

Le remdésivir dans le traitement de la COVID-19 chez le patient hospitalisé

Auteurs

Xiaoqin Wang, Shannon Kelly, Joan Peterson, Zemin Bai, Hannah Loshak,
Melissa Brouwers, George A. Wells

Messages clés

L'utilisation du remdésivir est autorisée pleinement ou sous condition dans le traitement de la COVID-19 dans de nombreux pays du monde, y compris le Canada.

Nous avons passé en revue les données probantes actuelles sur les éventuels bénéfices et effets néfastes du remdésivir dans le traitement de la COVID-19 chez des patients hospitalisés dans un contexte semblable à celui du Canada. L'étude porte sur sept essais cliniques randomisés, quatre d'entre eux étant inclus dans l'essai Solidarity de l'OMS, qui a fait l'objet d'une analyse distincte.

Les résultats groupés de trois études portent à croire que le remdésivir réduit significativement le besoin de ventilation mécanique par rapport aux soins usuels.

Les résultats indiquent également que le remdésivir réduirait significativement le besoin d'intubation, mais comme cela n'a été constaté que dans une étude, l'interprétation de ces résultats est limitée.

Les résultats laissent entendre que le remdésivir n'améliore pas significativement les résultats sur le plan des admissions en unités de soins intensifs (USI), de la durée du séjour en USI ou du temps écoulé avant le besoin de ventilation. Son effet sur la durée d'hospitalisation, le temps écoulé avant l'amélioration clinique et le besoin d'oxygène à haut débit n'est pas constant.

Les résultats groupés de six études portent à croire que le remdésivir réduit significativement le risque de décès par rapport aux soins usuels, bien que les ECR, pris individuellement, ne montrent pas de différence significative.

Citer comme suit :

Wang X, Kelly S, Peterson J, et al. Le remdésivir dans le traitement de la covid-19 chez le patient hospitalisé. ACMTS; 2023.

Parties prenantes

Une clinicienne experte en la matière a commenté ce rapport.

L'incidence d'évènements indésirables graves et d'évènements indésirables de grade 3 ou 4 semble être du même ordre entre le remdésivir et les soins usuels. Les données ne sont pas suffisantes pour tirer des conclusions sur les abandons pour cause d'évènements indésirables ou sur des évènements graves particuliers, dont les lésions rénales aiguës, les lésions hépatiques aiguës et la thrombopénie.

Les études retenues ont été réalisées avant l'émergence des variants Omicron et Delta, et avant la vaccination massive. Il se peut donc qu'elles ne reflètent pas la situation épidémiologique actuelle au Canada.

Table des matières

Messages clés	02
Sigles et abréviations	06
Introduction et justification	07
Contexte et justification	07
Objectifs	09
Questions stratégiques	09
Questions de recherche.....	09
Méthodologie	10
Méthodologie de la recherche documentaire	10
Critères d’admissibilité.....	11
Population et sous-groupes	13
Intervention et comparateurs	13
Définition des critères d’évaluation	14
Plans d’étude	15
Processus de sélection des études	16
Évaluation de la qualité	16
Extraction des données	17
Analyses et synthèse des données.....	18
Résultats de l’évaluation clinique	20
Sélection des études principales.....	20
Études retenues : caractéristiques des patients et des études	22
Analyse et synthèse des données.....	38
Analyse par sous-groupes	74
Résumé de l’évaluation critique.....	76
Essai Solidarity de l’OMS	80
Discussion	89
Résumé des données probantes.....	89
Interprétation des résultats cliniques.....	94
Conclusions et répercussions stratégiques et décisionnelles	104

Appendix 1: Literature Search Strategy	115
Appendix 2: List of Included Studies	120
Appendix 3: List of Excluded Studies.....	122
Appendix 4: Detailed Characteristics and ROB for Included Studies....	130
Appendix 5: Reported Results on Outcomes of Interest With Conclusions From Authors of Included Studies	145
Appendix 6: Detailed Characteristics and ROB for the WHO Solidarity Trial.....	161

Sigles et abréviations

ACEI	abandon pour cause d'évènements indésirables
ALAT	alanine aminotransférase
ASAT	aspartate aminotransférase
ASPC	Agence de la santé publique du Canada
DR	différence des risques
ECMO	oxygénation extracorporelle par membrane (extracorporeal membrane oxygenation)
ECMO-VV	oxygénation veino-veineuse extracorporelle par membrane
ECR	essai clinique randomisé
EI	évènement indésirable
EIG	évènement indésirable grave
EIQ	écart interquartile
ET	écart-type
IC	intervalle de confiance
IL-6	interleukine 6
IMC	indice de masse corporelle
ITT	intention de traiter
ITTm	intention de traiter modifiée
NR	non rapporté
OMS	Organisation mondiale de la santé
PAL	phosphatase alcaline
PICOS	population, intervention, comparaison, objectifs, plan d'étude (study design)
PRESS	Examen de stratégies de recherche par les pairs (Peer Review of Electronic Search Strategies)
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
REM	remdésivir
RIN	rapport international normalisé
RR	risque relatif
RRI	rapport des risques instantanés
SRAS-CoV-2	coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère
TA	traitement antirétroviral
USI	unité de soins intensifs
VNIPP	ventilation non invasive en pression positive

Introduction et justification

Contexte et justification

Au Canada, plusieurs traitements pharmacologiques sont autorisés dans la prise en charge de la COVID-19 causée par le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV-2). À l'heure actuelle, le gouvernement fédéral, par l'entremise de l'Agence de la santé publique du Canada, est responsable de l'achat et de l'attribution des traitements de la COVID-19 suivants, dont les systèmes de santé fédéraux, provinciaux et territoriaux ont besoin : nirmatrelvir-ritonavir (Paxlovid), remdésivir (Veklury) et tocilizumab (Actemra).

Il est nécessaire de rassembler des renseignements et des données probantes postcommercialisation sur ces médicaments afin d'examiner les solutions possibles pour l'achat, l'attribution et la distribution équitable des traitements de la COVID-19, en vue de faciliter les futures discussions au sujet de l'accès à ces médicaments au sein des systèmes de santé du Canada. Le présent rapport porte sur le traitement de la COVID-19 par le remdésivir (Veklury) chez les patients hospitalisés. Les indications du remdésivir autorisées au Canada sont indiquées au [tableau 1](#).

L'ACMTS a passé en revue les données probantes sur l'utilisation du remdésivir chez les patients hospitalisés et a publié le 14 mai 2020 un rapport à ce sujet, qui a ensuite été mis à jour en février 2021; voir [Le remdésivir : examen et évaluation des données probantes \(cadth.ca\)](#) (en anglais). Ce rapport antérieur portait sur des essais cliniques randomisés (ECR) aux critères d'admissibilité très larges, à une époque où l'on ne comprenait pas encore entièrement l'épidémiologie et les caractéristiques de la COVID-19. Il faisait état de l'incertitude des bénéfices et des effets néfastes du remdésivir pour des critères d'évaluations importants comme la mortalité, et au moment de l'analyse intermédiaire de l'essai Solidarity de l'OMS, ne faisait ressortir aucune différence entre le remdésivir et les soins usuels pour quelque critère d'évaluation. Par ailleurs, au moins 10 ECR étaient encore en cours au moment de cet examen. Le présent rapport fournit des critères d'admissibilité plus précis et des renseignements mis à jour.

Pourquoi

L'ASPC assure l'approvisionnement en médicaments contre la COVID-19 pour les systèmes de santé. Recueillir des données postcommercialisation sur l'innocuité et l'efficacité de ces produits aide à définir un accès équitable.

Tableau 1

Indications du remdésivir (Veklury) autorisées

Utilisation autorisée	Forme pharmaceutique et fabricant	Administration
Remdésivir (Veklury)^a		
<p>Pour le traitement de la COVID-19 :</p> <ul style="list-style-type: none"> chez les adultes et les enfants (âgés d'au moins quatre semaines et pesant au moins 3 kg) hospitalisés qui présentent une pneumonie nécessitant une oxygénothérapie; chez les adultes et les enfants (pesant au moins 40 kg) non hospitalisés ayant obtenu un résultat positif au test de dépistage direct du SRAS-CoV-2 et présentant un risque élevé de progression vers une forme grave de la COVID-19, qui pourrait notamment entraîner l'hospitalisation ou le décès. 	<p>Poudre pour solution pour perfusion, 100 mg/flacon (5 mg/ml après reconstitution)</p> <p>Gilead Sciences Canada</p>	<p>Jour 1 : Dose d'attaque unique de 200 mg par voie intraveineuse</p> <p>Jour 2 et jours suivants : 100 mg une fois par jour par voie intraveineuse</p> <ul style="list-style-type: none"> Adultes et adolescents hospitalisés qui présentent une pneumonie nécessitant une oxygénothérapie : au total, le traitement devrait durer au moins 5 jours et au plus 10 jours. Adultes non hospitalisés présentant un risque accru de progression vers une forme grave de la maladie : le traitement devrait être instauré dès que possible après le diagnostic de COVID-19 symptomatique et dans les 7 jours suivant l'apparition des symptômes. Au total, le traitement devrait durer 3 jours.

SRAS-CoV-2 = coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère

^a Source : Monographie de Veklury, 13 juin 2023

Objectifs

L'objectif est d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du remdésivir dans le traitement de la COVID-19 chez les adultes et les adolescents hospitalisés.

Questions stratégiques

- 1 Depuis la publication du dernier rapport de l'ACMTS, quelles sont les nouvelles données probantes sur l'efficacité et l'innocuité du remdésivir chez les patients hospitalisés?
- 2 Quels sont les patients hospitalisés les plus susceptibles de tirer avantage de ce traitement?

Questions de recherche

L'examen clinique abordera les questions stratégiques susmentionnées en cherchant à répondre aux questions de recherche ci-dessous :

- 1 Quelle est l'efficacité du remdésivir dans le traitement de la COVID-19 chez les patients hospitalisés?
- 2 Quelle est l'innocuité du remdésivir dans le traitement de la COVID-19 chez les patients hospitalisés?
- 3 Quelles caractéristiques des patients (p. ex. états comorbides) sont associées à des améliorations des résultats dans le traitement de la COVID-19 par le remdésivir?
- 4 Quelles caractéristiques des patients (p. ex. états comorbides) sont associées à un risque d'évolution défavorable de la COVID-19 dans le traitement par le remdésivir?

Méthodologie

L'équipe a cherché à répondre aux questions de recherche au moyen d'une revue systématique rapide. De façon générale, la revue suivait la méthodologie du manuel *Cochrane Handbook for Systematic Reviews for Interventions*¹ et la liste de vérification PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) pour les revues systématiques².

Méthodologie de la recherche documentaire

Une spécialiste de l'information a élaboré et mis en œuvre une recherche documentaire d'études cliniques. Pour ce faire, elle a utilisé une stratégie de recherche évaluée par les pairs suivant la [liste de contrôle de l'examen de stratégies de recherche par les pairs \(PRESS\) de l'ACMTS](#). L'ensemble de la stratégie de recherche, y compris le guide syntaxique ([tableau 16](#)), est présenté en [annexe 1](#).

On a repéré la documentation publiée au moyen d'une recherche dans les bases de données bibliographiques suivantes : MEDLINE et Embase par l'entremise d'OVID. Les recherches sur OVID ont été effectuées simultanément au moyen d'une recherche multifichiers. Les doublons ont été supprimés grâce à l'option idoine d'OVID puis par une suppression des doublons restants dans EndNote. La stratégie de recherche comprend à la fois le vocabulaire contrôlé, comme les termes MeSH (vedettes-matières médicales) de la National Library of Medicine, et des mots-clés. Les concepts de recherche se fondent sur les critères du cadre PICOS (**p**opulation, **i**ntervention, **c**omparaison, **o**bjectifs, plan d'étude [*study design*]) et les questions de recherche. Le principal concept de recherche est « remdésivir ». La recherche a également porté sur le registre d'essais cliniques ClinicalTrials.gov des National Institutes of Health, aux États-Unis.

Méthodologie

Nous avons effectué une revue systématique rapide afin de repérer des essais cliniques randomisés. Le choix des études retenues a été fait selon les critères du cadre PICOS.

Des [filtres de recherche élaborés par l'ACMTS](#) ont été appliqués afin de limiter le nombre d'ECR ou d'essais cliniques trouvés. Aucune date de publication seuil n'a été appliquée; par contre, on a limité la recherche aux documents rédigés en anglais ou en français. Les résumés de conférences ont été exclus des résultats la recherche.

La première recherche a été terminée le 1^{er} mai 2023. Des alertes régulières ont permis de mettre à jour les résultats de recherche jusqu'au 19 juin 2023.

Critères d'admissibilité

On a retenu les études qui respectaient les critères du cadre PICOS (voir [tableau 2](#)).

Tableau 2

Critères de sélection

Critères	Description
Populations	Adultes et adolescents (ayant entre 12 et 18 ans et pesant au moins 40 kg) atteints de la COVID-19 et hospitalisés.
Interventions	Remdésivir en plus des soins usuels (p. ex. stéroïdes, antibiotiques, diurétiques, oseltamivir)
Comparateurs	<ul style="list-style-type: none">• Tocilizumab• Dexaméthasone• Baricitinib• Soins usuels (p. ex. stéroïdes, antibiotiques, diurétiques, oseltamivir)• Placébo

Critères	Description
Critères d'évaluation	<p>Efficacité :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Durée de l'hospitalisation • Admissions en USI • Durée du séjour en USI • Besoin d'oxygène à haut débit ou de VNIPP • Besoin de ventilation mécanique (ventilation mécanique invasive ou ECMO/ECMO-VV) • Besoin d'intubation • Temps écoulé avant l'amélioration clinique (28 jours) • Temps écoulé avant la progression vers une maladie grave • Temps écoulé avant l'instauration de la ventilation mécanique <p>Innocuité :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Décès (y compris survie et mortalité toutes causes confondues) • EIG • ACEI • EIG – thrombopénie (manque de plaquettes) • EIG – lésion hépatique aigüe • EIG – lésion rénale aigüe
Plans d'étude	<p>ECR dont au moins la phase II ou III est terminée</p> <p>Exclusions : études non randomisées, protocoles d'études en cours ou dont aucun résultat n'a été publié, études abandonnées, études enregistrées qui sont en cours, éditoriaux, lettres, commentaires, résumés de conférence, présentations, thèses, prépublications, études dupliquées et études rédigées dans une autre langue que l'anglais ou le français.</p>
Contexte ^a	<p>Études portant sur des systèmes de santé comparables à celui du Canada : Australie, Grèce, Italie, pays nordiques (Danemark, Norvège, Finlande, Islande, Suède), Japon, Pays-Bas, Nouvelle-Zélande, Portugal, Espagne, Royaume-Uni, États-Unis</p>

ACEI = abandon pour cause d'évènements indésirables; ASPC = Agence de la santé publique du Canada; ECMO = oxygénation extracorporelle par membrane (*extracorporeal membrane oxygenation*); ECMO-VV = oxygénation veino-veineuse extracorporelle par membrane; ECR = essai clinique randomisé; USI = unité de soins intensifs; VNIPP = ventilation non invasive en pression positive

^a L'ASPC a exprimé une préférence pour les résultats issus de pays ayant des systèmes de santé et un contexte semblables à ceux du Canada, en particulier les pays ayant un système de santé non marchand, afin de favoriser la comparabilité des résultats. Les autres pays inclus sont des pays de l'Organisation de coopération et de développement économiques à haut revenu (soit les États-Unis, le Royaume-Uni et l'Australie).

Population et sous-groupes

L'examen porte sur des adultes et des adolescents (ayant entre 12 et 18 ans et pesant au moins 40 kg) atteints de la COVID-19 et hospitalisés. Voici les sous-groupes d'intérêt :

- patients immunovulnérables;
- statuts vaccinaux;
- nombre d'affections comorbides;
- Autochtones;
- patients de groupes mal servis ou dignes d'équité (personnes sans-abris, personnes à faible niveau d'éducation ou de revenu, populations rurales, de régions éloignées ou vivant dans des régions disparates, groupes de personnes racisées, réfugiés ou nouveaux immigrants).

Les ECR portant sur des populations de patients admissibles et non admissibles étaient inclus si les données des populations admissibles étaient rapportées séparément ou si les patients admissibles représentaient au moins 80 % de la population à l'étude.

Intervention et comparateurs

L'étude porte uniquement sur les ECR dans lesquels le remdésivir, en complément des soins usuels, a été comparé à l'un des traitements ci-dessous. Les études dans lesquelles le remdésivir a été donné en traitement de fond et où il n'a pas été possible d'en analyser les effets séparément ont été exclues. Dans certains ECR, par exemple, le remdésivir faisait partie des soins usuels administrés à l'ensemble des patients au même titre que d'autres traitements comme l'oxygénothérapie, les antibiotiques, le soutien vasopresseur, la dialyse péritonéale ou l'hémodialyse, l'administration de fluides par voie intraveineuse ou de plasma de convalescent et la dexaméthasone. Voici les comparateurs jugés pertinents à l'occasion du présent examen :

- tocilizumab;
- dexaméthasone;

- baricitinib;
- soins usuels (p. ex. stéroïdes, antibiotiques, diurétiques, oseltamivir);
- placebo.

