aussi recueillir les données transmises de la part des prescripteurs et des pharmaciens afin de les analyser.

Elle assurera également ces obligations de pharmacovigilance avec en particulier la déclaration des effets indésirables liés à l'utilisation du médicament.

L'entreprise exploitant le médicament doit diffuser le PUT au CRPV ainsi qu'aux centres antipoison et sur demande, aux prescripteurs et aux pharmaciens concernés.

Mais qu'est-ce que le PUT ?

Le Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de recueil d'information est élaboré par le laboratoire en étroite collaboration avec l'ANSM. Ce dernier va ainsi faire l'objet d'un accord entre ces deux parties.

Il a pour objectif de :

- Apporter toutes les informations pertinentes sur le médicament et son utilisation au prescripteur
- Organiser la surveillance des patients
- Recueillir les informations relatives à l'utilisation réelle du médicament, les caractéristiques des patients, l'efficacité du médicament et ses effets indésirables afin de pouvoir élaborer un rapport périodique de synthèse à transmettre à l'ANSM.

Son contenu est détaillé par l'article R. 5121-70 du CSP (11). Il comprend notamment :

- Un rappel des principes généraux de l'ATU
- Le projet de RCP du médicament en ATU de cohorte ainsi que les modalités d'utilisation, de prescription et de délivrance.
- Les modalités d'information au patient
- Les modalités de surveillance des patients

- Les modalités de recueil par les prescripteurs et l'exploitant des informations relatives au suivi des patients
- Les obligations de pharmacovigilance à mettre en œuvre
- Les modalités d'établissement des rapports périodiques de synthèse
- Les modalités de diffusion du résumé de ces rapports périodiques de synthèse

Comme dit précédemment, l'entreprise joue aussi un rôle dans l'élaboration des rapports périodiques de synthèse. Ces rapports sont adressés à l'ANSM et au CRPV selon une périodicité fixée en amont par l'ANSM.

Ces documents comprennent une description de l'ensemble des données collectées pendant la durée de l'ATU et reprend également les données collectées au sein des rapports précédents. Ils comprennent aussi toute nouvelle information pertinente sur le médicament, notamment en termes de conditions réelles d'utilisation et de sécurité d'emploi. Une analyse du rapport bénéfice/risque y est également effectuée.

L'entreprise se chargera également de transmettre à l'ANSM, chaque début de mois, le nombre de nouveaux patients inclus dans l'ATU de cohorte au cours du mois écoulé.

Elle transmet aussi à tout moment à l'ANSM toute nouvelle information qui serait susceptible de modifier l'évaluation du rapport bénéfice/risque du médicament tel que, par exemple, une restriction posée par une autorité étrangère ou encore des résultats d'étude.

B.2.4.2 Rôle du médecin prescripteur

Le médecin prescripteur a pour mission de (12) :

- Informer le patient du recueil des données concernant leur traitement et de leur transmission au titulaire de l'ATU de cohorte et à l'ANSM. Il informe également du possible traitement de ces données de façon informatique
- Informer le pharmacien de l'établissement de santé du déroulement du traitement des patients dans le cadre de l'ATU
- Respecter les conditions décrites au sein du RCP et du PUT

- Assurer le suivi des patients traités ainsi que le recueil et la transmission des informations au titulaire de l'ATU
- Signaler tout arrêt de traitement ainsi que les raisons de cette interruption au pharmacien de l'établissement ainsi qu'au titulaire de l'ATU
- Respecter les exigences en matière de pharmacovigilance

B.2.4.3 Rôle du pharmacien de l'établissement de santé

Le rôle du pharmacien va être de (12) :

- Prendre connaissance et veiller au respect du PUT
- S'assurer de l'exhaustivité des données concernant les traitements des patients inclus dans l'ATU de cohorte dans son établissement
- Commander, réceptionner et dispenser le médicament tout en assurant la gestion du stock
- Respecter les exigences de pharmacovigilance
- Réceptionner, le cas échéant, le résumé du rapport de synthèse approuvé par l'ANSM et envoyer par le titulaire de l'ATU de cohorte.

B.2.4.4 Responsabilités en termes de pharmacovigilance

La pharmacovigilance des médicaments en ATU suit des règles identiques à celle des médicaments sous AMM.

Sa mise en place s'articule autour des questions suivantes (12) :

⇒ Qui déclare ?

Tout médecin, chirurgien-dentiste, sage-femme ou pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable susceptible d'être dû au médicament ayant obtenu l'ATU, doit en faire immédiatement la déclaration.

Tout autre professionnel de santé peut également déclarer.

⇒ Que déclarer ?

Tous les effets indésirables (graves et non graves) y compris en cas de surdosage, de mésusage, d'abus, d'erreur médicamenteuse et d'exposition professionnelle.

⇒ Comment déclarer ?

La déclaration se fait grâce à la fiche de déclaration d'effet indésirable fourni dans le PUT.

⇒ A qui déclarer ?

Le destinataire est précisé dans le PUT, il s'agit le plus souvent du service de pharmacovigilance de l'entreprise exploitant le médicament en ATU

⇒ Quand déclarer ?

Tous les effets indésirables doivent être déclarés dès que le professionnel de santé en prend connaissance.

L'entreprise exploitant le médicament, conformément à l'article R 5121-166 du CSP (13), déclare par voie électronique à la base de données européenne EudraVigilance :

- Tout effet indésirable grave suspecté, survenu en France dont il a eu connaissance directement, sans délai et au plus tard dans les 15 jours qui suivent la réception de l'information
- Tout effet indésirable grave suspecté, survenu dans un pays tiers, dont il a eu connaissance, sans délai et au plus tard dans les 15 jours qui suivent la réception de l'information
- Pour tous les autres effets indésirables, la déclaration aura lieu au décours de chacune des visites prévues dans le PUT

C. Remdesivir et ATU de cohorte

Le 15 juillet 2020, l'ANSM a octroyé une ATU de cohorte au médicament dans l'indication suivante : « le traitement de la maladie COVID-19 chez les adultes et les adolescents (âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg) ayant une pneumonie nécessitant une oxygénothérapie ».

Dans cette partie nous verrons les prometteuses études ayant permis l'octroi de l'ATU de cohorte au Remdesivir (**C.1**) puis nous verrons quelles mesures de surveillance ont été mis en place dans le cadre de l'utilisation du médicament (**C.2**)

C.1 Des résultats prometteurs

Dès le mois de janvier 2020, le Remdesivir est identifié comme une option médicamenteuse plausible dans la lutte contre la Covid-19, notamment grâce à son activité inhibitrice sur la réplication virale. Nous illustrerons ainsi grâce à des résultats d'étude, les raisons de l'optimisme qu'a pu susciter le médicament.

Nous commencerons tout d'abord par les résultats d'expérimentation animale (**C.1.1**) puis nous passerons à l'expérimentation chez l'Homme et à l'octroi de l'AMM conditionnelle en découlant (**C.1.2**).

C.1.1 Remdesivir et expérimentation animale

La souris, dans l'expérimentation animale liée au SARS-CoV, possède la capacité de reproduire fidèlement de nombreux aspects de la pathogénicité du virus dont : la perte de poids, l'importante réplication virale au niveau pulmonaire, le développement de syndrome de détresse respiratoire aiguë ou encore une exacerbation de la maladie liée à l'âge.

Nous mettrons ici en avant les résultats d'une étude (14) menée aux Etats-Unis sur l'efficacité du Remdesivir chez la souris après inoculation de SARS-COV et MERS-COV, virus de la famille des *Coronaviridae*. Nous verrons ainsi que le Remdesivir a su, entre autres, démontrer chez la souris après inoculation, sa capacité à réduire significativement la charge virale pulmonaire ainsi que les symptômes de la maladie lorsque administré en prophylaxie ou de façon thérapeutique (mais en amont de l'atteinte du pic de réplication virale ainsi que du pic des dommages liés à l'épithélium respiratoire).

Administration en prophylaxie chez la souris :

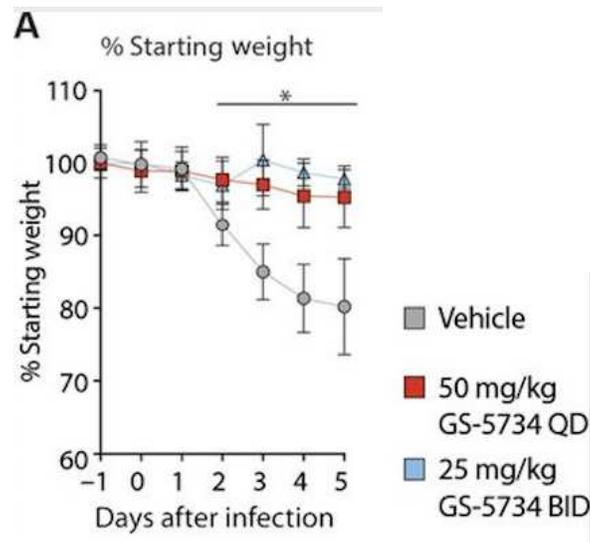


Figure 6 impact de l'administration prophylactique de Remdesivir sur la perte de poids chez la souris

Ici, trois groupes de souris ont été formés. L'un recevant un placebo, un autre recevant 25 mg/kg de Remdesivir et le dernier, 50 mg/kg. On constate alors que l'administration en prophylaxie, chez les deux groupes de souris sous Remdesivir, un jour avant l'inoculation virale, permet de voir une importante diminution de la perte de poids lorsque l'on compare à l'administration du placebo.

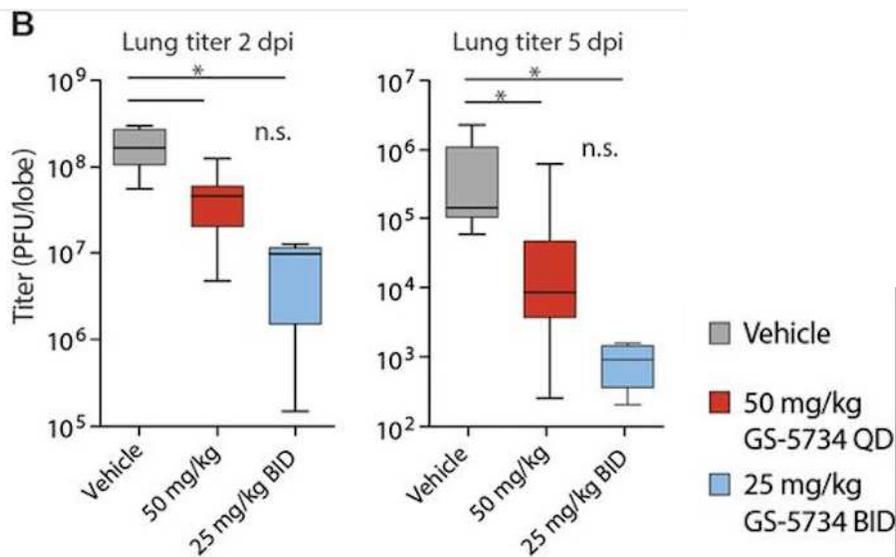


Figure 7 Impact de l'administration prophylactique de Remdesivir sur la charge virale pulmonaire chez la souris

Ici, les trois groupes de souris ont été formés comme précédemment. On a pu constater une diminution importante de la charge virale au niveau pulmonaire à J2 puis à J5 après inoculation lors de l'administration de 25 mg/kg et 50 mg/kg de Remdesivir en comparaison avec l'administration d'un placebo.

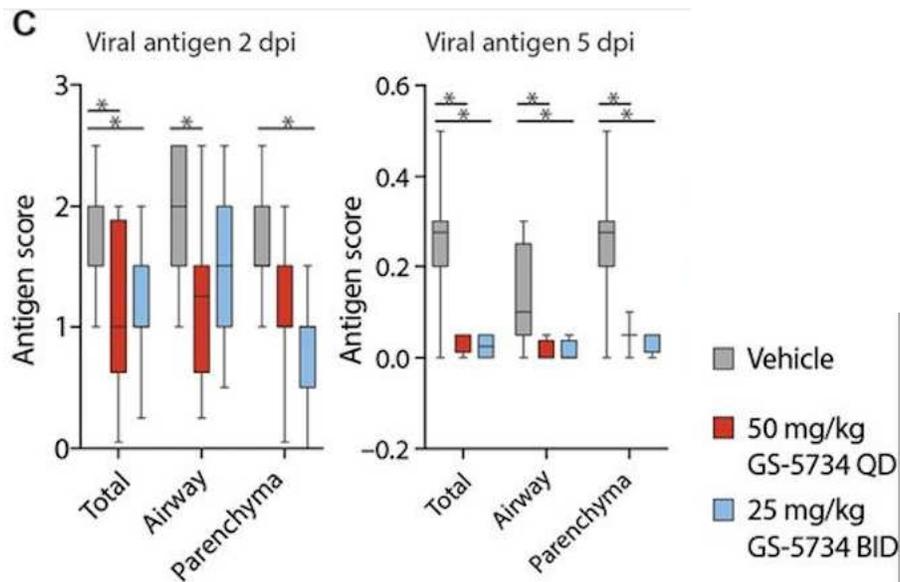


Figure 8 Impact de l'administration prophylactique de Remdesivir sur la détection d'antigène viral au niveau des voies respiratoires et du parenchyme chez la souris

Ce graphique permet de démontrer à J2 puis à J5 après l'administration de 50 mg/kg et 25 mg/kg une détection d'antigène moindre au niveau des voies respiratoires et du parenchyme lorsque comparé à l'administration d'un placebo pour le troisième groupe de souris.