Définition des critères d'évaluation

En matière d'efficacité, les critères d'intérêt étaient les suivants :

- durée de l'hospitalisation;
- admissions en unité de soins intensifs (USI);
- durée des séjours en USI;
- besoin d'oxygène à haut débit ou de ventilation non invasive en pression positive (VNIPP);
- besoin de ventilation mécanique (ventilation mécanique invasive ou oxygénation extracorporelle par membrane/oxygénation veino-veineuse extracorporelle par membrane [ECMO/ECMO-VV]);
 - De façon générale, l'ECMO/ECMO-VV est prise en compte comme une entité distincte de la ventilation mécanique. Ces éléments ont été combinés parce qu'il est relativement rare de recourir à l'ECMO et que la ventilation mécanique et l'ECMO sont souvent groupés dans les rapports.
- besoin d'intubation;
- temps écoulé avant l'amélioration clinique (28 jours);
- temps écoulé avant la progression vers une maladie grave;
- temps écoulé avant l'instauration de la ventilation mécanique.

En matière d'innocuité, les critères d'intérêt étaient les suivants :

- décès (y compris survie et mortalité toutes causes confondues)
- évènements indésirables graves (EIG);
- abandons pour cause d'évènement indésirable (ACEI);
- EIG – thrombopénie : chez l'adulte en bonne santé, il y a entre 150 000 et 450 000 plaquettes par microlitre de sang; la thrombopénie est classée selon son degré de gravité, soit légère

(entre 101 000 et 140 000 plaquettes par microlitre de sang), modérée (entre 51 000 et 100 000 plaquettes par microlitre de sang) ou grave (entre 21 000 et 51 000 plaquettes par microlitre de sang)³;

- EIG – lésion hépatique aigüe : les lésions hépatiques peuvent être rapportées nommément, en tant qu'EIG ou comme paramètre décrit par l'étude concernant l'alanine aminotransférase (ALAT), l'aspartate aminotransférase (ASAT), la phosphatase alcaline (PAL), le rapport international normalisé (RIN), les protéines totales ou l'albumine;
- EIG – lésion rénale aigüe : ces cas comprennent tous les évènements déclarés comme tels, mais aussi les anomalies de clairance de la créatinine ou les cas correspondant à la définition d'une lésion. La clairance de la créatinine se mesure souvent en millilitres par minute (ml/min) ou en millilitres par seconde (ml/s). Les valeurs normales sont comprises entre 97 ml/min et 137 ml/min (soit entre 1,65 ml/s et 2,33 ml/s) chez les hommes, et entre 88 ml/min et 128 ml/min (soit entre 1,496 ml/s et 2,18 ml/s) chez les femmes.

Plans d'étude

Pour être admissibles, les essais cliniques randomisés devaient être publiés et répondre aux critères du cadre PICOS décrits précédemment.

Processus de sélection des études

En premier lieu, deux examinateurs indépendants ont appliqué les critères d'admissibilité à chacun des titres et des résumés repérés à l'occasion de la recherche documentaire. Tous les conflits donnaient lieu à une discussion et à l'implication d'un troisième examinateur. En guise de deuxième étape de vérification de l'admissibilité des études, les critères d'admissibilité ont été appliqués au texte intégral par chaque examinateur de façon indépendante, puis une décision finale d'admissibilité était prise selon le même processus d'obtention d'un consensus que lors de la première étape. Avant la sélection des études, les examinateurs connaissaient leurs auteurs et leur établissement de publication. Le passage au crible des études et l'évaluation de leur admissibilité ont été facilités et normalisés par l'utilisation du logiciel DistillerSR (Evidence Partners).

Évaluation de la qualité

L'outil d'évaluation du risque de biais de Cochrane Collaboration (outil RoB, version 1.0) a été appliqué à chacun des ECR ayant évalué au moins un des critères d'intérêt⁴. L'outil RoB explore six domaines spécifiques : la génération de la séquence de randomisation, le secret de l'attribution du traitement, l'insu, les données manquantes, la déclaration sélective des résultats et les autres problèmes possibles.

Chacun des domaines comprend au moins une entrée dans un tableau de risque de biais et un formulaire a été élaboré conformément au modèle RoB de Cochrane Collaboration.

Ce formulaire comprend tout d'abord une description de ce qu'il s'est passé pendant l'étude d'après son compte-rendu, puis une évaluation du risque de biais pour cette entrée (faible, élevé ou incertain), obtenue en répondant à une question prédéfinie portant sur l'adéquation entre l'étude et le domaine évalué.

Pour chacun des ECR, nous avons évalué la qualité de la publication d'origine et avons cherché des compléments d'information dans des articles de soutien (par exemple le protocole publié ou les données

du site [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov)), au besoin. L'évaluation a été effectuée par un examinateur, puis vérifiée par un deuxième examinateur. Les désaccords étaient réglés par consensus.

Le biais de publication n'a pas été évalué.

L'hétérogénéité clinique entre les études a été évaluée par la consignation et l'examen des éléments suivants : variation des caractéristiques des patients admis à l'étude selon le type ou la gravité de leur état, leurs données démographiques et l'établissement de traitement; variation des interventions pour ce qui est de leur mise en œuvre (par exemple, dose ou intensité), des éléments inclus, de l'expérience des praticiens et de la nature du témoin (placébo, aucun traitement ou soins usuels); et variation des résultats selon les méthodes de mesure employées, la définition des événements, les seuils et la durée du suivi.

La généralisabilité des résultats de l'étude au contexte canadien a été évaluée par l'examen des principales variables démographiques et cliniques des études incluses, y compris l'âge, le sexe, la couleur de peau ou l'origine ethnique, les affections comorbides, le statut vaccinal et le variant de la COVID-19. Pour évaluer la généralisabilité des résultats des études au système de santé canadien actuel, nous avons appliqué le processus en quatre étapes proposé par Atkins et ses collaborateurs⁵. Un énoncé formulé selon les critères PICOS a en particulier permis de repérer les principales caractéristiques d'étude à prendre en compte et à interpréter.

Extraction des données

Un examinateur s'est occupé d'extraire les données au moyen de formulaires pilotes et normalisés d'abstraction de données, puis un deuxième examinateur a vérifié l'exactitude des données ainsi extraites. Les désaccords étaient réglés par consensus.

Les données ont été extraites de la publication d'origine de chacun des ECR, des données complémentaires issues d'articles de soutien

et des dossiers du site [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) ayant été utilisées au besoin pour répondre aux questions de recherche. Quand de multiples publications étaient disponibles pour un même ECR (p. ex. annexes complémentaires en ligne, articles de soutien sur des critères d'évaluation particuliers ou des populations supplémentaires par rapport à l'étude d'origine), nous avons extrait les données attestées les plus récentes pour chacun des critères d'évaluation, la préférence étant donnée aux rapports publiés.

Voici les données extraites : les caractéristiques générales, y compris l'année de publication, le plan de l'étude, le numéro d'enregistrement, les pays, le moment de fin de l'étude, l'origine du financement et le variant de la COVID-19; les renseignements sur les patients, y compris les critères d'admissibilité, la taille de l'échantillon, le sexe, l'âge, la couleur de peau, le statut d'immunovulnérabilité, le statut vaccinal, l'appartenance à un groupe mal servi ou digne d'équité, les affections comorbides et le temps écoulé entre l'apparition des symptômes et l'hospitalisation ou la consultation au service des urgences; les caractéristiques des interventions, y compris leur nom, leur durée, leur description détaillée et les interventions concomitantes; et les définitions et les résultats des critères d'évaluation listés précédemment.

Si un critère avait de multiples valeurs de suivi, toutes les valeurs ont été enregistrées.

Analyses et synthèse des données

Un résumé décrivant la sélection de l'étude, l'évaluation de sa qualité, ses caractéristiques ainsi que celles des patients est présenté pour chaque ECR retenu présentant au moins un critère d'évaluation d'intérêt.

Nous avons utilisé un modèle à effets aléatoires afin de faire la synthèse des données des critères d'évaluation mesurés dans deux études ou plus avec des définitions semblables, même en cas de forte hétérogénéité indiquée par des valeurs I^2 élevées. En effet, nous nous attendions à l'existence d'une hétérogénéité clinique entre les études, et notamment à des différences de plans d'études, de gravité

de la maladie, d'affections comorbides, d'établissements et d'interventions concomitantes. Comme les données étaient limitées, il a été impossible d'effectuer des analyses par sous-groupes d'intérêt. Toutes les analyses ont été effectuées à l'aide de RevMan Web. Comme indiqué à la fin de la section *Résultats*, nous avons effectué une analyse de sensibilité dans laquelle les données issues de quatre ECR dont certains des participants avaient également pris part à l'essai Solidarity de l'OMS ont été remplacées par les données de l'essai Solidarity.

Résultats de l'évaluation clinique

Sélection des études principales

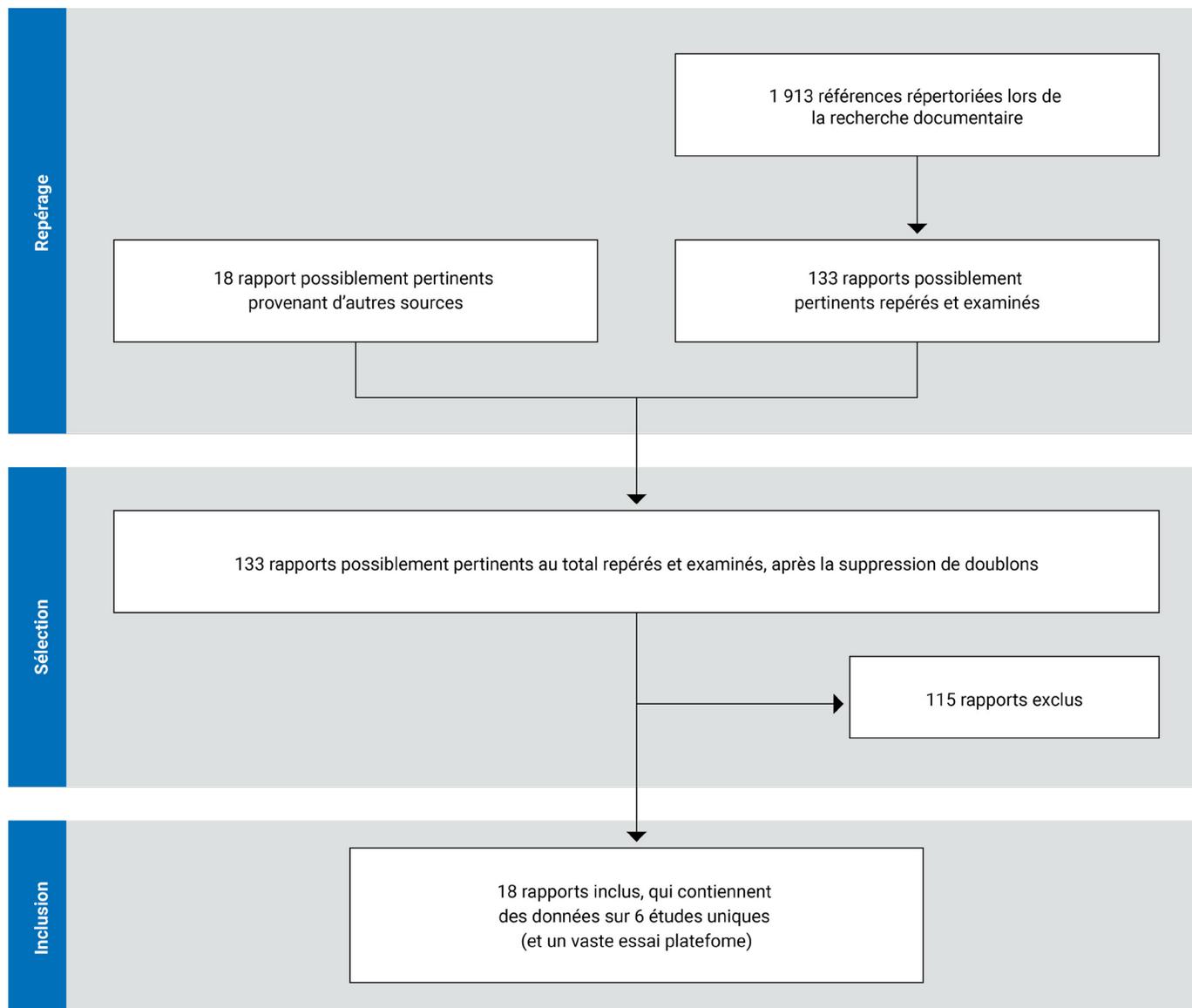
Parmi les 1 913 références répertoriées lors de la recherche documentaire après la suppression des doublons, 133 rapports ont été retenus pour l'examen du texte intégral. Après la récupération et l'analyse du texte intégral par rapport aux critères d'admissibilité, 18 rapports portant sur 6 ECR uniques ont été sélectionnés ([figure 1](#), [annexe 2](#)). Le [tableau 17](#) de l'[annexe 2](#) liste les 12 études complémentaires correspondant à chacun des 6 ECR uniques. La liste des études exclues est présentée au [tableau 18](#) de l'[annexe 3](#). Il est important de noter que l'ACMTS a pris la décision d'inclure l'essai DisCoVeRy dans l'analyse principale, puisqu'il s'agissait d'un essai complémentaire de l'essai Solidarity de l'OMS, même si la plupart des patients venaient de France et seulement quelques-uns du Portugal, le seul pays de l'essai DisCoVeRy ayant un système de santé semblable à celui du Canada.

Études retenues

En tout, 18 publications portant sur 7 ECR ont été retenues. Les études, qui comparent le remdésivir aux soins usuels, sont de types et de durées différents. Nous avons analysé l'essai Solidarity de l'OMS séparément.

Figure 1

Diagramme de flux PRISMA des rapports sélectionnés



Études retenues : caractéristiques des patients et des études

Les [tableaux 3](#) et [4](#) présentent une synthèse des caractéristiques générales des six études sélectionnées pour l'élaboration du présent rapport; l'annexe 4 ([tableaux 19 à 24](#)) fournit des détails complémentaires sur chacune des études.

Les études retenues sont : quatre essais en parallèle à deux groupes comparant le remdésivir (pendant 9 ou 10 jours) avec les soins usuels⁶⁻¹²; un essai à deux groupes comparant le remdésivir combiné aux soins usuels avec un placebo combiné aux soins usuels¹³ et un essai à trois groupes comparant le remdésivir pendant 10 jours, le remdésivir pendant 5 jours et les soins usuels¹⁴. Toutes les études portaient sur des patients adultes, une seule (Spinner, 2020¹⁴) ayant admis des adolescents ayant entre 12 et 18 ans et pesant au moins 40 kg. Cinq essais^{6-9,12-14} comportaient des critères d'évaluation à court terme mesurés à 28 ou 29 jours, avec des mesures complémentaires prises à 15 jours dans l'essai ACTT-1¹³; à 11 et 14 jours dans l'essai GSD-US-540-5774¹⁴; à 2, 14, 21 et 60 jours dans l'essai CATCO⁸; à 7, 10, 14, 60 et 90 jours dans l'essai NOR-Solidarity⁹; et à 3, 5, 8, 11, 15 et 90 jours dans l'essai DisCoVeRy¹². Seul un essai (SOLIDARITY Finland) était conçu pour mesurer les résultats à long terme jusqu'à un an après l'administration du traitement¹⁰.

Aucun des essais retenus ne comportait d'information sur un variant de la COVID-19 en particulier, mais tous ont été menés avant l'apparition des variants Omicron et Delta. Aucune étude ne mentionne le variant exact dont étaient atteints les patients admis, l'essai CATCO étant le seul à indiquer que sa phase de recrutement s'est prolongée jusqu'au milieu de la troisième vague de COVID-19 au Canada, au moment de l'émergence du variant Alpha⁸.

En matière de vaccination, seul l'essai DisCoVeRy¹² mentionne clairement qu'aucun des patients admis n'avait reçu de vaccin. Cependant, d'après les dernières dates de recrutement des autres études sélectionnées, on pourrait déduire que toutes les études ont été menées avant l'arrivée des vagues Omicron et Delta et avant l'accessibilité généralisée à la vaccination¹⁵.

À noter

Les études retenues ont été réalisées avant l'émergence des variants Omicron et Delta, et avant la vaccination massive. Il se peut donc qu'elles ne reflètent pas la situation épidémiologique actuelle au Canada.

Quant au lieu de l'essai, trois études ne portaient que sur un seul pays, soit le Canada⁸, la Norvège⁹ et la Finlande¹⁰, les deux derniers pays ayant un système de santé comparable à celui du Canada. Trois études portaient sur plusieurs pays, dont deux ayant recruté une grande proportion de patients issus de pays ayant un système de santé comparable à celui du Canada. La dernière étude, soit l'essai DisCoVeRy¹², portait sur des patients de France, de Belgique, d'Autriche, du Portugal et du Luxembourg, seulement 36 des 857 patients soumis à la répartition aléatoire venant du Portugal, le seul pays indiqué dans le cadre PICOS ([tableau 2](#)) comme ayant un système de santé comparable à celui du Canada.