Administration thérapeutique chez la souris :

Face aux bons résultats liés à l'administration en prophylaxie, il était intéressant de déterminer si un traitement thérapeutique serait également efficace chez la souris.

Dans les expériences suivantes, 2 groupes composés eux-mêmes de 2 sous-groupes sont formés :

- Groupe à administration en prophylaxie avec un sous-groupe recevant un placebo et l'autre sous-groupe recevant le Remdesivir.

- Groupe à administration thérapeutique avec également un sous-groupe recevant le placebo et l'autre sous-groupe recevant le Remdesivir.

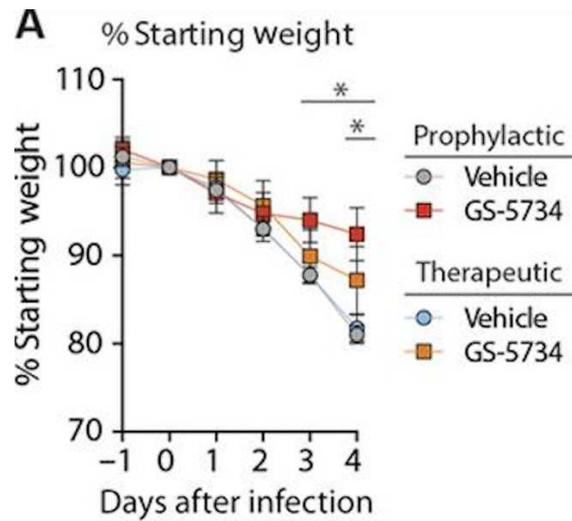


Figure 9 Comparaison de l'impact entre une administration prophylactique et thérapeutique de Remdesivir sur la perte de poids chez la souris

Ce graphique permet de comparer l'efficacité du Remdesivir après une administration de 25 mg/kg à J-1 et J+1 de l'inoculation du virus sur la perte de poids de la souris. On peut alors constater une perte de poids plus importante lorsque l'administration a lieu après l'inoculation.

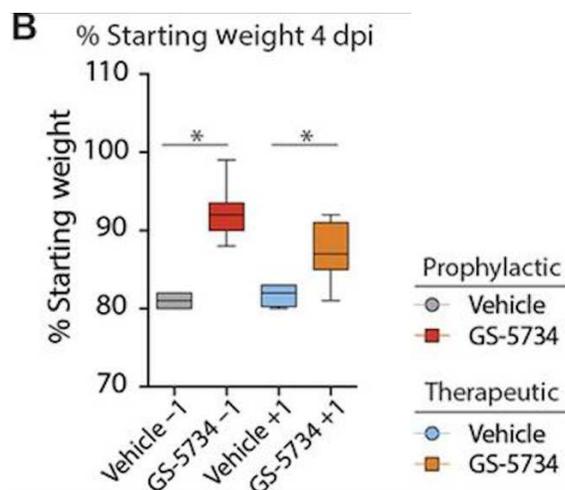


Figure 10 Comparaison de l'impact entre une administration prophylactique et thérapeutique de Remdesivir sur la perte de poids à J4 après administration chez la souris

Cette perte d'efficacité lors de l'administration thérapeutique se confirme avec les résultats obtenus 4 jours après l'inoculation où l'on voit bien que la perte de poids après prise du Remdesivir dans un cadre prophylactique est mieux contrôlée.

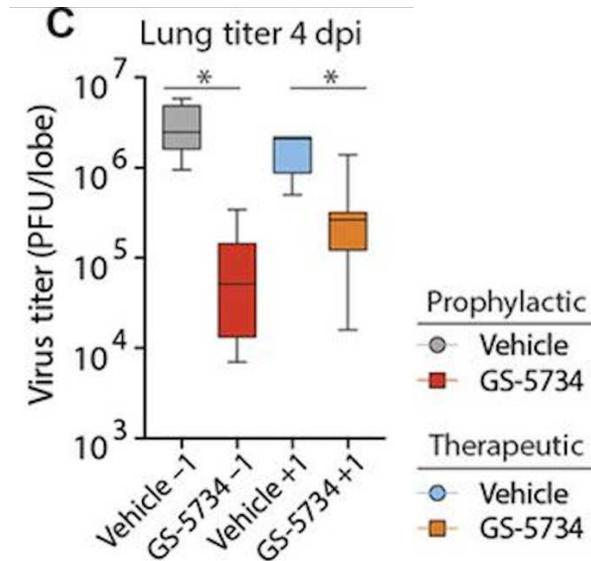


Figure 11 Comparaison de l'impact entre une administration prophylactique et thérapeutique de Remdesivir sur la charge virale pulmonaire à J4 après administration chez la souris

La perte d'efficacité observée précédemment se confirme avec l'évaluation de la charge virale 4 jours après l'inoculation du virus où l'on peut constater une charge virale significativement supérieure lorsque le Remdesivir est administré en thérapeutique.

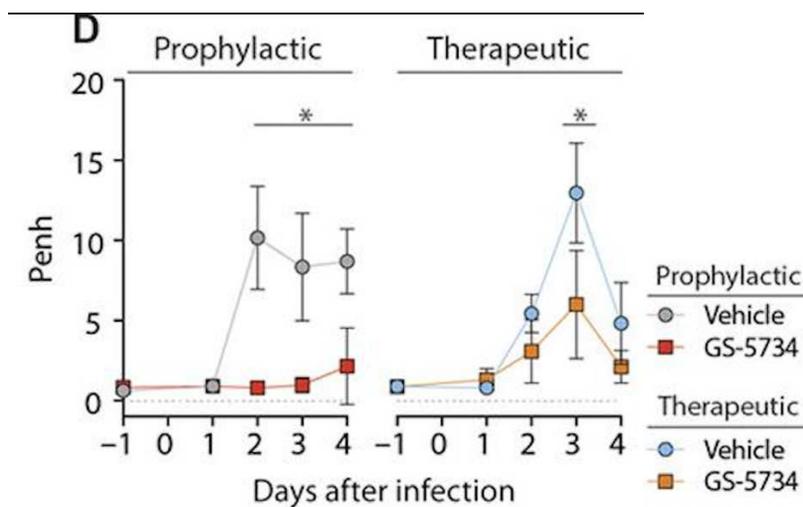


Figure 12 Comparaison de l'impact entre une administration prophylactique et thérapeutique de Remdesivir sur le Penh score chez la souris

La fonction pulmonaire fut aussi étudiée au travers de la réduction du Penh score (Mesure de substitution de la bronchoconstriction ou de l'obstruction des voies respiratoires). Les résultats montrèrent que malgré un Penh score plus élevé que dans le cadre d'une administration prophylactique, l'administration thérapeutique permettait tout de même une amélioration de la fonction pulmonaire en comparaison avec l'administration d'un placebo.

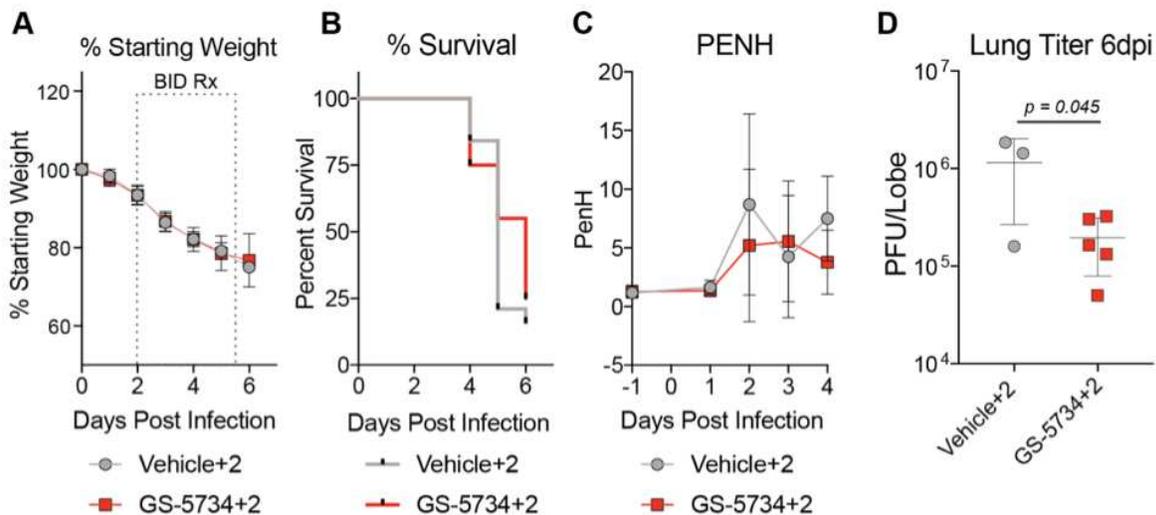


Figure 13 Impact de l'administration de Remdesivir à J2 après inoculation virale sur des paramètres physiologiques chez la souris

Une expérience fut menée afin de déterminer l'efficacité du Remdesivir lorsque administré 2 jours après l'inoculation du virus. Pour se faire, deux groupes de souris furent formés : l'un recevant le placebo et l'autre le Remdesivir et dans les deux cas, à J2 suivant l'inoculation du virus.

Aucune différence ne fut observée en termes de survie et de sévérité de la maladie lorsque comparée à la prise de placebo à J2, mais une différence significative fut observée en termes de charge virale 6 jours après l'inoculation du virus.

Ainsi, on voit au travers de ces résultats que, si le Remdesivir est administré avant le pic de réplication viral, on peut espérer une dégradation des signes cliniques moindre que lors de la prise de placebo.

Ces données soulignent aussi l'importance du moment de l'administration de la molécule puisque, l'administration à J2 de Remdesivir est insuffisante pour améliorer les résultats après le début de la phase d'état de la maladie.

C.1.2 Données cliniques et AMM conditionnelle de l'EMA

Le 8 juin 2020, le laboratoire Gilead a déposé une demande d'AMM conditionnelle auprès de l'EMA. Cette dernière fut octroyée par la commission européenne, moins d'un mois plus tard, le 3 juillet 2020 pour l'indication : « Traitement de la COVID-19 chez les adultes et les adolescents à partir de 12 ans (et pesant au moins 40 kg), présentant une pneumonie oxygénorequérante. »

Dans cette partie, nous verrons ce à quoi correspond une AMM conditionnelle (**C.1.2.1**) ainsi que les critères cliniques ayant permis son octroi à Gilead pour le Remdesivir (**C.1.2.2**).

C.1.2.1 AMM conditionnelle

Comme vu précédemment avec le cas de l'*Early Access*, l'EMA cherche à soutenir le développement de médicaments répondant aux besoins médicaux non satisfaits des patients.

Ainsi, un laboratoire peut se voir accorder une AMM conditionnelle si le bénéfice de la disponibilité immédiate du médicament l'emporte sur le risque lié à l'absence de données exhaustives sur l'utilisation du médicament dans l'indication souhaitée.

Afin de pouvoir prétendre à l'obtention de ce type d'AMM, le médicament doit viser le traitement, la prévention ou le diagnostic de maladies gravement débilantes ou mettant en jeu le pronostic vital et, d'après le règlement (CE) N°507/2006 (15), toutes les conditions suivantes doivent être validées :

- La balance bénéfice/risque du médicament est positive
- Il est probable que le laboratoire pourra fournir des données complètes
- Un besoin médical non satisfait le sera
- Le bénéfice pour la santé publique de la disponibilité immédiate du médicament sur le marché l'emporte sur les risques dus au besoin de données complémentaires.

Les AMM conditionnelles sont valables un an et peuvent être renouvelées annuellement. Ainsi, pour le Remdesivir, l'AMM sera valable jusqu'au 3 juillet 2021. Entre temps, toujours selon le règlement précédemment cité, le laboratoire sera tenu de fournir des données complètes permettant de confirmer que le rapport bénéfice/risque est positif. (Rapport final d'étude attendu pour Décembre 2020).

Une fois toutes les données transmises, l'AMM conditionnelle pourra potentiellement être convertie en une AMM standard valide pour 5 ans renouvelables.

C.1.2.2 Résultats de l'étude Adaptive COVID-19 treatment trial (ACTT)

Afin de se prononcer en faveur d'une AMM conditionnelle pour le Remdesivir, l'EMA s'est appuyée dans son évaluation sur les résultats (16) de l'étude ACTT réalisée par le *National Institute of Allergy and Infectious Diseases* américain.

Nous verrons ici comment s'articule le design de cette étude (**C.1.2.2.1**), quels ont été les indicateurs observés (**C.1.2.2.2**) ainsi que les résultats obtenus (**C.1.2.2.3**).

C.1.2.2.1 Design de l'étude

Cette étude en double aveugle randomisée fut multicentrique et réalisée dans pas moins de 10 pays à travers le monde :

- Etats-Unis
- Danemark
- Royaume-Uni
- Grèce
- Allemagne
- Corée
- Mexique
- Espagne
- Japon
- Singapour

Le recrutement de patients nécessaire à sa réalisation débuta le 21 février 2020 et pris fin 2 mois après, le 19 avril 2020.

Les patients inclus dans l'étude ont été randomisés selon un rapport de 1 : 1 pour recevoir soit le Remdesivir, soit le placebo c'est-à-dire que, pour un patient alloué au groupe Remdesivir, un autre patient était alloué au groupe recevant le placebo afin d'obtenir une puissance statistique optimale.

Afin de réduire le risque de biais de confusion, une randomisation stratifiée a été effectuée.

Cette méthode permet d'assurer qu'un nombre égal de participants présentant une caractéristique susceptible d'avoir une influence sur le résultat de l'étude sera réparti dans chacun des groupes comparés. Dans le cas présent, la stratification a été effectuée par site d'étude et par gravité de l'infection au moment du recrutement. Ainsi, les patients étaient considérés comme atteints d'une forme grave si :

- Besoin d'une ventilation mécanique
- Besoin d'une supplémentation en oxygène
- Saturation en oxygène mesurée par oxymétrie de pouls égale ou inférieure à 94% lorsque respiration de l'air ambiant
- Tachypnée (fréquence respiratoire supérieure à 24 respirations par minute)

Le Remdesivir a été administré par voie intraveineuse à raison de 200 mg en dose de charge à J1 suivie d'une dose d'entretien de 100mg de J2 à J10 ou jusqu'à la sortie de l'hôpital ou le décès. Le placebo a lui été administré selon le même calendrier et le même volume que le médicament actif.

C.1.2.2.2 Indicateurs observés

L'indicateur principal était le temps de récupération défini comme le premier jour au cours des 28 jours suivant l'inscription à l'étude au cours duquel le patient répondait aux critères de la catégorie 1, 2 ou 3 sur une échelle incluant 8 catégories :

1.Non hospitalisé et aucune limitation d'activité

2.non hospitalisé avec limitation des activités, besoin en oxygène à domicile ou les 2

3.Hospitalisé ne nécessitant pas d'oxygène d'appoint et ne nécessitant plus de soins médicaux continus

4.Hospitalisé ne nécessitant pas d'oxygène supplémentaire mais nécessitant des soins médicaux continus

5.Hospitalisé nécessitant un supplément d'oxygène

6.hospitalisé nécessitant une ventilation non invasive ou l'utilisation d'appareils à oxygène à haut débit

7.Hospitalisé sous ventilation mécanique invasive ou oxygénation extracorporelle par membrane

8. Décès

Figure 14 Catégories permettant d'évaluer le statut clinique des patients inclus au sein de l'étude ACTT

Plusieurs indicateurs secondaires furent utilisés avec pour principal, l'état clinique à J15 tel qu'évalué sur l'échelle précédente.

Les autres indicateurs secondaires comprenaient :

- Le temps nécessaire à l'amélioration d'une catégorie et de deux catégories
- L'état clinique évalué sur l'échelle à J3, J5, J8, J11, J15, J22, J29
- Le changement moyen de statut par rapport à l'échelle du J1 aux J3, J5, J8, J11, J15, J22, J29
- Évolution au niveau du score national d'alerte précoce de J1 à J3, J5, J8, J11, J15, J22, J29

- Nombre de jours avec supplémentation en oxygène, avec ventilation non invasive ou oxygène à haut débit et avec ventilation invasive ou oxygénation extracorporelle par membrane jusqu'à J29
- Incidence et durée de la nouvelle utilisation d'oxygène, de la ventilation non invasive ou de l'oxygène à haut débit et de la ventilation invasive ou oxygénation extracorporelle par membrane
- Nombre de jours d'hospitalisation jusqu'à J29
- Mortalité à J14 et J28 après recrutement

C.1.2.2.3 Résultats

Sur les 1062 patients entrés dans l'étude, par randomisation, 541 furent affectés au groupe Remdesivir et 521 au groupe placebo.

Résultats concernant l'indicateur principal :

Pour rappel, l'indicateur principal était défini comme étant le temps de récupération.

Table 2. Outcomes Overall and According to Score on the Ordinal Scale in the Intention-to-Treat Population.°

	Overall		Ordinal Score at Baseline							
	Remdesivir (N=541)	Placebo (N=521)	4		5		6		7	
			Remdesivir (N=75)	Placebo (N=63)	Remdesivir (N=232)	Placebo (N=203)	Remdesivir (N=95)	Placebo (N=98)	Remdesivir (N=131)	Placebo (N=154)
Recovery										
No. of recoveries	399	352	73	58	206	156	57	61	63	77
Median time to recovery (95% CI) — days	10 (9–11)	15 (13–18)	5 (4–6)	6 (4–7)	7 (6–8)	9 (7–10)	15 (10–27)	20 (14–26)	29 (24–NE)	28 (24–NE)
Rate ratio (95% CI)†	1.29 (1.12–1.49) [P<0.001]		1.29 (0.91–1.83)		1.45 (1.18–1.79)		1.09 (0.76–1.57)		0.98 (0.70–1.36)	
Mortality through day 14‡										
Hazard ratio for data through day 15 (95% CI)	0.55 (0.36–0.83)		0.42 (0.04–4.67)		0.28 (0.12–0.66)		0.82 (0.40–1.69)		0.76 (0.39–1.50)	
No. of deaths by day 15	35	61	1	2	7	21	13	17	14	21
Kaplan–Meier estimate of mortality by day 15 — % (95% CI)	6.7 (4.8–9.2)	11.9 (9.4–15.0)	1.3 (0.2–9.1)	3.2 (0.8–12.1)	3.1 (1.5–6.4)	10.5 (7.0–15.7)	14.2 (8.5–23.2)	17.3 (11.2–26.4)	10.9 (6.6–17.6)	13.8 (9.2–20.4)
Mortality over entire study period‡										
Hazard ratio (95% CI)	0.73 (0.52–1.03)		0.82 (0.17–4.07)		0.30 (0.14–0.64)		1.02 (0.54–1.91)		1.13 (0.67–1.89)	
No. of deaths by day 29	59	77	3	3	9	25	19	20	28	29
Kaplan–Meier estimate of mortality by day 29 — % (95% CI)	11.4 (9.0–14.5)	15.2 (12.3–18.6)	4.1 (1.3–12.1)	4.8 (1.6–14.3)	4.0 (2.1–7.5)	12.7 (8.8–18.3)	21.2 (14.0–31.2)	20.4 (13.7–29.8)	21.9 (15.7–30.1)	19.3 (13.8–26.5)
Ordinal score at day 15 (±2 days) — no. (%)§										
1	157 (29.0)	115 (22.1)	38 (50.7)	28 (44.4)	90 (38.8)	62 (30.5)	18 (18.9)	14 (14.3)	11 (8.4)	11 (7.1)
2	117 (21.6)	102 (19.6)	20 (26.7)	15 (23.8)	70 (30.2)	58 (28.6)	22 (23.2)	19 (19.4)	5 (3.8)	10 (6.5)
3	14 (2.6)	8 (1.5)	8 (10.7)	4 (6.3)	6 (2.6)	4 (2.0)	0	0	0	0
4	38 (7.0)	33 (6.3)	3 (4.0)	7 (11.1)	17 (7.3)	13 (6.4)	12 (12.6)	4 (4.1)	6 (4.6)	9 (5.8)
5	58 (10.7)	60 (11.5)	3 (4.0)	5 (7.9)	25 (10.8)	18 (8.9)	2 (2.1)	14 (14.3)	28 (21.4)	23 (14.9)
6	28 (5.2)	24 (4.6)	1 (1.3)	0	5 (2.2)	7 (3.4)	12 (12.6)	11 (11.2)	10 (7.6)	6 (3.9)
7	95 (17.6)	121 (23.2)	1 (1.3)	3 (4.8)	13 (5.6)	21 (10.3)	16 (16.8)	20 (20.4)	57 (43.5)	74 (48.1)
8	34 (6.3)	58 (11.1)	1 (1.3)	1 (1.6)	6 (2.6)	20 (9.9)	13 (13.7)	16 (16.3)	14 (10.7)	21 (13.6)
Odds ratio (95% CI)	1.5 (1.2–1.9)		1.5 (0.8–2.7)		1.6 (1.2–2.3)		1.4 (0.9–2.3)		1.2 (0.8–1.9)	

Figure 15 Résultats globaux de l'étude ACTT

On peut voir que les patients ayant reçu le Remdesivir présentent un temps de récupération médian inférieur (10 jours) en comparaison avec celui observé chez les patients ayant reçu le placebo (15 jours).

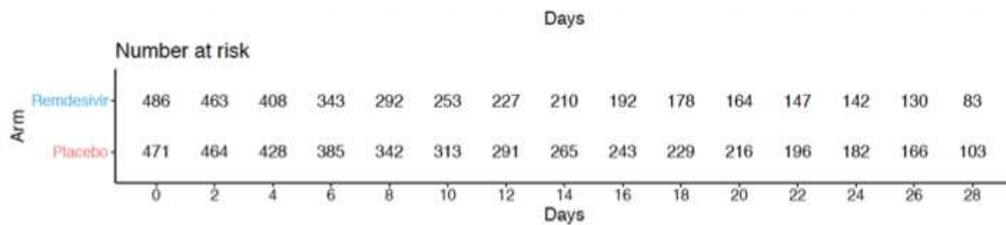


Figure 16 Comparaison du temps de récupération chez les patients ayant fait une forme grave du COVID-19 sous Remdesivir versus Placebo

Ici, le graphique montre que, chez les patients ayant présenté une forme grave, (957 patients), le temps médian de récupération était de 11 jours chez les patients ayant reçu le Remdesivir contre 18 jours pour ceux ayant reçu le placebo.

On a aussi pu constater un taux de récupération plus important lorsque le traitement était administré au cours des 10 premiers jours suivant l'apparition des symptômes (1,37 contre 1,20 pour ceux traités plus de 10 jours après l'apparition des symptômes.

Ainsi, comme pour l'expérimentation réalisée chez la souris, le bénéfice lié à l'usage du Remdesivir était plus important si utilisé précocement.

Résultats concernant les indicateurs secondaires :

Les chances d'amélioration de l'état du patient après administration du Remdesivir ou du placebo ont été déterminées grâce au calcul de l'*odds ratio*. L'*odds ratio* est fréquemment utilisé afin d'illustrer la force d'une association entre des facteurs de risque et des résultats cliniques. Il s'interprète de la façon suivante :

- Lorsque l'*odds ratio* est inférieur à 1, cela signifie que la survenue de l'événement (ici, l'amélioration de l'état à J15) est moins fréquente dans le groupe étudié par rapport au groupe placebo.

- Lorsque l'*odds ratio* est supérieur à 1, cela montre que la survenue de l'évènement est plus fréquente dans le groupe traité *versus* le groupe placebo.

Ici (**figure 15**), notre odds ratio est de 1.5 [IC95% 1,2-1,9].

Enfin, Parmi les 913 patients ayant reçu de l'oxygène au moment de l'inclusion dans l'essai clinique. Les patients sous Remdesivir ont continué à recevoir de l'oxygène sur une période plus courte que ceux ayant reçu le placebo (13 jours contre 21 jours). De plus, l'incidence de la mise sous oxygène chez les patients préalablement non oxygénorequérants était plus faible dans le groupe Remdesivir (36%[IC95% 26-47] contre 44%[IC95% 33-57]).

Parmi les 573 patients qui ne recevaient ni ventilation non invasive, ni oxygène à haut débit, ni ventilation invasive, ni oxygénation extracorporelle par membrane lors du recrutement, on a pu constater une incidence de mise sous ventilation non invasive ou de

l'usage d'oxygène à haut débit plus faible dans le groupe Remdesivir que dans le groupe placebo (17%[IC95% 13-22] contre 24%[IC95% 19-30]).