Pour quatre des essais sélectionnés, la population recoupe en tout ou en partie celle de l'essai Solidarity de l'OMS^{6,7} :

- L'essai SOLIDARITY Finland¹⁰ fait partie de l'essai Solidarity de l'OMS, et tous les résultats portant sur les patients hospitalisés (à court terme) ont été publiés dans le cadre de l'essai international Solidarity. L'essai SOLIDARITY Finland donne des résultats à long terme (soit un an).
- L'essai NOR-Solidarity⁹ est un essai complémentaire indépendant de l'essai Solidarity de l'OMS effectué en Norvège afin d'évaluer les effets de l'hydroxychloroquine et du remdésivir par rapport aux soins usuels chez les patients atteints de COVID-19 hospitalisés; seule la comparaison du remdésivir avec les soins usuels nous intéresse ici. Cet essai fournit des résultats supplémentaires, comme la longueur du séjour en USI, le temps écoulé avant le besoin de ventilation, les admissions en USI, les EIG, les ACEI, les lésions hépatiques aigües, les lésions rénales aigües et la thrombopénie.
- L'essai DisCoVeRy¹² est un essai complémentaire de l'essai Solidarity de l'OMS. Les caractéristiques initiales des patients y ayant pris part ainsi que les dates de sortie de l'hôpital et l'éventuel besoin d'oxygénothérapie, que ce soit par un dispositif standard ou à haut débit, par ventilation non invasive, par ventilation mécanique ou par ECMO, ou la date de décès sont partagés avec le consortium Solidarity de l'OMS. Parmi les patients inclus

À noter

Pour 4 des études, la population recoupe en tout ou en partie celle de l'essai Solidarity. La plupart des patients viennent d'endroits où les systèmes de santé ou la situation économique ne ressemblent pas à ceux du Canada.

dans l'essai Solidarity de l'OMS, les données de 219 des 2 750 patients affectés aléatoirement au groupe recevant le remdésivir (soit 8,0 %) et de 221 des 4 088 patients affectés aléatoirement au groupe recevant les soins usuels (soit 5,4 %) sont également compris dans l'essai DisCoVeRy. L'essai DisCoVeRy était conçu pour étayer davantage les résultats cliniques, les cinétiques virologiques, les données pharmacocinétiques des traitements et les données en lien avec l'innocuité. Les analyses préliminaires rapportées ici portent sur la comparaison entre le remdésivir et les soins usuels;

- L'essai CATCO⁹ est une sous-étude de l'essai Solidarity de l'OMS effectuée au Canada, dans laquelle des données complémentaires ont été recueillies afin de mieux comprendre les effets de certains médicaments. Parmi les 1 282 patients de l'étude CATCO, 951 étaient aussi inclus dans la population de l'essai Solidarity de l'OMS.

Les résultats de ces quatre études admissibles ont été reportés en tout ou en partie dans les résultats consolidés des quelque 30 pays sur lesquels portait l'essai Solidarity de l'OMS. Il s'agit du vaste essai plateforme indiqué en [figure 1](#). La majorité des patients de l'essai Solidarity de l'OMS viennent d'endroits dans lesquels le système de santé n'est pas comparable à celui du Canada. Comme les questions stratégiques du présent examen portent sur le Canada, nous avons pris la décision de regrouper les données de ces quatre essais, sachant que l'un d'entre eux (l'essai CATCO) n'a recruté que des patients vivant au Canada, avec celles des autres études portant sur des systèmes de santé comparables à celui du Canada dans le cadre de notre analyse. Les données détaillées de l'essai Solidarity de l'OMS sont indiquées dans la section « Essai Solidarity de l'OMS », à la fin de la section présentant les résultats.

Tableau 3

Caractéristiques générales des études sélectionnées (I)

Caractéristique	Beigel, 2020 ¹³	Spinner, 2020 ¹⁴	Ali, 2022 ⁸
Nom et numéro de l'essai	ACTT-1 NCT04280705	GSD-US-540-5774 NCT04292730	CATCO NCT04330690
Période de l'étude	Du 21 février 2020 au 19 avril 2020	Du 15 mars 2020 au 18 avril 2020	Du 14 août 2020 au 1 ^{er} avril 2021
Plan de l'étude	ECR adaptatif à double insu	ECR en mode ouvert	ECR en mode ouvert
Contexte	États-Unis, Danemark, Royaume-Uni, Grèce, Allemagne, Corée, Mexique, Espagne, Japon et Singapour	France, Allemagne, Hong Kong, Italie, Corée, Pays-Bas, Singapour, Espagne, Suisse, Taïwan, Royaume-Uni et États-Unis	Canada ^a
Patients répartis aléatoirement, N	1 062	596	1 282 (951 sont aussi inclus dans l'essai Solidarity de l'OMS)
Patients	Adultes (de 18 ans ou plus) atteints de la COVID-19	Adultes (de 18 ans ou plus) ou adolescents (entre 12 et < 18 ans) pesant ≥ 40 kg	Adultes atteints de la COVID-19
Durée du traitement par le remdésivir	10 jours	10 jours ou 5 jours	10 jours Traitement arrêté en cas de sortie de l'hôpital
Moments de suivi	15 et 29 jours	11, 14 et 28 jours	7, 14, 21, 28 et 60 jours (y compris après la sortie de l'hôpital)
Interventions	Groupe 1 : remdésivir Groupe 2 : placebo Les deux groupes ont reçu les soins usuels	Groupe 1 : remdésivir 10 jours Groupe 2 : remdésivir 5 jours Groupe 3 : soins usuels	Groupe 1 : remdésivir Groupe 2 : soins usuels Les deux groupes ont reçu les soins usuels

Caractéristique	Beigel, 2020 ¹³	Spinner, 2020 ¹⁴	Ali, 2022 ⁸
Critères d'évaluation d'intérêt	<ul style="list-style-type: none"> • Durée de l'hospitalisation • Temps écoulé avant l'amélioration clinique • Besoin d'oxygène à haut débit ou de VNIPP • Besoin de ventilation mécanique • Mortalité • ACEI • Évènements indésirables de grade 3 ou 4 • EIG • Lésion hépatique aigüe • Lésion rénale aigüe • Thrombopénie • Besoin d'intubation 	<ul style="list-style-type: none"> • Durée de l'hospitalisation • Temps écoulé avant l'amélioration clinique • Besoin de ventilation mécanique • Mortalité • Évènements indésirables de grade 3 ou 4 • EIG • ACEI • Lésion hépatique aigüe • Lésion rénale aigüe • Thrombopénie 	<ul style="list-style-type: none"> • Durée de l'hospitalisation • Besoin d'oxygène à haut débit ou de VNIPP • Besoin de ventilation mécanique • Mortalité • Lésion hépatique aigüe • Lésion rénale aigüe

ACEI = abandon du traitement pour cause d'évènement indésirable; ECR = essai clinique randomisé; EIG = évènement indésirable grave; VNIPP = ventilation non invasive en pression positive

^a La population de cet ECR recoupe en tout ou en partie celle de l'essai Solidarity de l'OMS.

Tableau 4

Caractéristiques générales des études sélectionnées (II)

Caractéristique	Barratt-Due, 2021 ⁹	Nevalainen, 2022 ¹⁰	Ader, 2022 ¹²
Nom et numéro de l'essai	NOR-Solidarity NCT04321616	SOLIDARITY Finland NCT04978259	DisCoVeRy NCT04315948
Période de l'étude	Du 28 mars 2020 au 4 octobre 2020	Du 23 juillet 2020 au 27 janvier 2021	Du 22 mars 2020 au 21 janvier 2021
Plan de l'étude	ECR en mode ouvert	ECR en mode ouvert	ECR en mode ouvert
Contexte	Norvège ^a	Finlande ^a	France, Belgique, Autriche, Portugal, Luxembourg (39 établissements sur 48 en France) ^a
Patients répartis aléatoirement, N	185, avec seulement 101 dans les groupes admissibles	208	857
Patients	Adultes (de 18 ans ou plus) atteints de la COVID-19	Adultes (de 18 ans ou plus) atteints de la COVID-19	Adultes (de 18 ans ou plus) atteints de la COVID-19
Durée du traitement par le remdésivir	10 jours Tous les traitements à l'étude ont été arrêtés à la sortie de l'hôpital.	10 jours au maximum; la durée médiane du traitement par le remdésivir était de 5 jours (EIQ de 4 à 8 jours).	10 jours; le traitement pouvait être arrêté après 5 jours en cas de sortie de l'hôpital.
Moments de suivi	7, 10, 14, 28, 60 et 90 jours (y compris après la sortie de l'hôpital)	À l'hôpital et au bout d'un an	3, 5, 8, 11, 15 (plus ou moins 2), 29 (plus ou moins 3) et 90 jours en cas de sortie de l'hôpital.
Interventions	Groupe 1 : remdésivir Groupe 2 : soins usuels Les deux groupes ont reçu les soins usuels.	Groupe 1 : remdésivir Groupe 2 : soins usuels Les deux groupes ont reçu les soins usuels.	Groupe 1 : remdésivir Groupe 2 : soins usuels Les deux groupes ont reçu les soins usuels.
Critères d'évaluation d'intérêt	<ul style="list-style-type: none"> • Longueur du séjour en USI • Temps écoulé avant le besoin de ventilation • Admission en USI • Mortalité • EIG • ACEI • Lésion hépatique aigüe • Lésion rénale aigüe • Thrombopénie 	<ul style="list-style-type: none"> • Durée de l'hospitalisation^b • Admission en USI^b • Mortalité 	<ul style="list-style-type: none"> • Temps écoulé avant l'amélioration clinique • Mortalité • EIG • Lésion hépatique aigüe • Lésion rénale aigüe • Thrombopénie

ACEI = abandon du traitement pour cause d'évènement indésirable; ECR = essai clinique randomisé; EIG = évènement indésirable grave; EIQ = écart interquartile; USI = unité de soins intensifs

^a La population de cet ECR recoupe en tout ou en partie celle de l'essai Solidarity de l'OMS.

Les [tableaux 5, 6](#) et [7](#) présentent les caractéristiques détaillées des patients des six études sélectionnées pour l'élaboration du présent rapport.

L'essai ACTT-1¹³, un essai adaptatif à double insu de phase III mené contre placebo, vise à comparer l'emploi du remdésivir à celui d'un placebo chez les adultes atteints de la COVID-19 et hospitalisés. En plus de l'un de ces agents, les deux groupes ont reçu un traitement symptomatique correspondant aux soins usuels de l'établissement hospitalier de l'essai; parmi les médicaments administrés autres que ceux à l'étude, on compte des corticostéroïdes, du plasma de convalescent, des médicaments ciblant l'IL-6, un interféron et un antiviral. Parmi les 1 062 patients répartis aléatoirement pour cette étude, 541 ont reçu le remdésivir et 521, le placebo. Les patients avaient en moyenne 58,6 ans (écart-type [ET] de 14,6) dans le groupe du remdésivir et 59,2 ans (ET de 15,4) dans le groupe du placebo; il y avait 35,6 % de femmes et 64,4 % d'hommes. Globalement, il s'agissait de 53,3 % de personnes blanches, 21,3 % de personnes noires ou afro-américaines, 12,7 % de personnes d'origine asiatique et 0,7 % d'Autochtones des États-Unis, y compris l'Alaska. Au total, 54,5 % des patients présentaient au moins deux affections concomitantes, parmi lesquelles l'hypertension (50,2 %), l'obésité (44,8 %) et le diabète de type 2 (30,3 %).

L'essai GS-US-540-5774¹⁴ est un ECR en mode ouvert effectué par le fabricant pour comparer les schémas thérapeutiques de remdésivir de 5 jours ou de 10 jours avec les soins usuels chez les patients de 12 ans ou plus atteints d'une COVID-19 modérée. Les soins usuels étaient décrits comme locaux, sans autre précision. Les interventions concomitantes administrées à certains patients de tous les groupes comprenaient des stéroïdes, de l'hydroxychloroquine, du lopinavir-ritonavir, du tocilizumab et de l'azithromycine. Les patients avaient en moyenne 58 ans (écart interquartile [EIQ] de 48 à 66 ans) dans le groupe recevant le remdésivir pendant 5 jours, 56 ans (EIQ de 45 à 66 ans) dans le groupe recevant le remdésivir pendant 10 jours et 57 ans (EIQ de 45 à 66 ans) dans le groupe recevant les soins usuels.

Caractéristiques des études

Six études ne portent que sur des adultes (âge moyen : 50-70 ans); 5 mentionnent la couleur de peau ou l'origine ethnique. Les affections comorbides varient d'un essai à l'autre.

Il y avait 38,9 % de femmes et 61,1 % d'hommes. Plus de la moitié des patients ont indiqué être des personnes blanches (57,8 %), les personnes d'origine asiatique (18,0 %) et noires (17,5 %) venant aux deuxième et troisième rangs en proportion; 18 % ont indiqué être d'origine hispanique ou latino. Parmi les affections comorbides, on compte les maladies cardiovasculaires (56,3 %), l'hypertension (42,5 %), le diabète (39,7 %) et l'asthme (13,9 %).

Les essais NOR-Solidarity, SOLIDARITY Finland, CATCO et DisCoVeRy sont quatre essais randomisés en mode ouvert ou sous-études complémentaires de l'essai Solidarity de l'OMS. Tous les patients des essais NOR-Solidarity et SOLIDARITY Finland étaient aussi inclus dans l'essai Solidarity de l'OMS, tandis que les essais CATCO et DisCoVeRy ont recruté des patients supplémentaires qui n'ont pas pris part à l'essai Solidarity. Comme pour l'essai Solidarity de l'OMS, les essais NOR-Solidarity, SOLIDARITY Finland et CATCO ne précisent pas ce qu'étaient les soins usuels et n'ont rapporté une liste d'interventions concomitantes que pour certains patients; seul l'essai DisCoVeRy indique que des corticostéroïdes et des anticoagulants ont été ajoutés aux soins usuels : de la dexaméthasone à raison de 6 mg une fois par jour pendant 10 jours ou jusqu'à la sortie de l'hôpital, de la dexaméthasone à raison de 20 mg une fois par jour pendant 5 jours puis de 10 mg une fois par jour pendant 5 jours dans le traitement du syndrome de détresse respiratoire aiguë, et des anticoagulants administrés conformément aux protocoles locaux pour la prévention ou le traitement des thromboembolies veineuses.

L'essai NOR-Solidarity⁹ est un essai randomisé en mode ouvert effectué en Norvège. Les patients avaient en moyenne 59,7 ans (ET de 16,5) dans le groupe du remdésivir et 58,1 ans (ET de 15,7) dans le groupe des soins usuels; il y avait 27,3 % de femmes et 72,7 % d'hommes. Ni la couleur de peau ou l'origine ethnique, ni le nombre de patients ayant des affections comorbides ne sont précisés. Outre le tabagisme (43,9 %), les affections comorbides les plus fréquemment signalées sont l'hypertension (29,6 %), l'obésité (23,0 %), les cardiopathies (19,8 %) et le diabète (19,8 %).

L'essai SOLIDARITY Finland¹⁰ est un essai randomisé en mode ouvert effectué en Finlande, dans le cadre duquel 114 patients ont été affectés aléatoirement au groupe recevant le remdésivir et 94, au groupe recevant les soins usuels. Les patients avaient en moyenne 57,2 ans (ET de 13,5) dans le groupe du remdésivir et 59,7 ans (ET de 13,2) dans le groupe des soins usuels; il y avait 35,6 % de femmes et 64,4 % d'hommes. La couleur de peau ou l'origine ethnique n'est pas précisée, ni le nombre de patients ayant des affections comorbides, mais la plus fréquente d'entre elles était le diabète (17,3 %).

L'essai CATCO⁸, effectué au Canada, est un ECR en mode ouvert dans le cadre duquel 634 patients ont été affectés aléatoirement au groupe recevant le remdésivir et 648, au groupe recevant les soins usuels. Les patients avaient en moyenne 65 ans (EIQ de 53 à 77 ans) dans le groupe du remdésivir et 66 ans (EIQ de 54 à 77 ans) dans le groupe des soins usuels; il y avait 40,2 % de femmes et 59,8 % d'hommes. La plus grande proportion de patients était celle des personnes blanches (40,9 %), suivie de celle des personnes d'origine sud-asiatique (15,6 %) et est-asiatique (6,3 %); 5,3 % des patients étaient Autochtones ou membres des Premières Nations. Les affections comorbides les plus souvent signalées sont le diabète (36,1 %), les maladies cardiovasculaires chroniques (26,8 %), les maladies respiratoires chroniques (13,9 %) et l'asthme (10,9 %).

L'essai DisCoVeRy¹², un ECR en mode ouvert dans le cadre duquel 414 patients ont été affectés aléatoirement au groupe recevant le remdésivir et 418, au groupe recevant les soins usuels, a recruté des patients de France, de Belgique, d'Autriche, du Portugal et du Luxembourg, la plupart des patients habitant en France. Seulement 4,2 % des patients venaient du Portugal, le seul pays indiqué dans le cadre PICOS comme ayant un système de santé comparable à celui du Canada. L'âge médian est de 63 ans (EIQ de 55 à 73 ans) dans le groupe du remdésivir et de 64 ans (EIQ de 55 à 73 ans) dans le groupe témoin. Il y avait 30 % de femmes et 69,3 % de personnes blanches. Les affections comorbides les plus souvent signalées sont l'obésité (34,4 %), les cardiopathies chroniques (27,8 %) et le diabète (26,5 %).

En résumé, les six études ont été menées chez des adultes (de 18 ans ou plus) dont l'âge moyen ou médian était compris entre 50 et 70 ans; une étude (Spinner, 2020 [GSD-US-540-5774])¹⁴ était ouverte aux patients de 12 à 18 ans, mais l'âge médian et l'EQ laisse entendre que très peu de patients avaient moins de 18 ans. Cinq études comportent des données sur la couleur de peau ou l'origine ethnique des patients, seuls les essais CATCO⁸ et ACCT-1¹³ ayant recruté des patients autochtones; cependant, les données de ces patients ne sont pas accessibles séparément de celles des autres patients. Les affections comorbides différaient selon les études, seulement deux études (ACTT-1¹³ et DisCoVeRy¹²) indiquant le nombre d'affections comorbides des patients admis. Les affections comorbides les plus fréquentes étaient le diabète et l'hypertension dans l'essai ACTT-1¹³; les maladies cardiovasculaires, l'hypertension et le diabète dans l'essai GSD-US-540-5774¹⁴; le diabète et les cardiopathies dans l'essai Solidarity de l'OMS; le diabète et les maladies cardiovasculaires chroniques dans l'essai CATCO⁸; l'hypertension, les antécédents de tabagisme et l'obésité dans l'essai NOR-Solidarity⁹; le diabète dans l'essai SOLIDARITY Finland¹⁰; et l'obésité, le diabète et les antécédents de tabagisme dans l'essai DisCoVeRy¹².