Parmi les 285 patients sous ventilation mécanique ou requérant une oxygénation extracorporelle par membrane, les sujets du groupe Remdesivir ont reçu ces interventions sur une durée inférieure à celle du groupe placebo (médiane de 17 jours contre 20 jours).

De plus, l'incidence d'une nouvelle ventilation mécanique ou l'utilisation de l'oxygénation extracorporelle par membrane chez les 766 patients qui ne recevaient pas ces interventions au moment du recrutement a été mesurée. On a pu constater une incidence plus faible au sein du groupe Remdesivir (13% [IC95% 10-17] contre 23% [IC95% 19-27])

Ainsi, au vu de ces données cliniquement significatives et du contexte d'urgence lié à la situation sanitaire, le Remdesivir s'est vu accorder l'AMM conditionnelle par la commission européenne le 3 Juillet 2020.

Une semaine après l'obtention de l'avis favorable du CHMP pour une AMM conditionnelle en Europe, l'ANSM décidait, le 2 juillet 2020 de suivre l'avis de l'Agence Européenne du Médicament en octroyant une ATU de cohorte au Remdesivir.

De même que pour l'AMM conditionnelle, cette ATU de cohorte fut octroyée sur la base des données cliniques issues de l'étude ACTT promue par le NIAID.

Comme expliqué précédemment, une ATU de cohorte doit faire l'objet d'un PUT, c'est pourquoi, cette ATU a été associée à la mise en place de ce protocole, résultat de la concertation entre l'ANSM et le laboratoire Gilead.

Au vu des précautions d'emploi et des mises en garde telles que mentionnées dans le RCP, la surveillance des patients dans le cadre de l'ATU porte particulièrement sur :

Réactions d'hypersensibilité :

Elles incluent des réactions liées à la perfusion et des réactions anaphylactiques. Elles peuvent être prévenues par un débit de perfusion plus lent et, si des signes et symptômes d'une réaction d'hypersensibilité cliniquement significative apparaissent, l'arrêt immédiat du traitement sera nécessaire ainsi que l'initiation d'un traitement approprié.

Surveillance de la fonction hépatique avant et pendant le traitement :

Une élévation des transaminases a été observée lors des essais cliniques liés au Remdesivir, y compris chez les volontaires sains. Ainsi, la fonction hépatique doit être évaluée avant et pendant le traitement. Le Remdesivir ne doit alors pas être instauré chez les patients ayant un taux initial d'alanine aminotransférase (ALAT) $>$ ou $=$ à 5 fois la limite supérieure de la normale.

Il doit être également arrêté chez les patients développant :

- Un taux d'ALAT $>$ ou $=$ à 5 fois la limite supérieure de la normale pendant le traitement. Il peut être réinstauré lorsque le taux d'ALAT est 5 fois plus petit que la limite supérieure de la normale.

Ou

- Une élévation du taux d'ALAT accompagnée de signes ou de symptômes d'inflammation du foie ou d'une augmentation de la bilirubine conjuguée, des phosphatases alcalines ou de l'*International Normalized Ratio* (INR)

Insuffisance Rénale :

Lors d'études animales menées chez le rat et le singe, une toxicité rénale sévère de mécanisme et d'impact non déterminés ont été observés. Ainsi, le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) doit être déterminé chez tous les patients avant d'instaurer le traitement puis étroitement surveillé pendant ce dernier. Le médicament ne devra pas être utilisé chez les patients avec un DFGe < 30 mL/min.

La surveillance étroite des patients va être planifiée et inscrite au sein du PUT avec notamment la mise en place d'un calendrier des visites d'initiation et de suivi établi comme suit :

Procédures	Evaluation clinique de référence	Suivi pendant le traitement	Suivi de fin traitement	Suivi post-traitement
Jour	0	Tous les jours pendant le traitement	Jour de fin de traitement	J28
Vérification des critères d'éligibilité	x (fiche de demande d'accès au traitement)			
Signes vitaux et soutien clinique	x	x	x	x
Etat du patient		x	x	x
Antécédents médicaux	x			
Médicaments pris dans les dernières 48 heures	x		x	
Dernières mesures	x			
en laboratoires pour tests biochimiques, hématologiques, de coagulation, DFG				
Dosage ALAT, ASAT		x	x	
Clairance créatinémie ou estimation du DFG		x	x	
Prélèvement PCR SARS-CoV 2	x			
Déclaration d'effet indésirable ou grossesse		x si besoin à tout moment du suivi en utilisant la fiche dédiée	x si besoin à tout moment du suivi en utilisant la fiche dédiée	x si besoin à tout moment du suivi en utilisant la fiche dédiée
Remplir les fiches de PUT	x (fiche de demande d'accès au traitement)		x (fiche de suivi de fin de traitement)	x (fiche de suivi post-traitement à J28)

Figure 17 Calendrier des visites d'initiation et de suivi

Première visite :

Lors de la première visite, le médecin va avoir pour rôle de :

- Confirmer que les sujets remplissent tous les critères d'éligibilité pour participer à cette cohorte d'ATU et que les sujets remplissant l'un des critères d'exclusion ne sont pas inclus dans cette cohorte d'ATU.
- Vérifier et confirmer que la demande d'utilisation du Remdesivir a fait l'objet d'une collégialité.
- Remettre au patient et/ou à son représentant légal et/ou à la personne de confiance qu'il a désigné la note d'information destinée au patient.

- Expliquer le traitement au patient (ou à son représentant légal ou la personne de confiance), ses effets indésirables et s'assurer de la bonne compréhension de ces informations, et inscrire la procédure d'information suivie dans le dossier du patient.
- Établir une ordonnance de Remdesivir.
- Remplir la fiche de demande d'accès au traitement et la transmettre au pharmacien de l'établissement qui l'envoie à la Cellule ATU Remdesivir.
- S'assurer de l'accord du patient pour le traitement de ses données personnelles dans le cadre de la production de Remdesivir.

J0 – administration du traitement :

Lors de cette visite, le médecin va devoir :

- S'assurer de l'absence de contre-indications ou de mises en garde particulières qui auraient pu apparaître depuis la première évaluation.
- Mettre en place un suivi rapproché du patient (surveillance des réactions d'hypersensibilité pendant et au décours de la perfusion, surveillance étroite des transaminases et de la fonction rénale)

Visite de suivi jusqu'à la fin du traitement :

Tout au long du traitement, le médecin :

- Identifie tout effet indésirable ou situation particulière et remplit le formulaire de déclaration d'effet indésirable si applicable.
- Surveille de manière quotidienne l'état clinique du patient et surveille étroitement le taux d'ALAT et la fonction rénale

Le jour prévu de la fin du traitement ou en cas d'arrêt prématuré de celui-ci, le médecin :

- Remplit la fiche de suivi de fin de traitement et d'évaluation de la réponse (Annexe D2).

- Si l'arrêt du traitement fait suite à la survenue d'un effet indésirable ou situation particulière, il remplit le formulaire de déclaration d'effet indésirable

Chaque fiche doit être envoyée par le pharmacien de l'établissement à la Cellule ATU Remdesivir

Visite de suivi à J28 :

Au cours de la visite post-traitement, le médecin va :

- Identifier tout effet indésirable ou situation particulière et remplir le formulaire de déclaration d'effet indésirable si applicable.
- Remplir la fiche de suivi post-traitement à J28 et d'évaluation de la réponse.

Ainsi, nous verrons dans la partie suivante comment les incertitudes liées à l'efficacité et la tolérance du Remdesivir ont joué un rôle dans le retrait de la demande de remboursement en France par le laboratoire Gilead.

IV. Retrait de la demande de remboursement

Comme expliqué précédemment (**B.2.1**), lors de l'octroi d'une ATU de cohorte, une demande d'AMM doit être déposée ou, l'entreprise concernée doit s'engager à la déposer dans un délai déterminé.

En plus de cela, si l'entreprise souhaite que son médicament soit pris en charge par la Sécurité Sociale, elle doit déposer une demande auprès de la Haute Autorité de Santé (HAS) qui rédigera un avis scientifique dans lequel elle évaluera le Service Médical Rendu (SMR) et l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) afin de servir de base pour la fixation du prix et du remboursement.

Ainsi, nous verrons dans cette partie les mécanismes de fixation du prix et du remboursement du médicament en France (**A**) avant de s'intéresser à leur application dans le cas du Remdesivir (**B**).

A. Fixation du prix et remboursement en France

Nous développerons dans cette partie **(A)** les modalités de prise en charge des médicaments soumis aux régimes de l'ATU et du post-ATU **(A.1)** avant de se pencher sur les mécanismes d'évaluation du SMR et de l'ASMR dans la fixation du prix et du remboursement des médicaments. **(A.2)**

A.1 ATU et post-ATU : le financement

Nous expliquerons ici les mécanismes de prise en charge de l'ATU **(A.1.1)** et du dispositif post-ATU **(A.1.2)**

A.1.1 Financement des médicaments sous ATU

La sécurité sociale prend en charge 100% des frais liés à l'achat par un établissement de santé d'un médicament sous ATU. Ce dernier est fourni à l'établissement par le laboratoire titulaire des droits d'exploitation à titre gracieux ou moyennant une indemnité dont le montant sera fixé librement par le laboratoire. Depuis le 1^{er} Janvier 2017, le financement des ATU s'effectue en sus du GHS, au fil de l'eau. La Sécurité Sociale va ainsi rembourser le prix d'achat toute taxe comprise payé par l'établissement et déclaré par l'industriel.

Comme indiqué précédemment, le laboratoire fixe librement le montant de l'indemnité lié à l'ATU. Pour autant, selon article L.162-16-5-1 du Code de la Sécurité Sociale (17), le laboratoire doit déclarer :

- Dans le mois qui suit l'octroi de l'ATU par l'ANSM, le montant maximal de l'indemnité qu'il réclame aux établissements de santé, même si ce montant est nul. Ces montants sont publiés sur le site du CEPS.
- Le 15 février de chaque année, le chiffre d'affaire du laboratoire correspondant aux médicaments sous ATU ainsi que le nombre d'unités fournies au titre de l'année civile précédente.

De plus, le laboratoire peut être soumis à des reversements obligatoires dans les cas suivants :

- Si, au 31 mars de chaque année, le montant moyen pris en charge par patient au titre d'une ATU est supérieur à 10 000 € et si le chiffre d'affaire hors taxe de l'année civile N-1 pour le produit est supérieur à 30 millions € alors le laboratoire sera soumis à une obligation de reversement rétroactif d'une remise à l'Assurance Maladie qui sera la différence entre le Chiffre d'Affaire (CA) facturé aux établissements de santé et le montant de 10 000 € multiplié par le nombre de patients traités.(18)
- Si le prix fixé ultérieurement par le Comité Économique des Produits de Santé (CEPS) au titre de l'AMM est inférieur au montant de l'indemnité demandé par l'industriel alors le laboratoire devra reverser à l'Assurance Maladie, une remise équivalente à la différence entre le CA facturé aux établissements de santé au titre de
-

la période ATU et post-ATU et le prix net de référence calculé par le CEPS sur la base de l'application des prévisions de vente sur trois ans et de l'ensemble des conditions de prix négociées avec le laboratoire.(17)

- Pour les ATU ayant débuté avant le 1^{er} janvier 2016 : reversement d'une remise équivalente à la différence entre le CA facturé aux établissements de santé sur la base de l'indemnité et celui qui aurait résulté de la valorisation des unités vendues au prix fixé par le CEPS (article L 162-16-5-1 en vigueur à l'époque).