Tableau 5

Caractéristiques des patients des études sélectionnées (I)

Caractéristique	Beigel, 2020 (ACTT-1) ¹³		Spinner, 2020 (GSD-US-540-5774) ¹⁴		
	Remdésivir ^a	Placébo ^a	Remdésivir 10 jours ^a	Remdésivir 5 jours ^a	Soins usuels
Patients répartis aléatoirement, n	541	521	197 ^d	199 ^d	200 ^d
Âge (ans)	Moyenne (ET)		Médiane (EIQ)		
	58,6 (14,6)	59,2 (15,4)	56 (45 à 66)	58 (48 à 66)	57 (45 à 66)
Sexe, n (%)	Femmes : 189 (34,9)	Femmes : 189 (36,3)	Femmes : 75 (38,9)	Femmes : 77 (40,3)	Femmes : 75 (37,5)
	Hommes : 352 (65,1)	Hommes : 322 (63,7)	Hommes : 118 (61,1)	Hommes : 114 (59,7)	Hommes : 125 (62,5)
Couleur de peau ou origine ethnique, n (%)	Couleur de peau	Couleur de peau	Couleur de peau	Couleur de peau	Couleur de peau
	Blanche : 279 (51,6)	Blanche : 287 (55,1)	Blanche : 107 (56,9) ^e	Blanche : 109 (58,6) ^e	Blanche : 112 (58,0) ^e
	Noire ou personne afro-américaine : 109 (20,1)	Noire ou personne afro-américaine : 117 (22,5)	Noire : 37 (19,7) ^e	Noire : 35 (18,8) ^e	Noire : 27 (14,0) ^e
	Asiatique : 79 (14,6)	Asiatique : 56 (10,7)	Asiatique : 31 (16,5) ^e	Asiatique : 34 (18,3) ^e	Asiatique : 37 (19,2) ^e
	Autochtone des États-Unis, y compris l'Alaska : 4 (0,7)	Autochtone des États-Unis, y compris l'Alaska : 3 (0,6)	Autre : 13 (6,9) ^e	Autre : 8 (4,3) ^e	Autre : 17 (8,8) ^e
	Autochtone d'Hawaï ou d'autres îles du Pacifique : 2 (0,4)	Autochtone d'Hawaï ou d'autres îles du Pacifique : 2 (0,4)	Origine ethnique	Origine ethnique	Origine ethnique
	Multiethnique : 2 (0,4)	Multiethnique : 1 (0,2)	Hispanique ou latino-américaine : 42 (22,6) ^f	Hispanique ou latino-américaine : 25 (13,4) ^f	Hispanique ou latino-américaine : 34 (18,3) ^f
	Inconnue : 66 (12,2)	Inconnue : 55 (10,6)			
	Origine ethnique	Origine ethnique			
	Hispanique ou latino-américaine : 134 (24,8)	Hispanique ou latino-américaine : 116 (22,3)			

Caractéristique	Beigel, 2020 (ACTT-1) ¹³		Spinner, 2020 (GSD-US-540-5774) ¹⁴		
Patients immunovulnérables, n (%)	NR	NR	NR	NR	NR
Variant de la COVID-19	NR, mais l'étude a été menée avant l'émergence des variants Delta et Omicron		NR, mais l'étude a été menée avant l'émergence des variants Delta et Omicron		
Statut vaccinal	Aucun (avant la vaccination)		Aucun (avant la vaccination)		
Groupes mal servis ou dignes d'équité, n (%)	NR	NR	NR	NR	NR
Nombre d'affections comorbides des patients, n (%)	0 : 97 (18,3) ^b 1 : 138 (26,0) ^b ≥ 2 : 296 (55,7) ^b	0 : 97 (18,8) ^b 1 : 137 (26,5) ^b ≥ 2 : 283 (54,7) ^b	NR	NR	NR
Affections comorbides par catégories, n (%)	Diabète de type 2 : 164 (30,8) ^c Hypertension : 269 (50,6) ^c Obésité : 242 (45,6) ^c	Diabète de type 2 : 158 (30,4) ^c Hypertension : 264 (50,9) ^c Obésité : 234 (45,2) ^c	Maladie cardiovasculaire : 111 (58) ^d Hypertension : 85 (44) ^d Diabète : 85 (44) ^d Asthme : 31 (16) ^d	Maladie cardiovasculaire : 111 (58) ^d Hypertension : 82 (43) ^d Diabète : 71 (37) ^d Asthme : 22 (12) ^d	Maladie cardiovasculaire : 107 (54) ^d Hypertension : 81 (41) ^d Diabète : 76 (38) ^d Asthme : 28 (14) ^d
Temps écoulé entre l'apparition des symptômes et l'hospitalisation ou la visite aux urgences, jours	Temps médian (EIQ) écoulé entre l'apparition des symptômes et la répartition aléatoire		Durée médiane (EIQ) des symptômes avant l'administration de la première dose de remdésivir		
	9 (6 à 12)	9 (7 à 13)	8 (5 à 11)	8 (5 à 11)	9 (6 à 11)

EIQ = écart interquartile; ET = écart-type; NR = non rapporté

^a Le traitement comprend les soins usuels.

^b Les données sur les affections comorbides étaient manquantes pour 11 patients et incomplètes pour 3 patients; n = 1 048 (n = 531 dans le groupe du remdésivir et n = 517 dans le groupe du placebo).

^c Les données sur les affections comorbides étaient manquantes pour 11 patients et incomplètes pour 3 patients; n = 1 051 (n = 532 dans le groupe du remdésivir et n = 519 dans le groupe du placebo) pour le diabète et l'hypertension; n = 1 049 (n = 531 dans le groupe du remdésivir et n = 518 dans le groupe du placebo) pour l'obésité.

^d Seuls les patients inclus dans l'analyse principale ont été pris en compte; n = 584 (n = 193 dans le groupe du remdésivir 10 jours, n = 191 dans le groupe du remdésivir 5 jours et n = 200 dans le groupe des soins usuels).

^e On disposait des données sur la couleur de peau pour un sous-groupe de patients; n = 567 (n = 188 dans le groupe du remdésivir 10 jours, n = 186 dans le groupe du remdésivir 5 jours et n = 193 dans le groupe des soins usuels).

^f On disposait des données sur l'origine ethnique pour un sous-groupe de patients; n = 559 (n = 186 dans le groupe du remdésivir 10 jours, n = 187 dans le groupe du remdésivir 5 jours et n = 186 dans le groupe des soins usuels).

Tableau 6

Caractéristiques des patients des études sélectionnées (II)

Caractéristique	Ali, 2022 (CATCO) ⁸		Barratt-Due, 2021 (NOR-Solidarity) ⁹	
	Remdésivir ^a	Soins usuels	Remdésivir ^a	Soins usuels
Patients répartis aléatoirement, n	634	648	43 ^d	58 ^d
Âge (ans)	Médiane (EIQ)		Moyenne (ET)	
	65 (53 à 77)	66 (54 à 77)	59,7 (16,5)	58,1 (15,7)
Sexe, n (%)	Femmes : 260 (41,0)	Femmes : 255 (39,4)	Femmes : 13 (31,0)	Femmes : 14 (24,6)
	Hommes : 374 (59,0)	Hommes : 393 (60,6)	Hommes : 29 (69,0)	Hommes : 43 (75,4)
Couleur de peau ou origine ethnique, n (%) ^b	Blanche : 269 (42,4)	Blanche : 255 (39,4)	NR	NR
	Sud-asiatique : 90 (14,2)	Sud-asiatique : 110 (17,0)		
	Est-asiatique : 40 (6,3)	Est-asiatique : 42 (6,5)		
	Autochtone ou Premières Nations : 40 (6,3)	Autochtone ou Premières Nations : 28 (4,3)		
	Latino-américaine : 23 (3,6)	Latino-américaine : 21 (3,2)		
	Arabe : 22 (3,5)	Arabe : 24 (3,7)		
	Noire : 20 (3,2)	Noire : 25 (3,9)		
	Ouest-asiatique : 8 (1,3)	Ouest-asiatique : 12 (1,9)		
	Autre : 9 (1,4)	Autre : 14 (2,2)		
	Aucune donnée : 119 (18,8)	Aucune donnée : 126 (19,5)		
Patients immunovulnérables, n (%)	NR	NR	NR	NR
Variant de la COVID-19	NR, mais l'essai CATCO s'est prolongé bien après le début de la troisième vague de COVID-19 au Canada et l'émergence du variant Alpha.		NR, mais même période d'étude que celle de l'essai Solidarity de l'OMS; le recrutement était terminé avant l'émergence des variants Delta et Omicron.	
Statut vaccinal	NR (patients recrutés avant le 1 ^{er} avril 2021)		Aucun (avant la vaccination)	
Groupes mal servis ou dignes d'équité, n (%)	NR	NR	NR	NR

Caractéristique	Ali, 2022 (CATCO) ⁸		Barratt-Due, 2021 (NOR-Solidarity) ⁹	
	NR	NR	NR	NR
Nombre d'affections comorbides des patients, n (%)				
Affections comorbides par catégories, n (%)	Diabète : 155 (33,6) ^c Maladie cardiovasculaire chronique : 120 (26,0) ^c Maladie respiratoire chronique : 67 (14,5) ^c Asthme : 49 (10,6) ^c Tabagisme : 23 (5,0) ^c Hépatopathie chronique : 8 (1,7) ^c Séropositivité pour le VIH : 1 (0,2) ^c	Diabète : 188 (38,4) ^c Maladie cardiovasculaire chronique : 135 (27,6) ^c Maladie respiratoire chronique : 65 (13,3) ^c Asthme : 55 (11,2) ^c Tabagisme : 22 (4,5) ^c Hépatopathie chronique : 19 (3,9) ^c Séropositivité pour le VIH : 1 (0,2) ^c	Tabagisme : 16 (39,0) ^e Hypertension : 15 (36,6) ^e Obésité (IMC > 30 kg/m ²) : 11 (28,9) ^f Cardiopathie chronique : 6 (14,6) ^e Diabète : 9 (22,0) ^e Maladie pulmonaire chronique : 4 (9,8) ^e	Tabagisme : 27 (47,4) Hypertension : 14 (24,6) Obésité (IMC > 30 kg/m ²) : 9 (18,4) ^f Maladie cardiaque chronique : 12 (21,1) Diabète : 9 (15,8) Maladie pulmonaire chronique : 3 (5,3)
Temps écoulé entre l'apparition des symptômes et l'hospitalisation ou la visite aux urgences, jours	Temps médian (EIQ) écoulé entre l'apparition des symptômes et l'hospitalisation 6 (3 à 9)	6 (4 à 9)	Durée médiane (ET) des symptômes avant l'hospitalisation 7,5 (6,1)	7,2 (3,5)

EIQ = écart interquartile; ET = écart-type; IMC = indice de masse corporelle; NR = non rapporté; VIH = virus de l'immunodéficience humaine

^a Le traitement comprend les soins usuels.

^b La somme des pourcentages dépasse 100 % puisqu'il était possible de choisir d'appartenir à plusieurs groupes.

^c On disposait des données sur ces affections comorbides pour un sous-groupe de patients; n = 951 (n = 461 dans le groupe du remdésivir et n = 490 dans le groupe des soins usuels).

^d Aucune donnée après la répartition aléatoire pour 2 patients, qui ont été exclus de l'analyse; n = 99 (n = 42 dans le groupe du remdésivir et n = 57 dans le groupe des soins usuels).

^e Les données sur ces affections comorbides étaient manquantes pour 1 patient; n = 98 (n = 41 dans le groupe du remdésivir et n = 57 dans le groupe des soins usuels).

^f Les données sur l'obésité étaient manquantes pour 12 patients; n = 87 (n = 38 dans le groupe du remdésivir et n = 49 dans le groupe des soins usuels).

Tableau 7

Caractéristiques des patients des études sélectionnées (III)

Caractéristique	Nevalainen, 2022 (SOLIDARITY Finland) ¹⁰		Ader, 2022 (DisCoVeRy) ¹²	
	Remdésivir ^a	Soins usuels	Remdésivir ^a	Soins usuels
Patients répartis aléatoirement, n	114	94	414 (ITT); 406 (ITTm)	418 (ITT); 418 (ITTm)
Âge (ans)	Moyenne (ET)		Médiane (EIQ)	
	57,2 (13,5)	59,7 (13,2)	63 (55 à 73)	64 (54 à 72)
Sexe, n (%)	Femmes : 40 (35,1)	Femmes : 34 (36,2)	Femmes : 123 (29,7)	Femmes : 130 (31,1)
	Hommes : 74 (64,9)	Hommes : 60 (63,8)	Hommes : 291 (70,3)	Hommes : 288 (68,9)
Couleur de peau ou origine ethnique, n (%)	NR	NR	Blanche : 244 (67,8) ^b	Blanche : 255 (70,1) ^b
			Nord-africaine : 49 (13,6) ^b	Nord-africaine : 61 (16,8) ^b
			Africaine subsaharienne : 30 (8,3) ^b	Africaine subsaharienne : 17 (4,7) ^b
			Autre : 37 (10,3) ^b	Autre : 31 (8,5) ^b
Patients immunovulnérables, n (%)	NR	NR	NR	NR
Variant de la COVID-19	NR, mais même période d'étude que celle de l'essai Solidarity de l'OMS; le recrutement était terminé avant l'émergence des variants Delta et Omicron.		Avant l'émergence des variants Delta et Omicron	
Statut vaccinal	NR (patients recrutés avant le 27 janvier 2021, pour la plupart avant le début de la vaccination)		Aucun patient n'a été vacciné	
Groupes mal servis ou dignes d'équité, n (%)	NR	NR	NR	NR
Nombre d'affections comorbides des patients, n (%)	NR	NR	0 : 109 (26,7) ^c	0 : 110 (26,4) ^c
			1 : 142 (34,8) ^c	1 : 134 (32,2) ^c
			2 : 97 (23,8) ^c	2 : 97 (23,3) ^c
			> 2 : 60 (14,7) ^c	> 2 : 75 (18,0) ^c

Caractéristique	Nevalainen, 2022 (SOLIDARITY Finland) ¹⁰		Ader, 2022 (DisCoVeRy) ¹²		
Affections comorbides par catégories, n (%) n sur N (%) ^d	Diabète : 20 (17,5)	Diabète : 16 (17,0)	Obésité : 138 sur 402 (34,3)	Obésité : 140 sur 406 (34,5)	
	Tabagisme actuel : 2 (1,8)	Tabagisme actuel : 4 (4,2)	Cardiopathie chronique : 111 sur 407 (27,3)	Cardiopathie chronique : 118 sur 416 (28,4)	
			Diabète : 104 sur 406 (25,6)	Diabète : 113 sur 412 (27,4)	
			Tabagisme actuel ou passé : 73 sur 389 (18,8)	Tabagisme actuel ou passé : 68 sur 396 (17,2)	
			Maladie pulmonaire chronique : 71 sur 406 (17,5)	Maladie pulmonaire chronique : 75 sur 411 (18,2)	
			Insuffisance rénale chronique de stade I à III : 19 sur 409 (4,6)	Insuffisance rénale chronique de stade I à III : 32 sur 411 (7,8)	
			Hémopathie maligne : 16 sur 364 (4,4)	Hémopathie maligne : 19 sur 375 (5,1)	
			Trouble neurologique chronique, y compris la démence : 18 sur 406 (4,4)	Trouble neurologique chronique, y compris la démence : 16 sur 416 (3,8)	
			Maladie auto-inflammatoire : 17 sur 405 (4,2)	Maladie auto-inflammatoire : 24 sur 411 (5,8)	
			Hépatopathie légère : 15 sur 406 (3,7)	Hépatopathie légère : 15 sur 416 (3,6)	
			Tumeur maligne évolutive : 13 sur 406 (3,2)	Tumeur maligne évolutive : 15 sur 416 (3,6)	
			Greffe : 2 sur 406 (0,5)	Greffe : 9 sur 416 (2,2)	
			Asplénie : 1 sur 406 (0,2)	Asplénie : 3 sur 415 (0,7)	
			SIDA ou VIH sans TA : 0 sur 406 (0)	SIDA ou VIH sans TA : 2 sur 415 (0,5)	
	Temps écoulé entre l'apparition des symptômes et l'hospitalisation ou la visite aux urgences, jours	NR		Nombre médian de jours entre l'apparition des symptômes et la répartition aléatoire	
		NR	NR	9,0 (7,0 à 11,0)	9,0 (7,0 à 12,0)

EIQ = écart interquartile; ET = écart-type; ITT = intention de traiter; ITTm = intention de traiter modifiée; NR = non rapporté; TA = traitement antirétroviral

^a Le traitement comprend les soins usuels.

^b L'étude d'Ader, 2022 (DisCoVeRy) fournit les données sur l'origine ethnique pour un sous-groupe de patients; n = 724 (n = 360 dans le groupe du remdésivir et n = 364 dans le groupe des soins usuels).

^c On disposait des données sur le nombre d'affections comorbides pour un sous-groupe de patients, sans raison précisée; n = 824 (n = 408 dans le groupe du remdésivir et n = 416 dans le groupe des soins usuels).