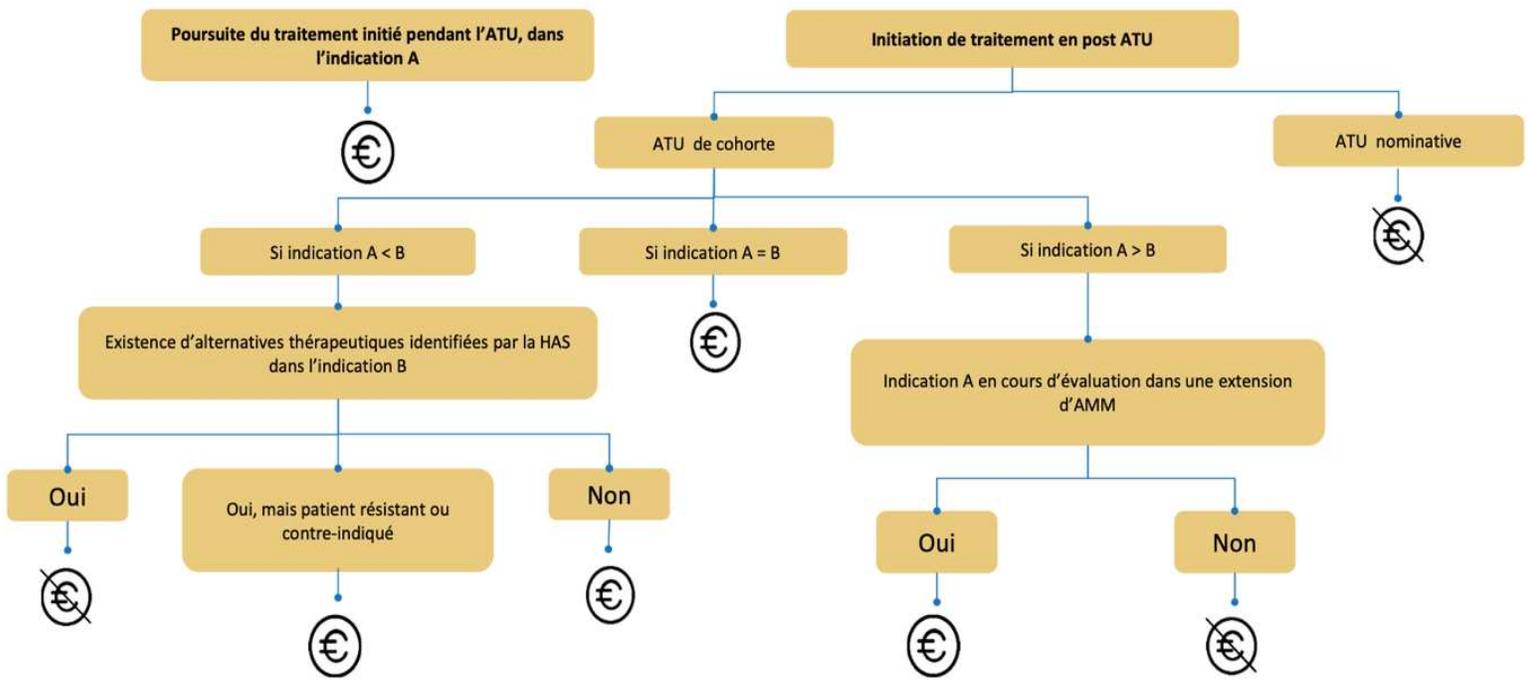
A.1.2 Financement des médicaments en post-ATU

D'après l'article L. 1162-16-5-2 du Code de la Sécurité Sociale (17), une fois que le médicament sous ATU a obtenu son AMM, si une demande d'inscription sur la liste des médicaments remboursables est effectuée dans le mois suivant l'octroi de l'AMM, le

médicament pourra faire l'objet du dispositif post-ATU dans l'attente de la fixation de son prix et donc pourra, potentiellement (**figure 18**), être remboursé à 100% par l'assurance maladie.

La prise en charge sera ainsi garantie pour les patients dont le traitement aura été initié sous le régime de l'ATU à l'exception du cas où l'indication a fait l'objet d'une évaluation défavorable dans le cadre de l'AMM. Si, pour les médicaments ayant uniquement fait l'objet d'une ATU nominative, l'initiation de nouveaux traitements ne sera pas remboursée, en revanche, si le médicament a obtenu une ATU de cohorte, de nouveaux patients pourront y être intégrés pendant cette période.

La décision de remboursement se fera selon les critères suivants:



Légendes :
 A>B : l'indication de l'ATU est plus large que l'indication de l'AMM
 A=B : l'indication de l'ATU est la même que l'indication de l'AMM
 A<B : l'indication de l'ATU est plus restreinte que l'indication de l'AMM
 € : médicament pris en charge à 100 % en post-ATU
 ✕ : médicament non pris en charge en post-ATU

Figure 18 Modalités de financement du dispositif post-ATU (19)

A.2 Médicaments remboursables : fixation du prix et du taux remboursement

Une fois l'AMM obtenue, si le laboratoire souhaite que son médicament soit remboursé, la HAS va évaluer ce médicament en fonction de différents critères afin de pouvoir fixer les modalités financières de prise en charge. Pour se faire, une évaluation scientifique et médicale des médicaments est réalisée par une commission scientifique et indépendante, la commission de transparence (CT) de la HAS.

Nous développerons ici les deux indicateurs attenants à cette évaluation scientifique et médicale que sont le SMR (A.2.1) et l'ASMR (A.2.2)

A.2.1 Service Médical Rendu (SMR) et taux de remboursement

Selon l'article R. 163-3 du Code de la Sécurité Sociale (20), le SMR est évalué par la CT en fonction de cinq critères :

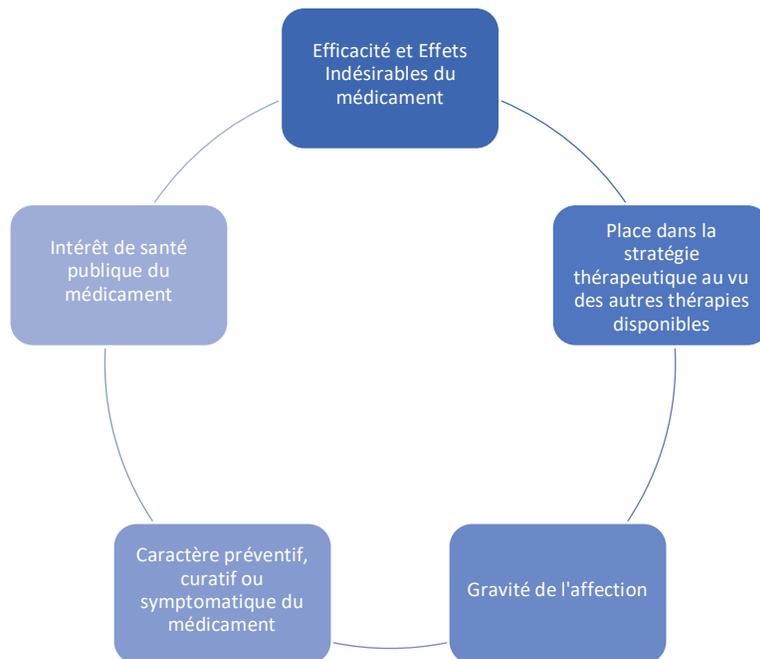


Figure 19 Critères d'appréciation du SMR

Ces critères permettent ensuite de classer le SMR en quatre catégories correspondantes à des taux de remboursement différents par la sécurité sociale :

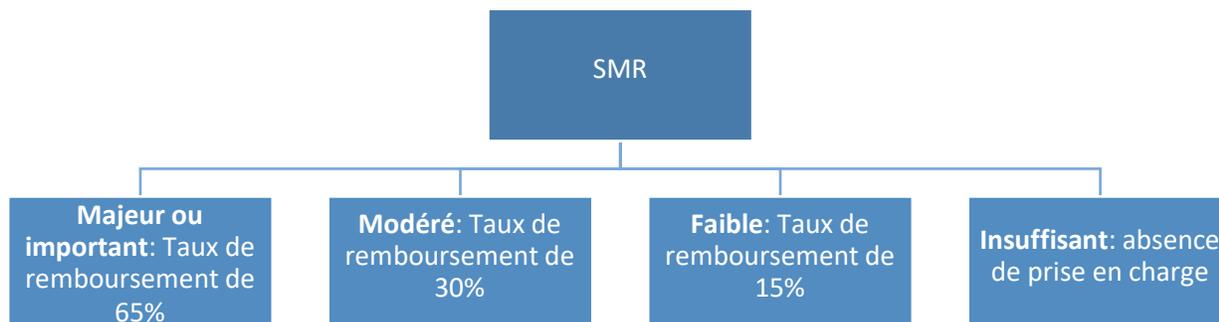


Figure 20 Taux de remboursement en fonction du SMR

Le taux de remboursement est par la suite fixé par l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM) sur la base du niveau du SMR évalué par la CT.

Le médicament pourra ainsi être inscrit sur une liste. Au-delà du cas particulier de la liste des spécialités rétrocédables, on en distingue trois principales qui ont chacune leurs particularités :

- **Liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux** : permet le remboursement de la spécialité lorsque délivrée sur prescription médicale en officine
- **Liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités publiques** : permet le remboursement de la spécialité lorsque délivrée à l'hôpital lors d'une hospitalisation. Pour être inscrit sur cette liste, le médicament devra avoir un SMR autre que « insuffisant » et la fixation de son prix ne fera pas l'objet de négociations entre le laboratoire et le CEPS. Le prix du médicament sera donc libre et si l'hôpital souhaite s'en procurer, il devra alors effectuer un appel d'offre.
- **Liste des médicaments pris en charge en dehors du tarif des prestations d'hospitalisation, ou « liste en sus »** : comporte les mêmes conditions de délivrance que la liste précédente mais diffère sur le mode de tarification. En effet, un dispositif dérogatoire a été mis en place afin de permettre la garantie d'un accès équitable au progrès thérapeutique sur l'ensemble du territoire français et un

financement à 100% par l'assurance maladie pour les médicaments innovants et coûteux. Cette liste permet aux établissements de santé de facturer à l'assurance maladie des spécialités pharmaceutiques en sus des tarifs des séjours hospitaliers ou Groupe Homogène de Séjour (GHS) et d'obtenir un remboursement à 100%.

A.2.2 Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) et fixation du prix

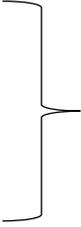
Selon l'article R. 163-18 du Code de la Sécurité Sociale (21), la fixation du prix des médicaments va tenir compte de l'avis de la CT concernant l'ASMR. Cette ASMR correspond à une évaluation du progrès thérapeutique apporté par le médicament en comparaison avec les alternatives existantes et son évaluation se base sur les critères suivants (22):

- **La qualité de la démonstration** du progrès apporté par le médicament notamment en termes de comparaison et de choix du comparateur, la qualité méthodologique de l'étude, la pertinence et la significativité du critère de jugement, l'adéquation de la population étudiée avec l'indication souhaitée.
- **La quantité d'effet** en termes d'efficacité clinique, qualité de vie et tolérance
- **La pertinence clinique** de cet effet par rapport aux comparateurs cliniquement pertinents
- **Le besoin médical**, c'est-à-dire s'il y a un manque de thérapies pour traiter la maladie concernée

Ces critères permettent ensuite de classifier l'ASMR en cinq catégories :

Progrès thérapeutique

- Majeur – ASMR I
- Important – ASMR II
- Modéré – ASMR III
- Mineur- ASMR IV



ASMR I à IV : possibilité d'un prix supérieur à celui des comparateurs

Absence de progrès thérapeutique

- ASMR V

ASMR V : ne peut être inscrit au remboursement que s'il apporte une économie dans les coûts de traitement
--

Cette évaluation de l'ASMR va par la suite servir de base à la fixation du prix du médicament. Ce prix sera fixé par convention entre le laboratoire et le CEPS. Ce dernier va mener la négociation en cherchant à obtenir le prix et les conditions économiques les plus avantageux pour l'Assurance Maladie tout en prenant en compte les besoins de santé publique, les contraintes liées à l'Objectif National des Dépenses d'Assurance Maladie (ONDAM) et le marché global.

Les médicaments d'ASMR I, II, III et certains ayant obtenus un ASMR IV (antibiotiques à base de nouvelle substance active ou les ASMR IV par rapport à un produit ayant récemment bénéficié d'une ASMR de niveau I à III) vont bénéficier de la garantie de prix européen inscrite au sein de l'accord-cadre signé entre les Entreprises du Médicament (LEEM) et le CEPS (23). Cette garantie implique que le prix du médicament ne sera pas inférieur aux prix pratiqués au sein des quatre principaux marchés européens (Royaume-Uni, Allemagne, Italie, Espagne) pendant cinq ans. Pour les médicaments présentant une ASMR IV, la négociation se basera sur un principe d'équivalence de coût de traitement par rapport au comparateur le moins cher.

Le CEPS devra aussi prendre en compte une autre variable d'ajustement pour les médicaments d'ASMR I, II et III : l'évaluation médico-économique réalisée par la Commission d'Évaluation Économique et de Santé Publique (CEEPS).

Cette commission de la HAS fut créée avec la loi de financement de la sécurité sociale (LFSS) de 2008. Elle avait alors pour mission de :

- Émettre des avis d'efficience c'est à dire des recommandations et des avis médico-économiques sur les stratégies de soins, de prescription et de prises en charge thérapeutique
- Comparer leur efficience et les hiérarchiser dans un objectif de santé publique et d'optimisation des dépenses de l'Assurance Maladie.

Puis, elle vit son champ d'action s'élargir avec la LFSS de 2012. La CEEPS devenait alors chargée d'expertiser les évaluations médico-économiques des laboratoires et de transmettre les conclusions au CEPS dans un avis d'efficience permettant à ce dernier de négocier au prix le plus juste le prix fabricant hors taxe (PFHT) auprès des laboratoires.