^d Dans l'étude d'Ader, 2022 (DisCoVeRy), les données des variables suivantes étaient manquantes pour les nombres de patients indiqués : origine ethnique (remdésivir : n = 54, groupe témoin : n = 54); tabagisme actuel (remdésivir : n = 26, groupe témoin : n = 22); tabagisme actuel ou passé (remdésivir : n = 25, groupe témoin : n = 22); nombre médian de jours entre l'apparition des symptômes et la répartition aléatoire (remdésivir : n = 12, groupe témoin : n = 8); obésité (remdésivir : n = 12, groupe témoin : n = 4); maladie auto-inflammatoire (remdésivir : n = 9, groupe témoin : n = 2); SIDA ou VIH sans TA (remdésivir : n = 8, groupe témoin : n = 3); asplénie (remdésivir : n = 8, groupe témoin : n = 3); hépatopathie légère (remdésivir : n = 8, groupe témoin : n = 2); trouble neurologique chronique, y compris la démence (remdésivir : n = 8, groupe témoin : n = 2); tumeur maligne évolutive (remdésivir : n = 8, groupe témoin : n = 2); greffe (remdésivir : n = 8, groupe témoin : n = 2); cardiopathie chronique (remdésivir : n = 7, groupe témoin : n = 2); maladie pulmonaire chronique (n = 9, remdésivir : n = 7, groupe témoin : n = 2); insuffisance rénale chronique de stade I à III (n = 9, remdésivir : n = 7, groupe témoin : n = 2); diabète (n = 8, remdésivir : n = 6, groupe témoin : n = 2).

Analyse et synthèse des données

Le [tableau 8](#) présente les résultats en matière d'efficacité rapportés dans les ECR pour les critères d'évaluation d'intérêt ainsi que des résultats complémentaires calculés d'après ces résultats d'études. Ces résultats figurent également dans le [tableau 25](#) de l'[annexe 5](#), avec les conclusions des auteurs des études. Les résultats rapportés étaient suffisants pour regrouper les données pour certains critères d'évaluation (en particulier le besoin de ventilation mécanique).

Efficacité

La **durée de l'hospitalisation** est décrite dans trois études. Beigel et ses collaborateurs (essai ACTT-1)¹³ ont constaté que la durée initiale de l'hospitalisation était plus courte dans le groupe du remdésivir que dans le groupe du placebo de façon statistiquement significative, la différence médiane étant de 5 jours de moins et l'intervalle de confiance (IC) à 95 % allant de 2,3 jours à 7,7 jours de moins. Spinner et ses collaborateurs (essai GSD-US-540-5774)¹⁴ n'ont pas constaté de différence mais n'ont pas publié les données, et Ali et ses collaborateurs (essai CATCO)⁸ ont constaté une différence médiane de 0 jour (EIQ de -1 à 0) entre le remdésivir et les soins usuels; après conversion sous forme de moyennes, il n'y avait aucune différence statistiquement significative entre le remdésivir et les soins usuels, la différence moyenne (DM) étant de moins d'un jour entre les deux groupes avec un IC à 95 % de 2,75 jours de plus à 1,59 jour de moins (DM de 0,66; IC à 95 % de -2,75 à 1,59).

Résultats

Le remdésivir ne réduit pas les admissions en USI, la longueur du séjour ou le délai avant ventilation. L'effet sur la durée d'hospitalisation, le délai avant amélioration clinique et le besoin d'oxygène haut débit varie.

Résultats

Le remdésivir réduit significativement le besoin de ventilation mécanique (observation après regroupement des résultats de 3 études) et d'intubation (1 étude seulement) comparativement aux soins usuels.

Les **admissions en USI** sont décrites dans une étude. Barratt-Due et ses collaborateurs (essai NOR-Solidarity)⁹ n'ont pas constaté de différence statistiquement significative entre le remdésivir et les soins usuels en matière de réduction des admissions en USI, la différence entre les groupes étant de moins de 1 % (différence des risques [DR] de -0,3; IC à 95 % de -15,9 à 15,4) et le risque d'admission en USI étant le même (risque relatif [RR] de 0,99; IC à 95 % de 0,44 à 2,24).

La **longueur du séjour en USI** est décrite par Barratt-Due et ses collaborateurs (étude NOR-Solidarity)⁹. Les données ont été présentées dans un graphique de probabilité cumulative représentant la durée du séjour en USI (en jours) et la proportion cumulative de patients étant hospitalisés en USI pour cette durée-là. Les graphiques de probabilité cumulative de la durée de séjour en USI, en jours, étaient similaires entre le remdésivir et les soins usuels. Aucune comparaison statistique des graphiques n'a été faite, et les données n'étaient pas suffisamment précises pour fournir des estimations de l'effet comparatif du remdésivir et des soins usuels sur la longueur du séjour en USI afin d'appuyer la thèse des auteurs, selon laquelle il n'y a pas de différence entre ces traitements. Là encore, il semble ne pas y avoir de différence substantielle entre le remdésivir et les soins usuels en matière de longueur du séjour en USI.

Le **temps écoulé avant l'amélioration clinique** (en jours) est décrit dans 3 études à l'aide de différents outils de mesure fondés sur l'échelle ordinaire en sept points de l'OMS suivante : 1 = pas hospitalisé, activités non limitées; 2 = pas hospitalisé, activités limitées; 3 = hospitalisé, pas besoin d'oxygénothérapie; 4 = hospitalisé, besoin d'oxygénothérapie; 5 = hospitalisé, sous ventilation non invasive ou oxygénothérapie à haut débit; 6 = hospitalisé, sous ventilation mécanique invasive ou ECMO et 7 = décédé. En outre, le score NEWS-2 (de l'anglais, *National Early Warning Score 2*) a été pris en compte (soit un score agrégé reflétant la fréquence respiratoire, la saturation en oxygène, la tension artérielle systolique, le pouls, le degré de conscience ou l'apparition de confusion et la température). Beigel et ses collaborateurs

(étude ACTT-1)¹³ ont fait état du temps écoulé avant le rétablissement et du temps écoulé avant l'amélioration clinique, en incluant l'amélioration d'une catégorie sur l'échelle ordinaire de l'OMS, l'amélioration de deux catégories sur l'échelle ordinaire de l'OMS et le temps écoulé avant la sortie de l'hôpital ou l'obtention d'un score NEWS-2 de 2 ou moins pendant 24 heures. D'après les résultats obtenus, par rapport au groupe du placebo, les patients du groupe du remdésivir présentaient une diminution statistiquement significative du temps écoulé avant l'amélioration d'une catégorie (rapport des risques instantanés [RRI] de 1,23; IC à 95 % de 1,08 à 1,41) ou de deux catégories (RRI de 1,29; IC à 95 % de 1,12 à 1,48) sur l'échelle ordinaire par rapport au départ et une diminution du temps écoulé avant la sortie de l'hôpital ou l'obtention d'un score NEWS-2 de 2 ou moins (RRI de 1,27; IC à 95 % de 1,10 à 1,46). Le temps écoulé avant le rétablissement sur une période de 29 jours a été plus court de 5,3 jours avec le remdésivir, une différence statistiquement significative (DM de -5,33; IC à 95 % de -5,67 à -4,99). Le moment du rétablissement était défini comme étant le premier jour où le participant se trouvait dans l'une des trois catégories suivantes de l'échelle ordinaire : 1 = hospitalisé, pas besoin d'oxygénothérapie – plus besoin de soins médicaux constants; 2 = pas hospitalisé, activités limitées ou besoin d'oxygénothérapie à domicile; ou 3 = pas hospitalisé, activités non limitées.

Spinner et ses collaborateurs (essai GSD-US-540-5774)¹⁴ ont analysé cinq critères d'évaluation en lien avec le temps écoulé avant l'amélioration clinique sur 28 jours, d'après l'échelle ordinaire en sept points de l'OMS. Cette étude a utilisé l'échelle de l'OMS numérotée dans le sens inverse. Les scores résumés ici ont été modifiés par rapport aux valeurs indiquées dans l'étude afin de correspondre au système habituel de numérotation. La différence entre le remdésivir administré pendant 10 jours et les soins usuels n'était pas statistiquement significative pour ce qui est du temps écoulé avant l'amélioration clinique (≥ 2 points sur l'échelle ordinaire; RRI de 1,16; IC à 95 % de 0,93 à 1,43); du temps écoulé avant l'amélioration clinique modifiée (≥ 1 point sur l'échelle ordinaire; RRI de 1,10; IC à 95 % de 0,90 à 1,36); du temps écoulé avant le

rétablissement (score compris entre 3 et 6 sur l'échelle ordinale de l'OMS réduit à 1 ou 2, ou score de 2 réduit à 1; RRI de 1,11; IC à 95 % de 0,90 à 1,37); et du temps écoulé avant le rétablissement modifié (score compris entre 4 et 6 sur l'échelle ordinale de l'OMS réduit à entre 1 et 3 ou score de 3 réduit à 1 ou 2, ou score de 2 réduit à 1; RRI de 1,10; IC à 95 % de 0,90 à 1,36). Le temps écoulé avant l'arrêt de l'oxygénothérapie (RRI de 1,93; IC à 95 % de 1,11 à 3,36) était plus court avec le remdésivir administré pendant 10 jours qu'avec les soins usuels de façon statistiquement significative. La différence entre le remdésivir administré pendant 5 jours et les soins usuels n'a atteint le seuil de signification statistique pour aucun de ces critères d'évaluation.

Ader et ses collaborateurs (essai DisCoVeRy)¹² ont analysé trois critères d'évaluation en lien avec le temps écoulé avant l'amélioration clinique sur 29 jours d'après l'échelle ordinale en sept points de l'OMS, et trouvé que la différence entre le remdésivir et les soins usuels n'était pas statistiquement significative pour ce qui est du nombre de jours écoulés avant l'amélioration des scores de deux catégories sur l'échelle ordinale en sept points ou la sortie de l'hôpital (RRI de 0,92; IC à 95 % de 0,79 à 1,08); du nombre de jours écoulés avant l'obtention d'un score NEWS-2 de 2 ou moins ou la sortie de l'hôpital (RRI de 1,03; IC à 95 % de 0,88 à 1,21); et du nombre de jours écoulés avant la sortie de l'hôpital (RRI de 0,94; IC à 95 % de 0,80 à 1,11).

Le **temps écoulé avant le besoin de ventilation** est décrit dans une étude. Barratt-Due et ses collaborateurs (essai NOR-Solidarity)⁹ n'ont pas constaté de différence statistiquement significative entre le remdésivir et les soins usuels pour ce qui est du temps écoulé avant l'instauration de la ventilation mécanique (RRI de 1,3; IC à 95 % de 0,5 à 3,4); (RR de 1,4; IC à 95 % de 0,4 à 5,8).

Le **besoin d'oxygène à haut débit ou de VNIPP** est décrit dans deux études. Beigel et ses collaborateurs (essai ACTT-1)¹³ ont constaté que parmi les 573 patients qui ne recevaient pas de ventilation non invasive, d'oxygénothérapie à haut débit, de ventilation invasive ni d'ECMO au départ, l'incidence de l'instauration d'une ventilation non

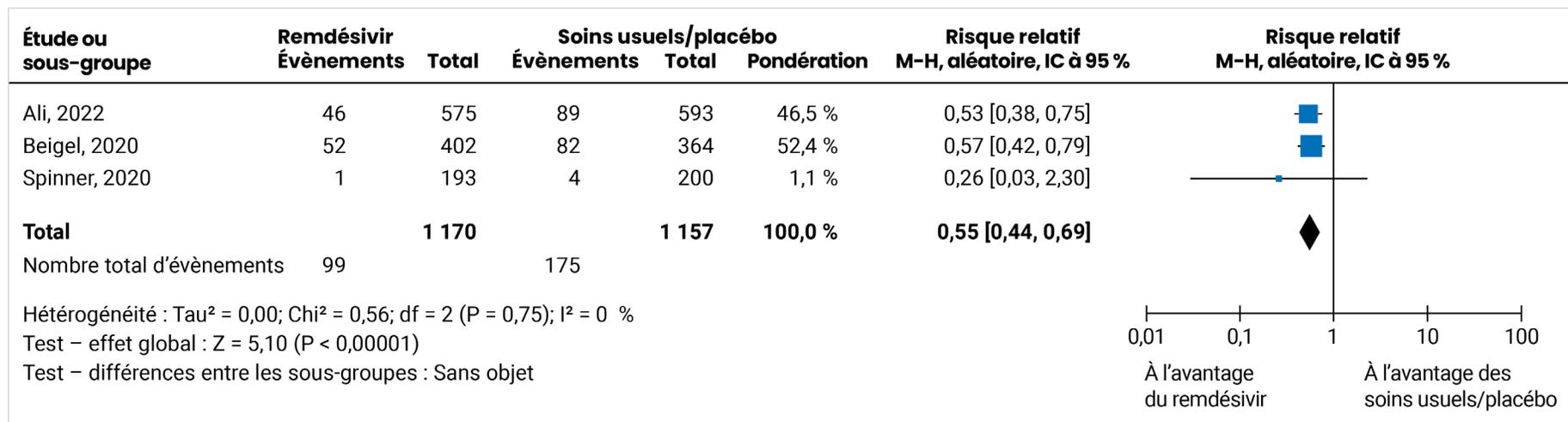
invasive ou d'une oxygénothérapie à haut débit était plus faible dans le groupe du remdésivir que dans celui du placebo, de façon statistiquement significative, avec une différence de 7 % (DR de -7,12 %; IC à 95 % de -13,75 à -0,49) et une réduction du risque relatif de 30 % (RR de 0,70; IC à 95 % de 0,51 à 0,98). Ali et ses collaborateurs (essai CATCO)⁸ ont étudié le besoin d'instauration d'une oxygénothérapie (soit l'instauration d'une oxygénothérapie le jour 2 chez un patient qui n'en avait pas le jour 1) dans le groupe du remdésivir par rapport au groupe des soins usuels et n'ont constaté aucune différence statistiquement significative d'après la différence absolue des risques (DR de -7,1 %; IC à 95 % de -2,3 à 8,5) et le risque relatif (RR de 0,76; IC à 95 % de 0,42 à 1,38).

Le **besoin de ventilation mécanique (ventilation mécanique invasive ou ECMO/ECMO-VV)** est décrit dans trois études. Ali et ses collaborateurs (essai CATCO)⁸ ont noté l'instauration d'une ventilation mécanique sans indiquer la durée de suivi; nous avons supposé que cette dernière était de 28 jours, puisque d'autres critères d'évaluation (comme le nombre moyen de jours sans oxygénothérapie et sans ventilation) étaient consignés sur 28 jours. Une réduction significative de l'instauration d'une ventilation mécanique de 7 % a été constatée dans le groupe du remdésivir par rapport au groupe des soins usuels (DR de -7,0 %; IC à 95 % de -10,6 à -3,4) avec une réduction du risque relatif de 47 % (RR de 0,53; IC à 95 % de 0,38 à 0,75). Beigel et ses collaborateurs (essai ACTT-1)¹³ ont étudié l'instauration d'une ventilation mécanique ou d'une ECMO sur 29 jours et constaté une réduction statistiquement significative de 10 % dans le groupe du remdésivir par rapport à celui des soins usuels (DR de -9,59; IC à 95 % de -14,99 à -4,19) et une réduction du risque relatif de 43 % (RR de 0,57; IC à 95 % de 0,42 à 0,79). Spinner et ses collaborateurs (essai GSD-US-540-5774)¹⁴ ont évalué le nombre de patients nouvellement hospitalisés qui avaient besoin de ventilation mécanique invasive ou d'ECMO à 11 jours, 14 jours et 28 jours d'après la deuxième catégorie de l'échelle ordinaire en sept points. Ils n'ont constaté aucune différence statistiquement significative entre le remdésivir et les soins usuels, en particulier pour ce qui est des valeurs 28 jours après le début d'un traitement par le remdésivir

de 10 jours, soit un seul cas dans le groupe du remdésivir et quatre cas dans le groupe des soins usuels (RR de 0,26; IC à 95 % de 0,029 à 2,30). Nous avons groupé les résultats sur 28 et 29 jours de ces trois études et constaté une réduction statistiquement significative du besoin de ventilation mécanique ou d'ECMO dans le groupe du remdésivir (10 jours) par rapport aux groupes des soins usuels ou du placebo (RR de 0,55; IC à 95 % de 0,44 à 0,69) ([figure 2](#)).

Figure 2

Métaanalyse du besoin de ventilation mécanique avec le remdésivir par rapport aux soins usuels ou au placebo : risque relatif



IC = intervalle de confiance; M-H = Mantel-Haenszel

Le **besoin d'intubation** est décrit dans une étude. Beigel et ses collaborateurs (étude ACTT-1)¹³ ont catégorisé les intubations endotrachéales comme des cas d'insuffisance respiratoire à 29 jours. Ils ont constaté une réduction statistiquement significative de 5,5 % du besoin d'intubation avec le remdésivir par rapport aux soins usuels (DR de -5,46 %; IC à 95 % de -9,09 à 1,83) et une réduction du risque relatif de 43 % (RR de 0,57; IC à 95 % de 0,39 à 0,84).