Ces évaluations médico-économiques sont demandées aux laboratoires dans les cas où, lors de la procédure d'inscription ou de renouvellement d'inscription sur la liste des produits de santé remboursés par l'Assurance Maladie :

- Demande d'ASMR de niveau I, II ou III par le laboratoire
- Impact significatif du produit sur les dépenses de l'assurance maladie :
 - Lorsque l'industriel revendique pour son produit un impact sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles ou les conditions de prise en charge des malades
 - Chiffre d'affaires annuel prévisionnel ou constaté lors de la deuxième année de commercialisation \geq 20 millions € TTC

Afin de réaliser ces études, le laboratoire devra prendre en compte :

- L'efficacité, la qualité, la sécurité, l'organisation et le coût de la stratégie
- L'intérêt pour la santé publique, l'impact sur la qualité de vie des patients, l'amélioration de l'équité d'accès aux soins et le respect des principes éthiques

Après évaluation par la CEESP, les avis définitifs seront donc transmis au CEPS par courrier électronique et publiés sur le site de la HAS après masquage des données relevant du secret industriel et commercial.

La fixation du prix dépendra ensuite de la liste sur laquelle le médicament est inscrit :

- Pour les médicaments inscrits sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux, le PFHT sera négocié entre le CEPS et le laboratoire
- Pour les spécialités agréées à l'usage des collectivités publiques, le prix sera librement fixé entre l'établissement de santé et le laboratoire. Ces spécialités vont être inclus dans le tarif des prestations d'hospitalisation propre au GHS.

- Concernant les médicaments innovants et coûteux appartenant à la liste en sus, leur prise en charge sera assurée sur la base du tarif de responsabilité qui sera négocié entre le laboratoire et le CEPS ou à défaut, en cas d'échec des négociations, par décision du comité.
- Pour les médicaments rétrocédés aux patients au sein des pharmacies hospitalières, la prise en charge est assurée sur la base d'un prix de cession déclaré par l'entreprise au CEPS qui, si en cas d'opposition, fixe un prix de cession.

Ainsi, ces procédures de décision de remboursement et de prix aboutiront à une décision du ministre de la santé publiée au journal officiel.

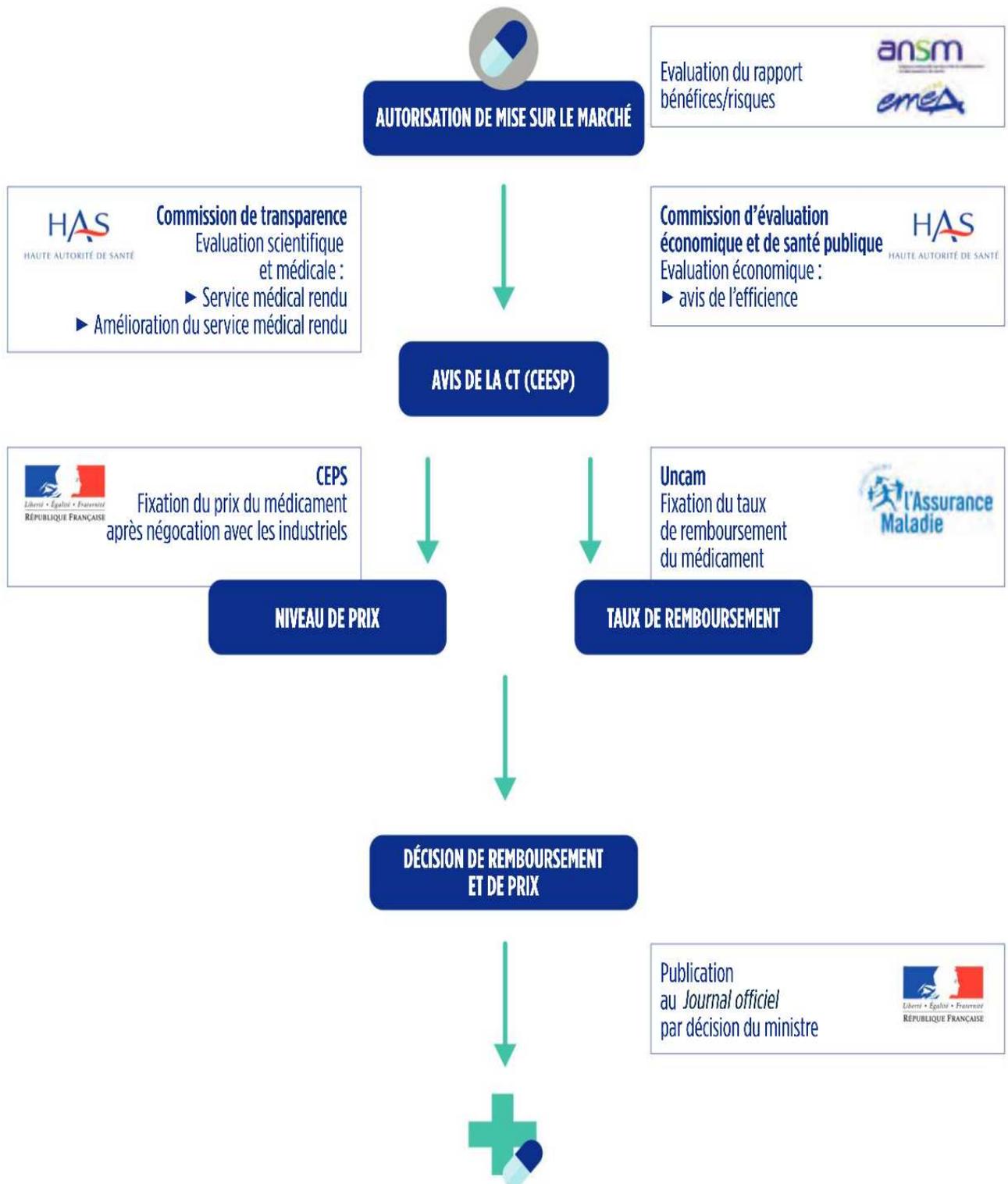


Figure 21 de l'AMM à la décision de remboursement et de prix (22)

B. Remdesivir et Commission de Transparence

Dès l'obtention de l'AMM conditionnelle par l'agence européenne du médicament le 3 juillet 2020, le laboratoire s'est tourné vers la HAS et sa Commission de Transparence afin de faire évaluer son médicament dans le but d'accéder au remboursement. La HAS s'étant organisée pour évaluer en urgence tout médicament ayant une AMM pour la COVID-19 et demandant l'accès au remboursement, l'évaluation par la CT sur la base des données préliminaires fournies par le laboratoire pu être effectuée lors des séances des 8 et 22 juillet 2020. Suite à cela, la CT pu faire parvenir au laboratoire son projet d'avis pour lequel le laboratoire avait la possibilité de demander une phase contradictoire. Gilead décida alors dans un premier temps de faire valoir ce droit en demandant une audition à la CT avant de se rétracter fin août et de retirer sa demande d'accès au remboursement. Ce retrait fut notamment motivé par le fait que le laboratoire espérait obtenir le remboursement de la spécialité dans l'indication validée (AMM conditionnelle) par l'EMA à savoir les formes sévères de COVID-19 chez les patients oxygéno-requérants or, après évaluation de la CT et un SMR jugé faible au vu des données disponibles, l'indication fut réduite à une population plus restreinte lorsque comparée à celle de l'AMM soit uniquement chez les patients âgés de 12 ans ou plus et pesant au moins 40 kg, hospitalisés pour la COVID-19 avec une pneumonie nécessitant une oxygénothérapie à faible débit.

Nous verrons dans cette partie les résultats de l'évaluation de la CT au travers de son avis sur l'ASMR (**B.1**) et le SMR (**B.2**) du Remdesivir puis nous nous intéresserons à la décision du laboratoire Gilead suite à la réception de ladite évaluation (**B.3**).

B.1 Évaluation de l'ASMR du Remdesivir

Cette évaluation a donc porté sur la population restreinte précédemment citée et s'est basée sur les données cliniques actuellement disponibles au sein de 3 études comparatives réalisées chez des patients hospitalisés et permettant d'apprécier l'efficacité de la molécule.

Intéressons-nous donc aux résultats des études NCT04257656 (**B.1.1**), ACTT (**B.1.2**) et *SIMPLE* (**B.1.3**).

B.1.1 étude NCT04257656

Cette étude (25) randomisée de 237 patients (158 patients dans le groupe Remdesivir, 79 patients dans le groupe placebo) menée dans 10 centres chinois au printemps 2020 fut réalisée versus placebo et en double aveugle.

Les participants furent randomisés selon un ratio 2 : 1 afin de recevoir :

- Le Remdesivir (200 mg à J1 puis 100 mg par jour de J2 à J10)
- Le placebo en suivant le même schéma posologique

La randomisation fut stratifiée en fonction des besoins en oxygénothérapie :

- Pas d'assistance respiratoire ou besoin en oxygène à faible débit
- Besoin en oxygène à haut débit, ventilation non invasive, ventilation invasive ou oxygénation par membrane extracorporelle

L'indicateur principal fut déterminé comme étant le délai d'amélioration clinique à J28 défini comme étant une réduction de 2 points du stade clinique des patients de l'étude sur une échelle ordinale à six points :



Figure 22 Catégories permettant d'évaluer le statut clinique des patients inclus au sein de l'étude NCT04257656

Les principaux indicateurs secondaires furent fixés comme étant :

- La mortalité toutes causes confondues à J28
- La proportion de patients avec de l'ARN viral détecté ainsi que la charge en ARN viral

Résultats de l'étude :

Concernant l'indicateur principal, l'étude n'a pas permis de démontrer la supériorité du Remdesivir par rapport au placebo. En effet, le délai jusqu'à l'amélioration clinique en termes de médiane fut de :

- 21 jours dans le groupe Remdesivir
- 23 jours dans le groupe placebo

Concernant les principaux indicateurs secondaires en termes de mortalité à 28 jours, la supériorité du Remdesivir sur le placebo n'a pas été démontré :

- 14% dans le groupe Remdesivir
- 13% dans le groupe placebo

En termes de charge virale mesurée par RT-PCR au niveau des sécrétions nasopharyngées ou oropharyngées, les résultats suivants ont été constatés :

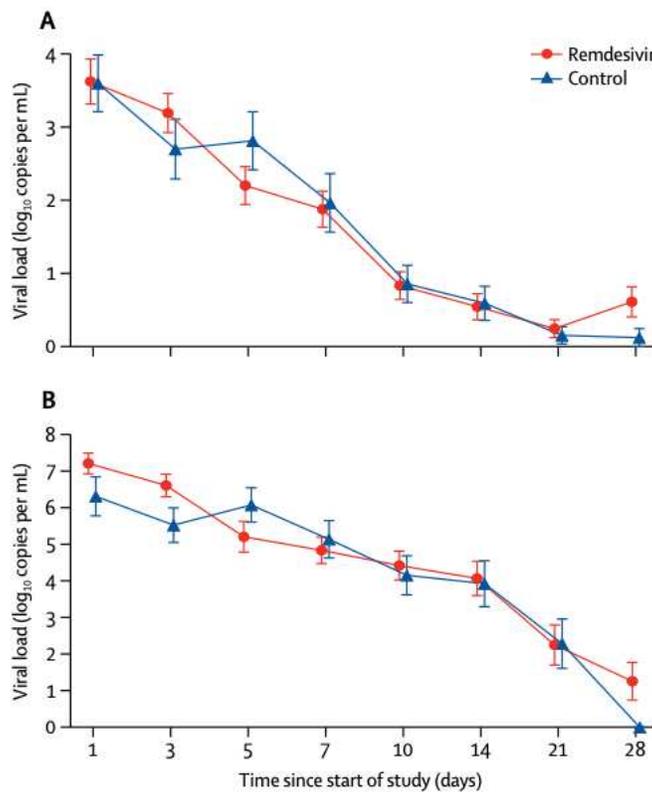


Figure 23 Charge virale mesurée par RT-PCR sur les échantillons des voies respiratoires supérieures (A) et inférieures (B)

La charge virale à l'inclusion dans l'essai était de 4,7 log pour les deux groupes. On voit sur les graphiques que la charge virale diminue de manière similaire dans les deux groupes. On ne peut ainsi pas mettre en évidence de différence entre les deux groupes concernant la décroissance de la charge virale.

B.1.2 Étude ACTT

L'une des études utilisées fut l'étude ACTT présentée précédemment. Les résultats préliminaires de cette étude furent ainsi pris en compte dans l'évaluation de la CT.

Pour rappel, nous avons mis en avant la supériorité du Remdesivir vis-à-vis du placebo en termes de délai de rétablissement clinique (10 jours *versus* 15 pour le placebo) ce qui avait valu au médicament l'octroi de l'AMM conditionnelle par l'EMA.

Ici, en s'intéressant aux analyses en sous-groupe et selon les facteurs de stratification, une différence statistiquement significative sur le délai de rétablissement clinique n'a été observé que chez les patients de catégorie 5 à l'inclusion (**figure 14**). Dans le cas des patients de catégorie 4, 6 et 7, les différences observées n'ont pas été statistiquement significatives du fait de rapport de rétablissement cliniques de respectivement 1,38 (IC95% [0,94 ; 2,03]), 1,20 (IC95% [0,79 ; 1,81]) et 0,95 (IC95% [0,64 ; 1,42]) contre 1,47 (IC95% [1,17 ; 1,84]) pour les patients de catégorie 5

Population	Résultats globaux ^a		Hospitalisés sans besoin en O ₂ à l'inclusion (score 4)		Hospitalisés avec besoin en O ₂ à l'inclusion (score 5)		Ventilation non-invasive ou HFO (score 6)		Ventilation invasive ou ECMO (score 7)	
	RDV (N = 538)	Pbo (N = 521)	RDV (N = 67)	Pbo (N = 60)	RDV (N = 222)	Pbo (N = 199)	RDV (N = 98)	Pbo (N = 99)	RDV (N = 125)	Pbo (N = 147)
Rétablissement clinique à J28										
Patient, n	334	273	61	47	177	128	47	43	45	51
Jours, médiane (IC _{95%})	11 (9-12)	15 (13-19)	5 (4-6)	6 (4-8)	7 (6-8)	9 (7-11)	16 (NE-10)	22 (NE-12)	NE-NE	28 (NE-22)
RR de rétablissement (IC _{95%}) ^b	1,32 (1,12-1,55) P<0,001		1,38 (0,94-2,03)		1,47 (1,17-1,84)		1,20 (0,79-1,81)		0,95 (0,64-1,42)	

Figure 24 Rétablissement clinique à 28 jours chez les patients de l'étude ACTT

B.1.3 Étude SIMPLE

Cette étude (26) multicentrique et randomisée de 397 patients fut réalisée afin d'évaluer l'amélioration clinique à J14 ainsi que la tolérance liée à deux schémas de prise du Remdesivir (5 jours de traitement contre 10j).

Les participants à l'étude furent randomisés selon un ratio d'allocation 1 : 1 afin de recevoir :

- Pendant 5j : 200 mg à J1 puis 100 mg/j pendant 4j
- Pendant 10j : 200 mg à J1 puis 100mg/j pendant 9j

L'indicateur principal fut déterminé comme étant l'état clinique à J14 selon une échelle ordinale à sept points :

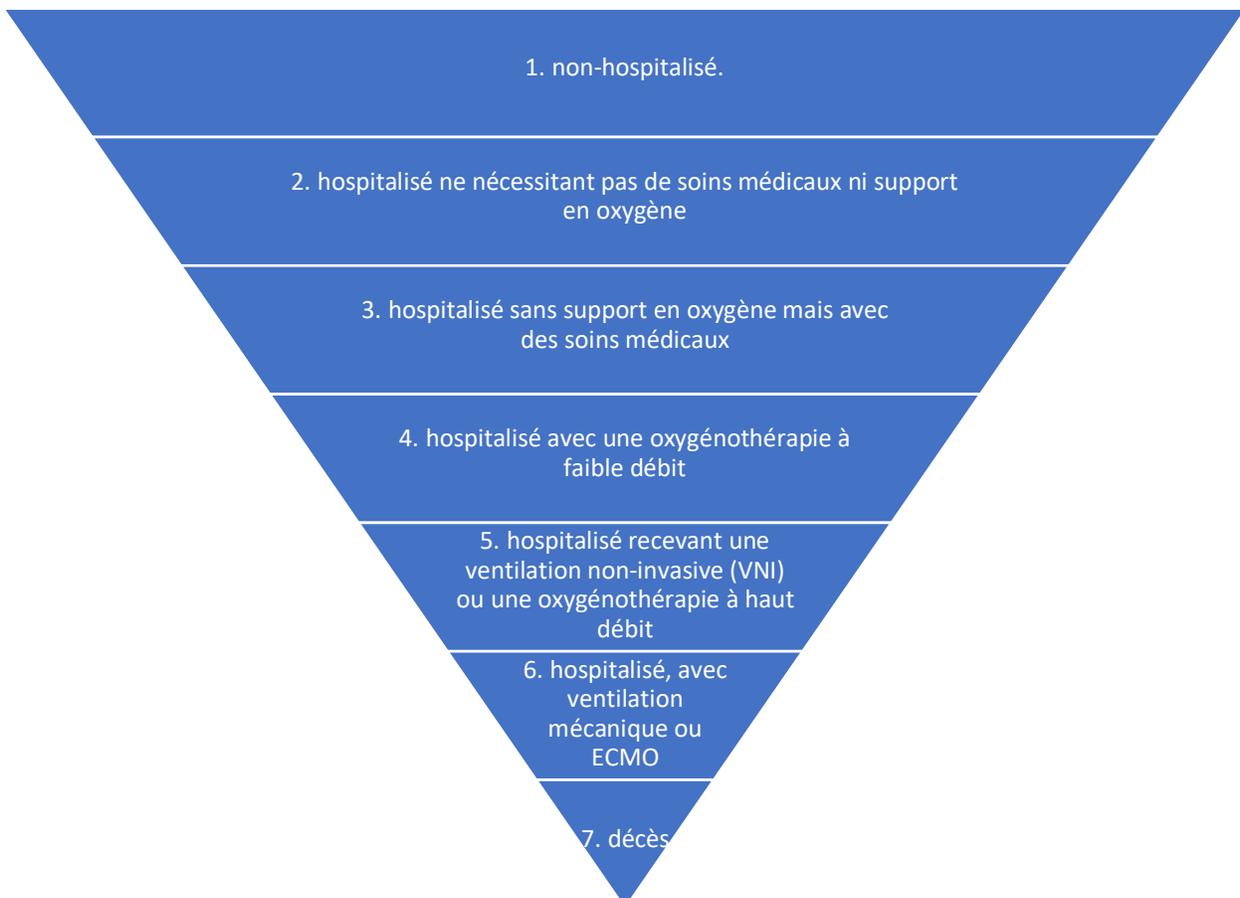


Figure 25 Catégories permettant d'évaluer le statut clinique des patients inclus au sein de l'étude SIMPLE

L'amélioration à J14 était définie comme une progression sur l'échelle ordinale d'au moins deux points.

Les indicateurs secondaires furent eux choisis comme étant :

- Le délai de rétablissement clinique défini par une évolution du stade clinique à l'initiation du traitement d'un niveau 6 à 3 vers un niveau 1 ou 2
- Le délai de rétablissement clinique défini par une évolution du stade clinique à l'initiation du traitement d'un niveau 6 à 4 vers un niveau 1 à 3 ou d'un niveau 3 vers un niveau 1 ou 2
- La mortalité toutes causes à 28j
- La tolérance au médicament

Résultats de l'étude :

	RDV 5 jours (n=200)	RDV 10 jours (n=197)	Différence ajustée P et HR [IC95]
Echelle ordinale à J14, n (%)			P=0.14
1 – Décès	16 (8)	21 (11)	
2 – Ventilation mécanique ou ECMO	16 (8)	33 (17)	
3 – Ventilation non invasive ou O ₂ à haut débit	9 (4)	10 (5)	
4 – O ₂ à faible débit	19 (10)	14 (7)	
5- Soins médicaux continus uniquement	11 (6)	13 (7)	
6 – hospitalisés sans O ₂ ni soins médicaux	9 (4)	3 (2)	
7 – Non-hospitalisé	120 (60)	103 (52)	
Délai avant amélioration clinique (jours)*	10	11	0,79 (0,61 à 1,01)
Amélioration clinique (amélioration d'au moins 2 points), n (%)			
J5	33 (16)	29 (15)	0,2 [-7,0 ; 7,5]
J7	71 (36)	54 (27)	-5,0 [-14,0 ; 4,0]
J11	116 (58)	97 (49)	-4,8 [-14,1 ; 4,6]
J14	129 (64)	107 (54)	-6,5 [-15,7 ; 2,8]

Figure 26 Amélioration clinique à J14 au sein de l'étude SIMPLE

Au jour 14, une amélioration clinique de 2 points ou plus sur l'échelle ordinale est survenue chez 64% des patients dans le groupe Remdesivir 5 jours contre 54% dans le groupe Remdesivir 10 jours.

Il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative entre les deux groupes ($p= 0,14$ ce qui signifie qu'il existe une présomption contre l'hypothèse de base de la supériorité d'une durée de traitement de 10 jours contre 5 jours).

Ainsi, l'hypothèse de supériorité d'une durée de traitement de 10 jours contre 5 jours n'est pas démontrée dans cette étude.

Ainsi, du fait :

- De la non-exhaustivité des données cliniques
- De résultats préliminaires suggérant une quantité d'effet au mieux faible du médicament *versus* placebo
- De l'absence d'impact démontré sur la mortalité
- De l'absence de données permettant de conclure de manière robuste sur l'efficacité selon le stade de la maladie et la durée optimale de traitement
- De l'absence de démonstration de l'action du Remdesivir sur la négativation attendue de la charge virale

La CT a considéré que le Remdesivir n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu et a donc accordé un ASMR V.

B.2 Évaluation du SMR du Remdesivir

Malgré le fait que le rapport Bénéfice/Risque du Remdesivir soit mal établi, les données préliminaires ont tout de même permis de mettre en avant un intérêt clinique :

- Faible chez les patients hospitalisés pour la COVID-19, avec pneumonie, supplémentés en Oxygène à faible débit, mais non ventilés
- Incertain dans les autres situations cliniques couvertes par l'AMM (oxygénothérapie à haut débit, ventilation invasive ou non invasive, Oxygénation par membrane extracorporelle)

Ainsi, on comprend qu'à ce stade, des données supplémentaires sont nécessaires afin de statuer sur l'efficacité et la sécurité du médicament dans l'indication de l'AMM.

Cependant, selon la HAS, le médicament pourrait constituer une option thérapeutique dans la prise en charge des « *patients âgés de 12 ans ou plus et pesant au moins 40 kg, hospitalisés pour la COVID-19 avec une pneumonie nécessitant une oxygénothérapie à faible débit* » lorsque associé aux soins standards comprenant :

- Oxygénothérapie
- Ventilation mécanique
- Oxygénation par membrane extracorporelle
- Stratégies de ventilation protectrices du poumon
- Usage de drogues inotropes
- Antibiotique afin de prévenir ou traiter les infections secondaires
- Hémodialyse
- Corticoïdes

Ainsi, au vu de l'ensemble de ces éléments, la CT a considéré que à ce stade et en l'absence de données exhaustives, le SMR du Remdesivir était :

- Faible dans la prise en charge des patients âgés de 12 ans ou plus et pesant au moins 40 kg, hospitalisés pour la COVID-19 avec une pneumonie nécessitant une oxygénothérapie à faible débit
- Insuffisant dans la prise en charge par la solidarité nationale chez les patients âgés de 12 ans ou plus et pesant au moins 40 kg, hospitalisés pour la COVID-19 avec une pneumonie nécessitant une oxygénothérapie à haut débit, ou une oxygénothérapie lors de la ventilation assistée non invasive ou invasive ou une oxygénothérapie par membrane extracorporelle

De ce fait, la Commission a :

- Donné un avis favorable à l'inscription du Remdesivir sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans la prise en charge des patients âgés de 12 ans ou plus et pesant au moins 40 kg, hospitalisés pour la COVID-19 avec une

pneumonie nécessitant une oxygénothérapie à faible débit et aux posologies de l'AMM

- Donné un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans la prise en charge des patients âgés de 12 ans ou plus et pesant au moins 40 kg, hospitalisés pour la COVID-19 avec une pneumonie nécessitant une oxygénothérapie à haut débit, ou une l'oxygénothérapie lors de la ventilation assistée non invasive ou invasive ou dans le cadre d'une oxygénothérapie par membrane extracorporelle

B.3 Circonstances du retrait de la demande de remboursement

Du fait du caractère préliminaire des données et des incertitudes liées à l'efficacité du médicament notamment *versus* placebo, le maintien des conclusions de cet avis de la CT fut lié à la soumission de données complémentaires, dont celles concernant la mortalité à J28 dans l'étude ACTT.

Le laboratoire, après avoir pris connaissance des conclusions de la CT et sans attendre une publication officielle de ces dernières, décida, le 31 août 2020, de retirer la demande d'inscription au remboursement en France et de ne pas solliciter une audition contradictoire auprès de la CT.