Tableau 8

Résultats relatifs aux critères d'évaluation de l'efficacité d'intérêt

Résultats présentés pour les critères d'évaluation d'intérêt	Résultats complémentaires calculés d'après les résultats présentés dans les études ^a
Durée de l'hospitalisation (jours)	
Beigel, 2020 (ACTT-1)¹³	
Durée de l'hospitalisation initiale (suivi sur 29 jours), médiane (EIQ)	Longueur de l'hospitalisation (jours)
Remdésivir + soins usuels (n = 541) : 12 (6 à 28)	Remdésivir par rapport au placebo
Placebo + soins usuels (n = 521) : 17 (8 à 28)	DM = -2,34; IC à 95 % de -4,22 à -0,46
Différence des médianes (IC à 95 %) : -5,0 (-7,7 à -2,3)	
Spinner, 2022 (GSD-US-540-5774)¹⁴	
Aucune donnée disponible, texte descriptif	Sans objet
Ali, 2022 (CATCO)⁸	
Durée de l'hospitalisation, médiane (EIQ)	Longueur de l'hospitalisation (jours)
Remdésivir (n = 634) : 10 (6 à 18)	Remdésivir par rapport aux soins usuels
Soins usuels (n = 647) : 9 (6 à 17)	DM = 0,66; IC à 95 % de -2,75 à 1,59
Différence des médianes : 0 (-1 à 0)	
Durée de l'hospitalisation pour les personnes ayant survécu, médiane (EIQ), n = 1 005 ^b	
Remdésivir : 9 (6 à 17)	
Soins usuels : 9 (6 à 16)	
Différence des médianes : 0 (-1 à 0)	
Durée de l'hospitalisation pour les personnes n'ayant pas survécu, médiane (EIQ), n = 262 ^b	
Remdésivir : 12 (5 à 20)	
Soins usuels : 11 (6 à 20)	
Différence des médianes : 0 (-2 à 2)	

Résultats présentés pour les critères d'évaluation d'intérêt	Résultats complémentaires calculés d'après les résultats présentés dans les études ^a
Nevalainen, 2022 (SOLIDARITY Finland)¹⁰	
Durée de l'hospitalisation (en jours) présentée en tant que caractéristique de départ et non critère d'évaluation (n = 208), et après un an (n = 181), médiane (EIQ)	Sans objet
<p>Au départ, n = 208</p> <p>Remdésivir (n = 114) : 8 (6 à 11)</p> <p>Soins usuels (n = 94) : 8,5 (6 à 15)</p> <p>Après un an, n = 181</p> <p>Remdésivir (n = 114) : 8 (6 à 11)</p> <p>Soins usuels (n = 94) : 8 (6 à 14)</p>	
Admission en USI	
Barratt-Due, 2021 (NOR-Solidarity)⁹	
Admission en USI, % (IC à 95 %) ^c	Admission en USI
Remdésivir + soins usuels (n = 42) : 19,0 (IC à 95 % de 9,2 à 32,6)	Remdésivir par rapport aux soins usuels
Soins usuels (n = 57) : 19,3 (IC à 95 % de 10,5 à 30,8)	RR = 0,99; IC à 95 % de 0,44 à 2,24
DR (%) = -0,3 (IC à 95 % de -15,9 à 15,4)	
Nevalainen, 2022 (SOLIDARITY Finland)¹⁰	
Traitement en USI présenté en tant que caractéristique des patients au départ et après un an (%)	Sans objet
<p>Au départ, n = 208</p> <p>Remdésivir (n = 114) : 12 (10,5 %)</p> <p>Soins usuels (n = 94) : 11 (11,7 %)</p> <p>Après un an, n = 181</p> <p>Remdésivir (n = 114) : 10 (10,2 %)</p> <p>Soins usuels (n = 94) : 10 (12,0 %)</p>	
Longueur du séjour en USI	
Barratt-Due, 2021 (NOR-Solidarity)⁹	
Comparaison entre le remdésivir (n = 42) et les soins usuels (n = 87). Les résultats sont présentés sous forme de graphiques de probabilité cumulative, et d'après les auteurs, les graphiques ne montrent aucune différence entre les traitements en ce qui concerne la durée du séjour en USI.	Les graphiques de probabilité cumulative de la durée de séjour en USI, en jours, sont similaires entre le remdésivir et les soins usuels. Aucune comparaison statistique des graphiques n'a été faite, et les données n'étaient pas suffisamment précises pour fournir des estimations de l'effet comparatif du remdésivir et des soins usuels sur la longueur du séjour en USI et ainsi appuyer la thèse des auteurs, selon laquelle il n'y a pas de différence entre ces traitements.

Résultats présentés pour les critères d'évaluation d'intérêt	Résultats complémentaires calculés d'après les résultats présentés dans les études ^a
Temps écoulé avant l'amélioration clinique	
Beigel, 2020 (ACTT-1)¹³	
<p>Le moment du rétablissement était défini comme étant le premier jour où le patient se trouvait dans l'une des trois catégories suivantes de l'échelle ordinale : 1 = hospitalisé, pas besoin d'oxygénothérapie – plus besoin de soins médicaux constants; 2 = pas hospitalisé, activités limitées ou besoin d'oxygénothérapie à domicile; ou 3 = pas hospitalisé, activités non limitées.</p> <p>Entre le jour 1 et le jour 29, médiane (EIQ)</p> <p>Remdésivir + soins usuels (n = 541) : 10 (9 à 11)</p> <p>Placébo + soins usuels (n = 521) : 15 (13 à 18)</p> <p>Temps médian écoulé avant l'amélioration clinique (IC à 95 %), jours</p> <ol style="list-style-type: none"> Amélioration d'une catégorie sur l'échelle ordinale : Remdésivir + soins usuels (n = 541) : 7,0 (IC à 95 % de 6,0 à 8,0) Placébo + soins usuels (n = 521) : 9,0 (IC à 95 % de 8,0 à 11,0) RRI = 1,23 (IC à 95 % de 1,08 à 1,41) Amélioration de deux catégories sur l'échelle ordinale Remdésivir + soins usuels (n = 541) : 11,0 (IC à 95 % de 10,0 à 13,0) Placébo + soins usuels (n = 521) : 14,0 (IC à 95 % de 13,0 à 15,0) RRI = 1,29 (IC à 95 % de 1,12 à 1,48) Sortie de l'hôpital ou score NEWS-2 ≤ 2 depuis 24 heures Remdésivir + soins usuels (n = 541) : 8,0 (IC à 95 % de 7,0 à 9,0) Placébo + soins usuels (n = 521) : 12,0 (IC à 95 % de 10,0 à 15,0) RRI = 1,27 (IC à 95 % de 1,10 à 1,46) 	<p>Temps écoulé avant le rétablissement (jours)</p> <p>Remdésivir par rapport aux soins usuels (DM = -5,33; IC à 95 % de -5,67 à -4,99)</p>

Résultats présentés pour les critères d'évaluation d'intérêt	Résultats complémentaires calculés d'après les résultats présentés dans les études ^a
Spinner, 2022 (GSD-US-540-5774) ¹⁴	
<p>Catégories de l'échelle ordinale en sept points de l'OMS : 1 = décédé; 2 = hospitalisé, sous ventilation mécanique invasive ou ECMO; 3 = hospitalisé, sous ventilation non invasive ou oxygénothérapie à haut débit; 4 = hospitalisé, besoin d'oxygénothérapie à bas débit; 5 = hospitalisé, pas besoin d'oxygénothérapie mais besoin de soins médicaux constants (en lien ou non avec la COVID-19); 6 = hospitalisé, pas besoin d'oxygénothérapie ni de soins médicaux constants; et 7 = pas hospitalisé.</p>	Sans objet
<p>1. Temps écoulé avant l'amélioration clinique (≥ 2 points d'amélioration sur l'échelle ordinale en sept points par rapport au départ), en jours, sur 28 jours^d Remdésivir 10 jours (n = 193) : 8 (4 à 14) Remdésivir 5 jours (n = 191) : 6 (5 à 14) Soins usuels (n = 200) : 8 (5 à 22) 10 jours par rapport aux soins usuels : RRI = 1,16 (IC à 95 % de 0,93 à 1,43) 5 jours par rapport aux soins usuels : RRI = 1,15 (IC à 95 % de 0,93 à 1,42)</p>	
<p>2. Temps écoulé avant l'amélioration clinique (≥ 1 point d'amélioration sur l'échelle ordinale en sept points par rapport au départ), en jours, sur 28 jours^d Remdésivir 10 jours (n = 193) : 7 (4 à 12) Remdésivir 5 jours (n = 191) : 6 (4 à 9) Soins usuels (n = 200) : 7 (4 à 14) 10 jours par rapport aux soins usuels : RRI = 1,10 (IC à 95 % de 0,90 à 1,36) 5 jours par rapport aux soins usuels : RRI = 1,19 (IC à 95 % de 0,97 à 1,47)</p>	
<p>3. Temps écoulé avant le rétablissement (atteinte d'un score de 6 ou 7 à partir d'un score initial compris entre 2 et 5 ou d'un score de 7 à partir d'un score initial de 6), en jours, sur 28 jours^d Remdésivir 10 jours (n = 193) : 8 (4 à 13) Remdésivir 5 jours (n = 191) : 6 (5 à 10) Soins usuels (n = 200) : 7 (4 à 15) 10 jours par rapport aux soins usuels : RRI = 1,11 (IC à 95 % de 0,90 à 1,37) 5 jours par rapport aux soins usuels : RRI = 1,18 (IC à 95 % de 0,96 à 1,45)</p>	

Résultats présentés pour les critères d'évaluation d'intérêt	Résultats complémentaires calculés d'après les résultats présentés dans les études ^a
<p>4. Temps écoulé avant le rétablissement modifié (atteinte d'un score compris entre 5 et 7 à partir d'un score initial compris entre 2 et 4, d'un score de 6 ou 7 à partir d'un score initial de 5 ou d'un score de 7 à partir d'un score initial de 6), en jours, sur 28 jours^d</p> <p>Remdésivir 10 jours (n = 193) : 7 (4 à 12) Remdésivir 5 jours (n = 191) : 6 (4 à 9) Soins usuels (n = 200) : 7 (4 à 14) 10 jours par rapport aux soins usuels : RRI = 1,10 (IC à 95 % de 0,90 à 1,36) 5 jours par rapport aux soins usuels : RRI = 1,19 (IC à 95 % de 0,96 à 1,46)</p> <p>5. Temps écoulé avant l'arrêt de l'oxygénothérapie, en jours, sur 28 jours^d</p> <p>Remdésivir 10 jours (n = 193) : 4 (2 à 6) Remdésivir 5 jours (n = 191) : 5 (3 à 7) Soins usuels (n = 200) : 6 (4 à 14) 10 jours par rapport aux soins usuels : RRI = 1,93 (IC à 95 % de 1,11 à 3,36) 5 jours par rapport aux soins usuels : RRI = 1,31 (IC à 95 % de 0,79 à 2,18)</p>	Sans objet
Ader, 2022 (DisCoVeRy)¹²	
<p>Catégories de l'échelle ordinale en sept points de l'OMS : 1 = pas hospitalisé, activités non limitées; 2 = pas hospitalisé, activités limitées; 3 = hospitalisé, pas besoin d'oxygénothérapie; 4 = hospitalisé, besoin d'oxygénothérapie; 5 = hospitalisé, sous ventilation non invasive ou oxygénothérapie à haut débit; 6 = hospitalisé, sous ventilation mécanique invasive ou ECMO et 7 = décédé.</p> <p>1. Nombre de jours avant l'amélioration de deux catégories sur l'échelle ordinale en sept points ou la sortie de l'hôpital, sur 29 jours</p> <p>Remdésivir (n = 414) : 12 (8 à 24) Soins usuels (n = 418) : 11 (7 à 26) RRI = 0,92 (IC à 95 % de 0,79 à 1,08)</p> <p>2. Nombre de jours écoulés avant l'obtention d'un score NEWS-2 ≤ 2 ou la sortie de l'hôpital, sur 29 jours</p> <p>Remdésivir (n = 414) : 11 (7 à 24) Soins usuels (n = 418) : 11 (6 à 29) RRI = 1,03 (IC à 95 % de 0,88 à 1,21)</p> <p>3. Nombre de jours écoulés avant la sortie de l'hôpital, sur 29 jours</p> <p>Remdésivir (n = 414) : 15 (10 à 29) Soins usuels (n = 418) : 13 (8 à 29) RRI = 0,94 (IC à 95 % de 0,80 à 1,11)</p>	Sans objet

Résultats présentés pour les critères d'évaluation d'intérêt	Résultats complémentaires calculés d'après les résultats présentés dans les études ^a
Temps écoulé avant le besoin de ventilation	
Barratt-Due, 2021 (NOR-Solidarity)⁹	
Temps écoulé avant l'instauration de la ventilation mécanique	Sans objet
Remdésivir + soins usuels (n = 58) par rapport aux soins usuels (n = 43) :	
RR = 1,4 (IC à 95 % de 0,4 à 5,8)	
RRI = 1,3 (IC à 95 % de 0,5 à 3,4)	
Besoin d'oxygène à haut débit ou de VNIPP	
Beigel, 2020 (ACTT-1)¹³	
Instauration d'une ventilation non invasive ou d'une oxygénothérapie à haut débit pendant l'étude, au jour 29	Besoin d'oxygène à haut débit ou de VNIPP
Remdésivir + soins usuels (n = 307) : 52 (17 %; IC à 95 % de 13 à 22)	Remdésivir par rapport aux soins usuels
Placébo + soins usuels (n = 266) : 64 (24 %; IC à 95 % de 19 à 30)	RR = 0,70; IC à 95 % de 0,51 à 0,98
DR (%) = -7 (IC à 95 % de -14 à -1)	DR (%) = -7,12 (IC à 95 % de -13,75 à -0,49)
Ali, 2022 (CATCO)⁸	
Besoin d'une nouvelle oxygénothérapie, soit patient qui n'était pas sous oxygénothérapie le jour 1 et qui l'est le jour 2	Sans objet
Remdésivir (n = 634) : 16 (22,5 %)	
Soins usuels (n = 647) : 16 (29,6 %)	
RR = 0,76 (IC à 95 % de 0,42 à 1,38)	
DR (%) = -7,1 (IC à 95 % de -2,3 à 8,5)	
Besoin de ventilation mécanique (ventilation mécanique invasive ou ECMO/ECMO-VV)	
Ali, 2022 (CATCO)⁸	
Besoin de l'instauration d'une ventilation mécanique ^{c,e} (n = 1 168), soit patient qui n'était pas sous ventilation invasive le jour 1 mais qui l'est le jour 2 et les suivants	Sans objet
Remdésivir (n = 575) : 46 (8,0 %)	
Soins usuels (n = 593) : 89 (15,0 %)	
RR = 0,53 (IC à 95 % de 0,38 à 0,75)	
DR (%) = -7,0 (IC à 95 % de -10,6 à -3,4)	

Résultats présentés pour les critères d'évaluation d'intérêt	Résultats complémentaires calculés d'après les résultats présentés dans les études ^a
Beigel, 2020 (ACTT-1)¹³	
Instauration d'une ventilation mécanique ou d'une ECMO pendant l'étude, au jour 29 Remdésivir + soins usuels (n = 402) : 52 (13 %; IC à 95 % de 10 à 17) Placébo + soins usuels (n = 364) : 82 (23 %; IC à 95 % de 19 à 27) Différence : -10 (IC à 95 % de -15 à -4)	Besoin de ventilation mécanique Remdésivir par rapport aux soins usuels RR = 0,57; IC à 95 % de 0,42 à 0,79 DR = -9,59; IC à 95 % de -14,99 à -4,19
Spinner, 2022 (GSD-US-540-5774)¹⁴	
Nombre de patients hospitalisés ayant besoin de ventilation mécanique invasive ou d'ECMO : deuxième catégorie sur l'échelle ordinale en sept points (0 pour tous les groupes au départ)	Besoin de ventilation mécanique, jour 11 Besoin de ventilation mécanique, jour 11 Remdésivir 10 jours par rapport aux soins usuels RR = 0,26; IC à 95 % de 0,029 à 2,30
Jour 11 Remdésivir 10 jours (n = 193) : 1 (0,5 %) Remdésivir 5 jours (n = 191) : 0 (0 %) Soins usuels (n = 200) : 4 (2 %)	Besoin de ventilation mécanique, jour 11 Remdésivir 5 jours par rapport aux soins usuels RR = 0,12; IC à 95 % de 0,006 à 2,15
Jour 14 Remdésivir 10 jours (n = 193) : 1 (0,5 %) Remdésivir 5 jours (n = 191) : 0 % Soins usuels (n = 200) : 5 (3 %)	Besoin de ventilation mécanique, jour 14 Remdésivir 10 jours par rapport aux soins usuels RR = 0,21; IC à 95 % de 0,024 à 1,76
Jour 28 Remdésivir 10 jours (n = 193) : 1 (0,5 %) Remdésivir 5 jours (n = 191) : 0 (0 %) Soins usuels (n = 200) : 4 (2 %)	Besoin de ventilation mécanique, jour 14 Remdésivir 5 jours par rapport aux soins usuels RR = 0,095; IC à 95 % de 0,005 à 1,71
	Besoin de ventilation mécanique, jour 28 Remdésivir 10 jours par rapport aux soins usuels RR = 0,26; IC à 95 % de 0,029 à 2,30
	Besoin de ventilation mécanique, jour 28 Remdésivir 5 jours par rapport aux soins usuels RR = 0,12; IC à 95 % de 0,006 à 2,15

Résultats présentés pour les critères d'évaluation d'intérêt	Résultats complémentaires calculés d'après les résultats présentés dans les études ^a
Besoin d'intubation	
Beigel, 2020 (ACTT-1)¹³	
Le nombre total de personnes atteintes d'insuffisance respiratoire ou d'insuffisance respiratoire aiguë était de 47 avec le remdésivir et de 80 avec le placebo. Les intubations endotrachéales et les événements indésirables graves (sans événement indésirable grave de nature respiratoire) étaient consignés en tant qu'insuffisance respiratoire (jour 29)	Besoin d'intubation
Remdésivir + soins usuels (n = 532) : 39 (7,3 %)	Remdésivir par rapport au placebo
Placebo + soins usuels (n = 516) : 66 (12,8 %)	RR = 0,57; IC à 95 % de 0,39 à 0,84
	DR = -5,46 %; IC à 95 % de -9,09 à 1,83

DM = différence moyenne; DR = différence des risques; ECMO = oxygénation extracorporelle par membrane (*extracorporeal membrane oxygenation*); EIQ = écart interquartile; IC = intervalle de confiance; NEWS-2 = National Early Warning Score 2; RC = rapport des cotes; RR = risque relatif; RRI = rapport des risques instantanés; USI = unité de soins intensifs; VNIPP = ventilation non invasive en pression positive

^a Nous avons effectué des calculs complémentaires fondés sur les données fournies afin d'en déduire des estimations d'effet ou de nous aider à établir une signification statistique.