Ce choix du laboratoire de retirer sa demande de remboursement avant la publication de données complémentaires fut en adéquation avec les résultats finaux de l'étude ACTT publiés en octobre 2020 qui confirmèrent un effet statistiquement significatif sur le délai de rétablissement clinique (10 jours *versus* 15 jours) mais sans impact démontré sur la mortalité à J28 (11,4% *versus* 15,2%).

Les doutes entourant l'efficacité du médicament s'amplifièrent avec la position prise par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) qui, dans sa recommandation conditionnelle du 20 novembre 2020 donnait un avis défavorable quant à l'administration du traitement aux patients hospitalisés quelle que soit la gravité des symptômes. Cette recommandation

se basait sur les résultats de quatre essais cliniques internationaux dont l'essai *Solidarity* de l'OMS.

Les résultats de ces essais ne permirent la démonstration d'un effet significatif du médicament sur la mortalité ou encore sur le recours à la ventilation mécanique. Cependant, dans le même temps, l'organisation souligna qu'à ce stade, on ne pouvait pas affirmer que le médicament ne présente aucun avantage.

Dans ces conditions, elle se positionna comme favorite à la poursuite des essais évaluant le Remdesivir notamment afin d'apporter une plus grande certitude de preuves pour des groupes spécifiques de patients.

B.4. Conséquences du retrait de la demande de remboursement pour le Remdesivir

En accord avec l'ANSM, l'ATU de cohorte prit fin le 23 octobre 2020. Le laboratoire ayant retiré la demande d'inscription du médicament sur la liste des médicaments agréés aux collectivités, ce dernier ne pouvait alors pas disposer du mécanisme de post-ATU permettant sa prise en charge.

Cependant, afin de garantir l'accès au traitement dans le contexte épidémique, des doses furent mis à disposition des prescripteurs hospitaliers dans le cadre de *l'Emergency Support Instrument* (ESI) permettant ainsi de répondre à des besoins thérapeutiques non couverts par ailleurs.

L'ESI vit la commission européenne acheter de manière centralisée des doses Remdesivir afin de les mettre à disposition des états membres en fonction de leurs besoins. En France, les doses furent confiées à Santé Publique France qui les distribua ensuite gratuitement aux établissements de santé en fonction de (27):

- La quantité actuelle en stock de Santé Publique France
- Le packaging du médicament présenté en carton de 48 doses (livraison minimale de un carton)
- Le nombre de patients traités dans le cadre de l'ATU de cohorte par les établissements de santé du territoire pendant la période où le dispositif était en vigueur. Pour les CHU n'ayant sollicité aucune demande d'accès au remdesivir au titre de l'ATUc, une

livraison prévisionnelle d'un lot de 48 flacons est proposée pour répondre à leurs besoins ou ceux des CH de leur territoire.

Le médicament est ainsi disponible mais selon une indication plus restreinte que celle de l'ATU obtenue en juillet 2020 puisqu'elle reprend l'évaluation de la commission de transparence qui préconisait un accès au médicament réservé aux patients hospitalisés pour la COVID-19 avec une pneumonie nécessitant une oxygénothérapie à faible débit.

V. Conclusion

Cette pandémie a permis de mettre en avant la rapidité avec laquelle les autorités peuvent permettre grâce à une évaluation rapide, la mise à disposition de traitements aux patients lorsque confrontés à une impasse thérapeutique.

C'est dans ce cadre-là que le Remdesivir du laboratoire Gilead a suscité l'espoir auprès de la communauté scientifique du fait de ses résultats préliminaires encourageant dans la prise en charge de patients atteints par la COVID-19.

Ces bons résultats ont valu au médicament l'octroi d'une AMM conditionnelle et l'accès à un mécanisme d'*Early Access* sur le territoire français grâce à la mise en place d'une ATU de cohorte.

Or, on peut se demander si cette AMM conditionnelle n'a pas été octroyée de manière prématurée au laboratoire du fait qu'elle ait été obtenue malgré l'absence de preuves solides et de nombreux manques en termes de données fournies par le laboratoire :

- Absence de rapport détaillé des essais cliniques
- Résultats fragiles
- Inconnues concernant les interactions potentielles. En effet, aucune étude clinique concernant les interactions médicamenteuses n'a été réalisée avec le Remdesivir de ce fait, le risque global d'interaction n'est pas connu

Si la situation liée à la pandémie permettait de justifier une analyse accélérée des données, il n'en reste pas moins que les données préliminaires auraient dû être en faveur d'une efficacité notable du médicament dans le cadre de l'octroi d'une AMM conditionnelle.

Dès lors, on peut se demander si ces données fournies qui mettaient en avant une réduction du délai de récupération clinique n'auraient pas dû seulement inciter à la

poursuite de l'évaluation du traitement avec notamment des études randomisées comparatives basées sur des critères majeurs tel que la mortalité ou le passage en réanimation.

Aujourd'hui, la piste du Remdesivir n'est pas totalement abandonnée puisque l'OMS encourage la poursuite du recrutement de patients dans des essais évaluant l'efficacité du traitement.

De plus, Outre-Atlantique, le traitement s'est vu accordé une AMM par la FDA le 22 octobre 2020. Dès lors, on peut imaginer qu'en cas de résultats encourageant sur les données d'utilisation en vie réelle, l'OMS sera potentiellement emmenée à revoir sa position.

Références bibliographiques

1. Bourdon B. Le cycle viral de SARS-CoV-2 | Arbre des Connaissances [Internet]. [cité 6 nov 2020]. Disponible sur: <http://arbre-des-connaissances-apsr.org/2020/05/29/le-cycle-viral-de-sars-cov-2/>
2. SPF. Surveillance de la mortalité au cours de l'épidémie de COVID-19 du 2 mars au 31 mai 2020 en France [Internet]. [cité 6 nov 2020]. Disponible sur: </import/surveillance-de-la-mortalite-au-cours-de-l-epidemie-de-covid-19-du-2-mars-au-31-mai-2020-en-france>
3. Informations générales sur la maladie à coronavirus (COVID-19) [Internet]. [cité 6 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.quebec.ca/sante/problemes-de-sante/a-z/informations-generales-sur-le-coronavirus/>
4. [fiche_pedago_tests_serologiques.pdf](#) [Internet]. [cité 6 nov 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-05/fiche_pedago_tests_serologiques.pdf
5. HCSP. Coronavirus SARS-CoV-2 recommandations thérapeutiques [Internet]. Rapport de l'HCSP. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2020 juin [cité 6 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=866>
6. EUR-Lex - 32001L0083 - FR [Internet]. Journal officiel n° L 311 du 28/11/2001 p. 0067 - 0128; OPOCE; [cité 6 nov 2020]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:32001L0083&qid=1604684818591&from=FR>
7. New publication on Early Access Programmes for new drugs in Europe [Internet]. Kinesys Consulting. 2020 [cité 7 nov 2020]. Disponible sur: <http://www.kinesysconsulting.com/kinesys-and-our-collaborators-dr-philippe-motte-dr-xavier-luria-and-manon-dutouya-are-delighted-to-publish-in-topra-regulatory-rapporteur-an-insightful-article-on-the-current-status-and-potential-im/>
8. Chapitre Ier : Dispositions générales. (Articles L5121-1 à L5121-21) - Légifrance [Internet]. [cité 6 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGIARTI000041721215/2020-11-06/?isSuggest=true>
9. 201015-notedenile-plfss2021-conseilministres.pdf [Internet]. [cité 8 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.nile-consulting.eu/notesdenile/201015-notedenile-plfss2021-conseilministres.pdf>
10. Sous-section 1 : Demandes d'autorisation temporaire d'utilisation (Articles R5121-68 à R5121-69) - Légifrance [Internet]. [cité 6 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGIARTI000026968481/2020-11-06/?isSuggest=true>
11. Sous-section 2 : Instruction, autorisation, refus (Articles R5121-70 à R5121-72) - Légifrance [Internet]. [cité 6 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGIARTI000034480341/2017-04-24/>
12. Notice to applicants for marketing for Temporary Authorisation for Use (ATU). :87.
13. Paragraphe 5 : Entreprises ou organismes exploitant un médicament ou un produit

- mentionné à l'article R. 5121-150 (Articles R5121-162 à R5121-177) - Légifrance [Internet]. [cité 6 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGIARTI000026596825/2020-11-06/?isSuggest=true>
14. Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, Menachery VD, Gralinski LE, Case JB, et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Sci Transl Med* [Internet]. 28 juin 2017 [cité 6 nov 2020];9(396). Disponible sur: <https://stm.sciencemag.org/content/9/396/eaal3653>
15. L_2006092FR.01000601.xml [Internet]. [cité 6 nov 2020]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:32006R0507&from=FR>
16. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report. *N Engl J Med*. 5 nov 2020;383(19):1813-26.
17. Section 4 : Pharmaciens, entreprises pharmaceutiques (Articles L162-16 à L162-19-1) - Légifrance [Internet]. [cité 11 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGIARTI000041397479/2019-12-28/>
18. N° 4072 - Projet de loi de financement de la sécurité sociale pour 2017 [Internet]. [cité 11 nov 2020]. Disponible sur: <http://www.assemblee-nationale.fr/14/projets/pl4072.asp>
19. ATU et post-ATU - [Internet]. [cité 13 nov 2020]. Disponible sur: <http://www.omedit-hdf.arshdf.fr/prise-en-charge-des-produits-de-sante/atu-et-post-atu/>
20. Section 1 : Prise en charge par les organismes de sécurité sociale - Liste des médicaments remboursables - Liste des médicaments agréés. (Articles R163-1 à R163-14) - Légifrance [Internet]. [cité 14 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGIARTI000042270657/2020-08-28/>
21. Section 2 : Commission de la transparence (Articles R163-15 à R163-21-1) - Légifrance [Internet]. [cité 14 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGIARTI000042270966/2020-08-28/>
22. doctrine_10102018.pdf [Internet]. [cité 8 déc 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-10/doctrine_10102018.pdf
23. accord_cadre_version_definitive_20151231-2.pdf [Internet]. [cité 9 déc 2020]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/accord_cadre_version_definitive_20151231-2.pdf
24. 55. ACCÈS AU MARCHÉ D'UN MÉDICAMENT EN FRANCE : DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ À LA DÉCISION DE REMBOURSEMENT ET DE PRIX [Internet]. calameo.com. [cité 16 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.calameo.com/read/0020492846434c2bd2ba5>
25. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *The Lancet*. mai 2020;395(10236):1569-78.
26. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, Marks KM, Bruno R, Montejano R, et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 5 nov 2020;383(19):1827-37.
27. Légifrance - Droit national en vigueur - Circulaires et instructions - INSTRUCTION N° DGS/CORRUS/PP2/DGOS/PF2/2020/174 du 21 octobre 2020 relative à l'approvisionnement des établissements de santé en doses de la spécialité pharmaceutique VEKLURY® (remdesivir) détenues par l'Agence nationale de santé publique (SpF). [Internet]. [cité 28 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf/circ?id=45079>

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2020/2021

Nom : TCHANGA
Prénom : Laurent

Titre de la thèse :

**REMDESEVIR : DE L'OCTROI D'UNE ATU DE COHORTE AU RETRAIT DE LA
DEMANDE DE REMBOURSEMENT POUR LA COVID-19 EN FRANCE.**

**Mots-clés : Covid-19 - Pandémie - Remdesivir – Gilead -Autorisation Temporaire
d'Utilisation - Accès Précoce – ASMR – SMR – Commission de Transparence**

Résumé :

Avant toute mise sur le marché, un médicament doit suivre un parcours réglementaire afin d'obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM) permettant d'attester de son efficacité et sa sécurité.

Le parcours réglementaire étant souvent long avant l'obtention d'une AMM, des dispositifs permettant un accès précoce aux médicaments ont été mis en place. C'est ainsi que le Remdesivir, dans le cadre de la crise de la Covid-19 a pu bénéficier de ces mécanismes d'accès précoce sur la base d'études prometteuses quant à son efficacité.

Ces mécanismes ne dispensent pas pour autant le médicament de l'évaluation rigoureuse permettant de fixer son service médical rendu (SMR) et l'amélioration du service médical rendu (ASMR). La mise en pratique de l'évaluation de ces paramètres à pousser le laboratoire Gilead à retirer sa demande de prise en charge par la solidarité nationale.

Membres du jury :

Président : **Monsieur SERGHERAERT Eric**
Professeur des universités, Faculté de pharmacie, Lille

Directeur de thèse : **Madame PERROY Anne-Catherine**
Professeur des universités, Faculté de pharmacie, Lille

Membre extérieur : **Monsieur BADIBOUIDI Ferdinand**
Pharmacien praticien hospitalier, GHPSO