^b Seul le nombre total de patients était indiqué et non le nombre de patients de chacun des groupes.

^c La durée de suivi n'est pas clairement indiquée; nous avons supposé qu'elle était de 28 jours puisque ce critère est en lien avec l'hospitalisation et que l'étude fait partie de l'essai Solidarity de l'OMS.

^d Les estimations proviennent de modèles à risques concurrents et de modèles à risques proportionnels pour une cause donnée (le décès étant le risque concurrent).

^e Il n'est pas indiqué clairement si l'oxygénothérapie instaurée était à haut débit ou non.

Innocuité

Le [tableau 9](#) présente les résultats en matière d'innocuité rapportés dans les ECR pour les critères d'évaluation d'intérêt ainsi que les résultats complémentaires calculés d'après ces résultats d'études. Ces résultats figurent également dans le [tableau 26](#) de l'[annexe 5](#), avec les conclusions des auteurs des études. Pour certains critères d'évaluation, il y avait suffisamment de résultats pour regrouper les données : mortalité toutes causes confondues, incidence de n'importe quel EIG, d'EI de grade 3 ou 4, de l'EIG *lésion rénale aigüe* et de l'EIG *troubles hépatobiliaires*.

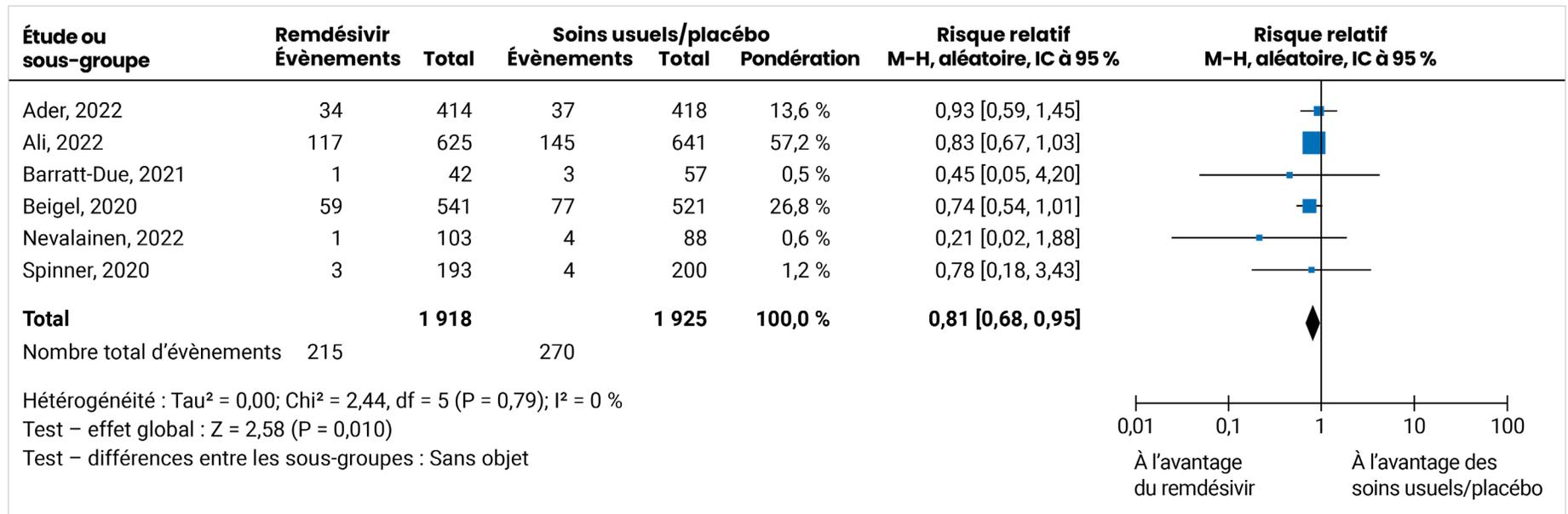
La mortalité toutes causes confondues est décrite dans six études. Comme indiqué dans la section portant sur la méthodologie de l'étude, nous avons utilisé les données des quatre études indépendantes^{8-10,12} de l'essai Solidarity de l'OMS ainsi que celles des essais de Beigel et ses collaborateurs (essai ACTT-1) et de Spinner et ses collaborateurs (essai GSD-US-540-5774) dans l'analyse. Les résultats de chacun des essais pris individuellement montrent que la mortalité pendant la période de l'étude (jusqu'au jour 28 ou 29) était plus faible dans le groupe du remdésivir que dans le groupe des soins usuels ou dans celui du placebo, mais cette réduction n'atteint pas le seuil de signification statistique, comme les valeurs du risque relatif et les intervalles de confiance à 95 % présentés en [figure 3](#) le montrent. Cependant, lorsque ces études sont combinées en métaanalyse, on observe une réduction statistiquement significative de la mortalité avec le remdésivir par rapport aux soins usuels ou au placebo, avec une diminution du risque relatif de 20 % (RR de 0,81; IC à 95 % de 0,68 à 0,95) ([figure 3](#)).

Résultat important

Lorsqu'on combine les résultats de 6 ECR, il semble que le remdésivir réduise significativement le risque relatif de décès, bien que les ECR, pris individuellement, ne montrent pas de différence significative.

Figure 3

Métaanalyse de la mortalité toutes causes confondues avec le remdésivir par rapport aux soins usuels ou au placebo – Risque relatif



M-H = Mantel-Haenszel; IC = intervalle de confiance

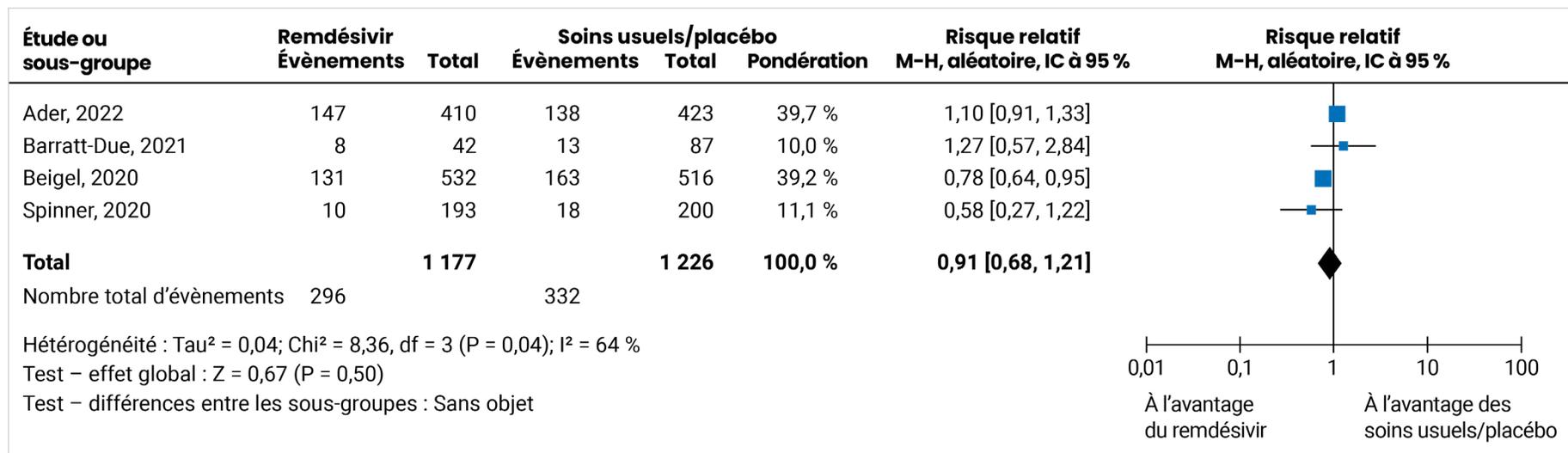
L'incidence de n'importe quel EIG pendant 28 ou 29 jours est décrite dans quatre études. Lors des études d'Ader et ses collaborateurs (essai DisCoVeRy)¹² et de Barratt-Due et ses collaborateurs (essai NOR-Solidarity)⁹, le nombre d'EIG était plus élevé dans le groupe du remdésivir que dans ceux des soins usuels ou du placebo, mais la différence n'était pas statistiquement significative, comme les valeurs du risque relatif et les intervalles de confiance à 95 % présentés en [figure 4](#) le montrent. Lors des études de Beigel et ses collaborateurs (essai ACTT-1)¹³ et Spinner et ses collaborateurs (essai GSD-US-540-5774)¹⁴, l'incidence d'EIG était plus faible dans le groupe du remdésivir que dans ceux des soins usuels ou du placebo, la première de ces études ayant obtenu une réduction statistiquement significative (RR de 0,78; IC à 95 % de 0,64 à 0,95). Cependant, lorsque ces études sont combinées en métaanalyse, on n'observe pas de différence statistiquement significative entre le remdésivir et les soins usuels ou le placebo (RR de 0,91; IC à 95 % de 0,68 à 1,21) ([figure 4](#)).

Résultat important

L'incidence d'évènements indésirables graves et d'évènements indésirables de grade 3 ou 4 ne semble pas différer entre le remdésivir et les soins usuels.

Figure 4

Métaanalyse de l'incidence de n'importe quel EIG avec le remdésivir par rapport aux soins usuels ou au placebo – Risque relatif



M-H = Mantel-Haenszel; IC = intervalle de confiance

L'incidence d'EI de grade 3 ou 4 pendant 28 ou 29 jours est déclarée dans trois études¹²⁻¹⁴, aucune d'entre elles ne rapportant de différence statistiquement significative entre le remdésivir et les soins usuels ou le placebo, comme les valeurs du risque relatif et de l'intervalle de confiance à 95 % présentées en figure 5 le montrent. De même, lorsque ces études sont combinées en métaanalyse, on n'observe pas de différence statistiquement significative entre le remdésivir et les soins usuels (RR de 0,92; IC à 95 % de 0,84 à 1,01) ([figure 5](#)).

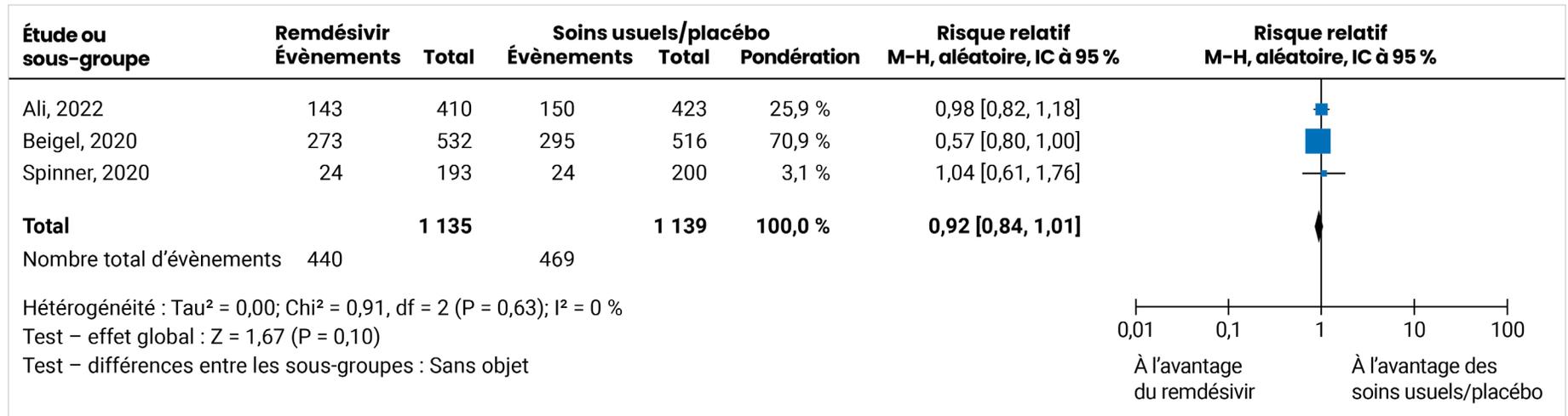
Les abandons pour cause d'évènement indésirable (ACEI) sont décrits dans trois études. Barratt-Due et ses collaborateurs (essai NOR-Solidarity)⁹ n'ont constaté aucun ACEI dans les deux groupes à l'étude. Spinner et ses collaborateurs (essai GSD-US-540-5774)¹⁴ signalent 8 abandons (4 %) dans le groupe du remdésivir pendant 10 jours et 4 (2 %) dans le groupe du remdésivir pendant 5 jours, tandis qu'ils estiment que ce critère ne s'applique pas au groupe des soins usuels; une estimation d'effet n'a donc pas pu être calculée. Beigel et ses collaborateurs (essai ACTT-1)¹³ signalent 52 abandons (9,8 %) dans le groupe du remdésivir et 70 (13,6 %) dans le groupe du placebo; même si le nombre d'ACEI est moins important dans le groupe du remdésivir, la différence n'était pas statistiquement significative (RR de 0,72; IC à 95 % de 0,51 à 1,01).

Résultat

On ne peut tirer de conclusions sur les abandons pour cause d'évènements indésirables ou sur des évènements graves particuliers, dont les lésions rénales aigües, les lésions hépatiques aigües et la thrombopénie.

Figure 5

Métaanalyse de l'incidence d'EI de grade 3 ou 4 avec le remdésivir par rapport aux soins usuels ou au placebo – Risque relatif

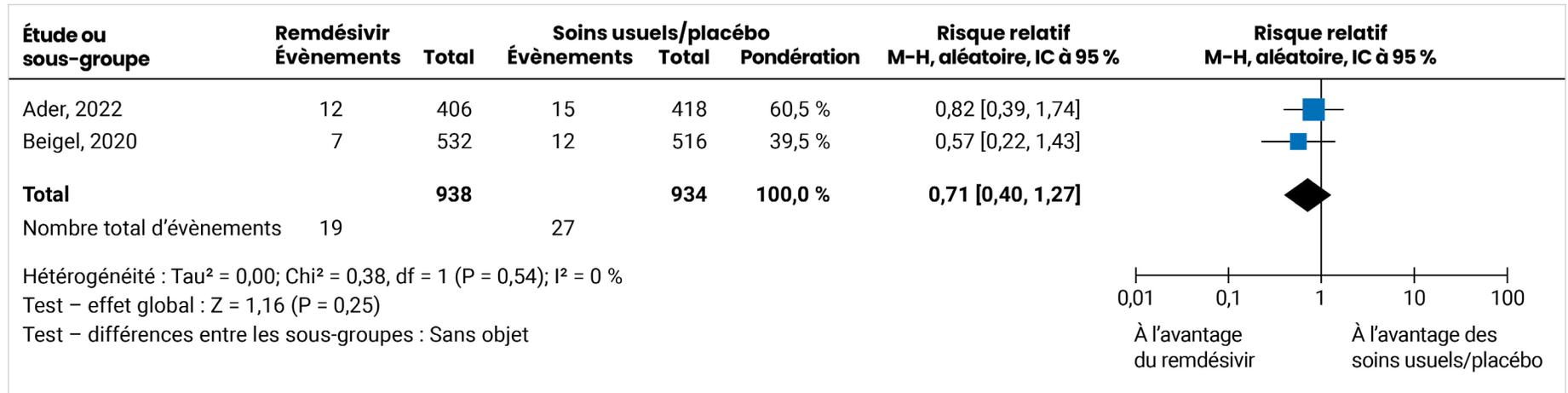


M-H = Mantel-Haenszel; IC = intervalle de confiance

Les critères liés aux **lésions rénales aiguës** sont examinés dans quatre études. Ali et ses collaborateurs (essai CATCO)⁸ ont évalué la créatinine sérique au jour 5 et l'instauration d'une dialyse et indiquent qu'il n'y a pas de différence entre le groupe du remdésivir et celui des soins usuels pour ce qui est du nombre de patients ayant besoin de l'instauration d'une dialyse (RR de 1,09; IC à 95 % de 0,54 à 2,19) et du taux de créatinine (DM de -0,92; IC à 95 % -10,9 à 9,1). Spinner et ses collaborateurs (essai GSD-US-540-5774)¹⁴ ont évalué différents grades de diminution de la clairance de la créatinine pendant 28 jours et indiquent qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative entre le groupe du remdésivir pendant 10 jours et celui des soins usuels pour ce qui est des catégories suivantes : tous grades confondus (RR de 0,85; IC à 95 % de 0,61 à 1,19), grade 3 (RR de 0,81; IC à 95 % de 0,31 à 2,12) ou grade 4 (RR de 0,42; IC à 95 % de 0,08 à 2,12). Un résultat similaire a été obtenu entre le groupe du remdésivir pendant 5 jours et celui des soins usuels, soit l'absence de différence statistiquement significative, à l'exception de la catégorie « tous grades confondus » (RR de 0,49; IC à 95 % de 0,32 à 0,74). Dans les deux études, les critères d'évaluation susmentionnés n'étaient pas qualifiés de graves ou non graves dans le rapport d'origine. Beigel et ses collaborateurs (essai ACTT-1)¹³ constatent l'absence de différence statistiquement significative entre le groupe du remdésivir et celui du placebo pour ce qui est des lésions rénales aiguës (RR de 0,56; IC à 95 % de 0,22 à 1,43), de l'insuffisance rénale (RR de 0,39; IC à 95 % 0,076 à 1,99) et de la diminution du taux de filtration glomérulaire (RR de 2,42; IC à 95 % de 0,47 à 12,44) à titre d'EIG, et pour ce qui est de la diminution de la clairance rénale de la créatinine (RR de 0,65; IC à 95 % de 0,18 à 2,28) à titre d'EI non grave. Ader et ses collaborateurs (essai DisCoVeRy)¹² ont évalué les lésions rénales aiguës parmi la liste des EIG, et ne constatent pas de différence statistiquement significative entre le groupe du remdésivir et celui des soins usuels (RR de 0,82; IC à 95 % 0,39 à 1,74). Beigel et ses collaborateurs (essai ACTT-1) et Ader et ses collaborateurs (essai DisCoVeRy) constatent tous deux l'absence de différence statistiquement significative entre le groupe du remdésivir et celui des soins usuels en matière de lésions rénales aiguës, et lors du regroupement de ces deux études, on n'a pas constaté non plus de différence statistiquement significative entre ces groupes (RR de 0,71; IC à 95 % de 0,40 à 1,27) ([figure 6](#)).

Figure 6

Métaanalyse de l'incidence de lésions rénales aiguës graves avec le remdésivir par rapport aux soins usuels ou au placebo – Risque relatif



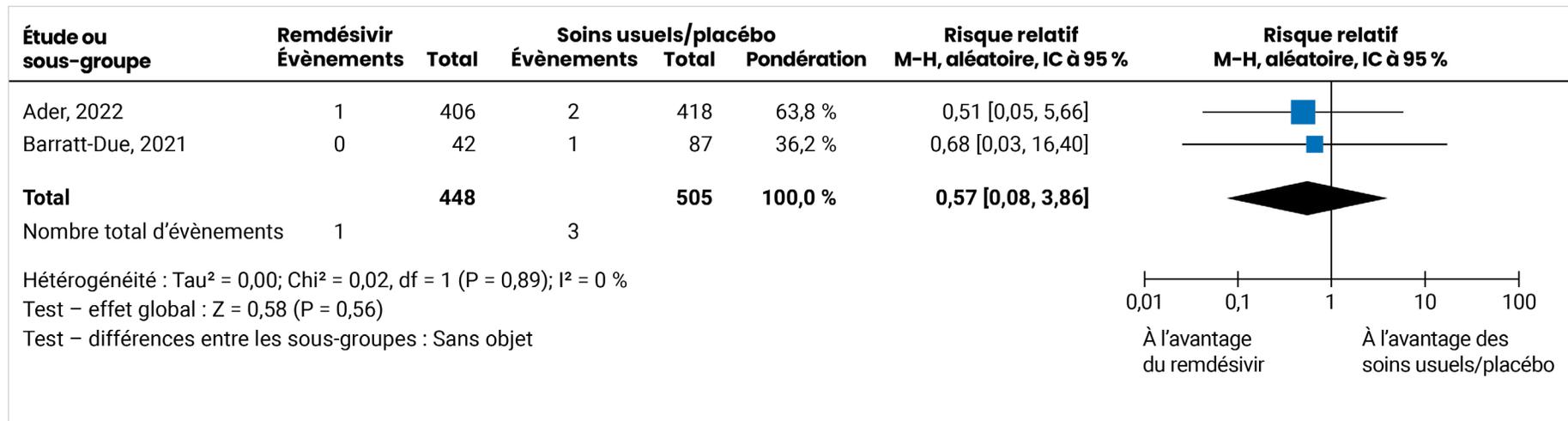
M-H = Mantel-Haenszel; IC = intervalle de confiance

Les critères liés aux **lésions hépatiques aiguës** sont rapportés dans cinq études. Ali et ses collaborateurs (essai CATCO)⁸ ont évalué l'apparition d'une dysfonction hépatique, mais ce critère n'est pas qualifié d'EIG dans leur rapport et les auteurs ne trouvent aucune différence d'incidence d'une dysfonction hépatique entre le groupe du remdésivir et celui des soins usuels (RR de 0,96; IC à 95 % de 0,72 à 1,26). Beigel et ses collaborateurs (essai ACTT-1)¹³ constatent une diminution statistiquement significative du nombre de patients présentant une augmentation du taux de transaminases (ASAT ou ALAT) avec le remdésivir par rapport au placebo (RR de 0,56; IC à 95 % de 0,37 à 0,86), mais aucune différence statistiquement significative entre le groupe du remdésivir et celui du placebo pour ce qui est du nombre de patients présentant une augmentation des résultats aux tests de la fonction hépatique (RR de 0,97; IC à 95 % de 0,20 à 4,78) ou des troubles hépatobiliaires (RR de 0,65; IC à 95 % de 0,11 à 3,85). Pour les auteurs, il s'agissait là d'EI non graves. Spinner et ses collaborateurs (essai GSD-US-540-5774)¹⁴ ont évalué l'augmentation du taux d'ALAT pendant 28 jours et indiquent qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative entre le groupe du remdésivir pendant 10 jours et celui des soins usuels pour ce qui est des catégories suivantes : tous grades confondus (RR de 0,83; IC à 95 % de 0,62 à 1,09), grade 3 (RR de 0,56; IC à 95 % de 0,21 à 1,48) ou grade 4 (RR de 0,15; IC à 95 % de 0,01 à 2,85). Aucune différence statistiquement significative n'a été trouvée non plus pour ce qui est du taux d'ASAT : tous grades confondus (RR de 0,97; IC à 95 % de 0,72 à 1,31), grade 3 (RR de 0,35; IC à 95 % de 0,07 à 1,69) ou grade 4 (RR de 0,09; IC à 95 % de 0,01 à 1,70). Barratt-Due et ses collaborateurs (essai NOR-Solidarity)⁹ ont évalué les troubles hépatobiliaires (RR de 0,68; IC à 95 % de 0,028 à 16,40) et Ader et ses collaborateurs (essai DisCoVeRy)¹² ont évalué les troubles hépatobiliaires (cholangite, lésion hépatocellulaire, syndrome hépatorénal) (RR de 0,51; IC à 95 % de 0,047 à 5,66). Nous avons effectué une métaanalyse des données sur les troubles hépatobiliaires et n'avons pas constaté de différence statistiquement significative entre le remdésivir et les soins usuels (RR de 0,57; IC à

95 % de 0,08 à 3,86) ([figure 7](#)). Nous n'avons pas regroupé les résultats de Beigel et ses collaborateurs (essai ACTT 1)¹³ avec les autres puisque l'EI était classé dans la catégorie des EI non graves, mais nous avons inclus les résultats d'Ader et ses collaborateurs (essai DisCoVeRy)¹² puisqu'il n'y était pas précisé s'il s'agissait d'un EI grave ou non.

Figure 7

Métaanalyse de l'incidence de troubles hépatobiliaires avec le remdésivir par rapport aux soins usuels ou au placebo – Risque relatif



M-H = Mantel-Haenszel; IC = intervalle de confiance

Les critères liés à **thrombopénie** sont présentés dans quatre études. Ader et ses collaborateurs (essai DisCoVeRy)¹² n'ont pas constaté de cas de thrombopénie avec le remdésivir et ont relevé un cas dans le groupe des soins usuels, mais ce critère n'était pas qualifié d'EIG. Barratt-Due et ses collaborateurs (essai NOR-Solidarity)⁹ n'ont pas constaté de cas de troubles des systèmes sanguin et lymphatique, tant avec le remdésivir qu'avec les soins usuels, et ces troubles n'étaient pas qualifiés d'EIG. Spinner et ses collaborateurs (essai GSD-US-540-5774)¹⁴ ont étudié la thrombopénie en tant qu'EIG, mais n'en ont relevé aucun cas dans les trois groupes de traitement (remdésivir pendant 10 jours, remdésivir pendant 5 jours et soins usuels). Beigel et ses collaborateurs (essai ACTT-1)¹³ ont rapporté la diminution du nombre de plaquettes en tant qu'EI non grave et ont relevé 6 cas (1,1 %) dans le groupe du remdésivir et 2 (0,1 %) dans le groupe du et placebo; la diminution du nombre de plaquettes était plus importante dans le groupe du remdésivir, mais la différence n'était pas statistiquement significative (RR de 2,9; IC à 95 % de 0,59 à 14,35).

Tableau 9

Résultats relatifs aux critères d'évaluation de l'innocuité d'intérêt

Résultats présentés pour les critères d'évaluation d'intérêt	Résultats complémentaires calculés d'après les résultats présentés dans les études ^a
Décès	
Beigel, 2020 (ACTT-1)¹³	
1. Décès jusqu'au jour 15, n (%)	Décès jusqu'au jour 29
Remdésivir + soins usuels (n = 541) : 35 (6,5 %)	Remdésivir par rapport au placebo
Placebo + soins usuels (n = 532) : 61 (11,5 %)	RR = 0,74; IC à 95 % de 0,54 à 1,01
RRI : 0,55 (IC à 95 % de 0,36 à 0,83)	
2. Décès sur l'ensemble de la période de l'étude jusqu'au jour 29, n (%)	
Remdésivir (n = 541) : 59 (10,9 %)	
Soins usuels (n = 532) : 77 (14,5 %)	
RRI = 0,73 (IC à 95 % de 0,52 à 1,03)	

Résultats présentés pour les critères d'évaluation d'intérêt	Résultats complémentaires calculés d'après les résultats présentés dans les études ^a
Spinner, 2022 (GSD-US-540-5774)¹⁴	
Décès (d'après l'évaluation de l'état sur une échelle en 7 catégories), n (%)	Décès au jour 28
1. Jour 11	Remdésivir 10 jours par rapport aux soins usuels RR = 0,78; IC à 95 % de 0,18 à 3,43
Remdésivir 10 jours (n = 193) : 2 (1 %)	Décès au jour 28
Remdésivir 5 jours (n = 191) : 0 (0 %)	Remdésivir 5 jours par rapport aux soins usuels RR = 0,52; IC à 95 % de 0,097 à 2,83
Soins usuels (n = 200) : 4 (2 %)	
2. Jour 14	
Remdésivir 10 jours (n = 193) : 2 (1 %)	
Remdésivir 5 jours (n = 191) : 1 (1 %)	
Soins usuels (n = 200) : 4 (2 %)	
3. Jour 28	
Remdésivir 10 jours (n = 193) : 3 (1,6 %)	
Remdésivir 5 jours (n = 191) : 2 (1 %)	
Soins usuels (n = 200) : 4 (2 %)	
Ali, 2022 (CATCO)⁸	
1. Décès à l'hôpital toutes causes confondues, n = 1 267 (les données de mortalité à l'hôpital et de longueur d'hospitalisation de 15 patients étaient manquantes : 6 patients étaient encore hospitalisés et 9 ont retiré leur consentement) ^b	Sans objet
Remdésivir (n = 626) : 117 (18,7 %)	
Soins usuels (n = 641) : 145 (22,6 %)	
RR = 0,83 (IC à 95 % de 0,67 à 1,03)	
DR (%) = -3,9 (IC à 95 % de -8,3 à 1,03)	
2. Décès au jour 60, n = 1 052 (230 patients ont retiré leur consentement ou ont été perdus de vue au suivi après leur sortie de l'hôpital)	
Remdésivir (n = 512) : 127 (24,8 %)	
Soins usuels (n = 539) : 152 (28,2 %)	
RR = 0,88 (IC à 95 % de 0,72 à 1,07)	
DR (%) = -3,4 (IC à 95 % de -8,8 à 1,9)	

Résultats présentés pour les critères d'évaluation d'intérêt	Résultats complémentaires calculés d'après les résultats présentés dans les études ^a
Barratt-Due, 2021 (NOR-Solidarity)⁹	
1. Mortalité pendant l'hospitalisation, % (IC à 95 %) Remdésivir + soins usuels (n = 42) : 7,1 (1,8 à 17,5) Soins usuels (n = 57) : 7,0 (IC à 95 % de 2,2 à 15,6) RR = 1,0 (IC à 95 % de 0,2 à 4,6) RRI = 1,0 (IC à 95 % de 0,4 à 2,9)	Décès au jour 28 Remdésivir par rapport aux soins usuels RR = 0,45; IC à 95 % de 0,049 à 4,20
2. Mortalité au jour 28, % (IC à 95 %) Remdésivir + soins usuels (n = 42) : 2,4 (IC à 95 % de 0,1 à 10,1) Soins usuels (n = 57) : 5,3 (IC à 95 % de 1,3 à 13,1) DR (%) = -2,9 (IC à 95 % de -10,3 à 4,5)	
3. Mortalité au jour 60, % (IC à 95 %) Remdésivir + soins usuels (n = 42) : 7,1 (IC à 95 % de 1,8 à 17,5) Soins usuels (n = 57) : 5,3 (IC à 95 % de 1,3 à 13,1) DR (%) = 1,9 (IC à 95 % de -7,8 à 11,6)	
Ader, 2022 (DisCoVeRy)¹²	
1. Décès jusqu'au jour 15 : d'après l'évaluation de l'état sur une échelle en 7 catégories, n (%) Remdésivir (n = 414) : 21 (5 %) Soins usuels (n = 418) : 24 (6 %) RC = 0,98 (IC à 95 % de 0,77 à 1,25)	Décès au jour 28 Remdésivir par rapport aux soins usuels RR = 0,93; IC à 95 % de 0,59 à 1,45
2. Décès jusqu'au jour 29 : d'après l'évaluation de l'état sur une échelle en 7 catégories Remdésivir (n = 414) : 34 (8 %) Soins usuels (n = 418) : 38 (9 %) RC = 1,11 (IC à 95 % de 0,87 à 1,42)	
3. Décès en 28 jours Remdésivir (n = 414) : 34 (8 %) Soins usuels (n = 418) : 37 (9 %) RC = 0,93 (IC à 95 % de 0,57 à 1,52)	
4. Décès à l'hôpital Remdésivir (n = 420) : 33 Soins usuels (n = 423) : 38 RC ajusté = 0,84 (IC à 95 % de 0,51 à 1,37)	
5. Décès à 3 mois Remdésivir (n = 420) : 43 Soins usuels (n = 423) : 49 RC ajusté = 0,87 (IC à 95 % de 0,56 à 1,36)	

Résultats présentés pour les critères d'évaluation d'intérêt	Résultats complémentaires calculés d'après les résultats présentés dans les études ^a
Nevalainen, 2022 (SOLIDARITY Finland)¹⁰	
1. Mortalité pendant l'hospitalisation ^b Remdésivir (n = 103) : 1 (0,9 %) Soins usuels (n = 88) : 4 (4,3)	Décès à l'hôpital Remdésivir par rapport aux soins usuels RR = 0,21; IC à 95 % de 0,024 à 1,88
2. Après un an, n = 181 Remdésivir (n = 103) : 5 (4,4 %) Soins usuels (n = 88) : 5 (5,3 %) RR = 0,82 (IC à 95 % de 0,25 à 2,76) DR (%) = -0,9 (IC à 95 % de -7,9 à 5,3)	
EIG et EI de grade 3 ou 4, en tout	
Beigel, 2020 (ACTT-1)¹³	
1. Au moins un EIG, 29 jours, n (%) Remdésivir + soins usuels (n = 532) : 131 (24,6 %) Placébo + soins usuels (n = 516) : 163 (31,6 %) p = 0,010	EIG, jour 29 Remdésivir par rapport au placebo RR = 0,78; IC à 95 % de 0,64 à 0,95
2. EI de grade 3 ou 4 Remdésivir + soins usuels (n = 532) : 273 (51,3 %) Placébo + soins usuels (n = 516) : 295 (57,2 %) p = 0,058	EI de grade ≥ 3, jour 29 Remdésivir par rapport au placebo RR = 0,79; IC à 95 % de 0,62 à 1,01
Spinner, 2022 (GSD-US-540-5774)¹⁴	
1. N'importe quel EIG, 28 jours, n (%) Remdésivir 10 jours (n = 193) : 10 (5 %) Remdésivir 5 jours (n = 191) : 9 (5 %) Soins usuels (n = 200) : 18 (9 %)	EIG, jour 28 Remdésivir 10 jours par rapport aux soins usuels RR = 0,58; IC à 95 % de 0,27 à 1,22
2. N'importe quel EI de grade ≥ 3 Remdésivir 10 jours (n = 193) : 24 (12 %) Remdésivir 5 jours (n = 191) : 20 (10 %) Soins usuels (n = 200) : 24 (12 %)	EIG, jour 28 Remdésivir 5 jours par rapport aux soins usuels RR = 0,52; IC à 95 % de 0,24 à 1,14 EI de grade ≥ 3, jour 28 Remdésivir 10 jours par rapport aux soins usuels RR = 1,04; IC à 95 % de 0,57 à 1,90 EI de grade ≥ 3, jour 28 Remdésivir 5 jours par rapport aux soins usuels RR = 0,87; IC à 95 % de 0,50 à 1,53
Barratt-Due, 2021 (NOR-Solidarity)⁹	
Patients présentant des EI graves ^d , 28 jours, n (%) Remdésivir (n = 42) : 8 (15,4 %) Soins usuels ^e (n = 87) : 13 (14,9 %)	EIG, jour 28 Remdésivir par rapport aux soins usuels RR = 1,27; IC à 95 % de 0,57 à 2,84

Résultats présentés pour les critères d'évaluation d'intérêt	Résultats complémentaires calculés d'après les résultats présentés dans les études ^a
Ader, 2022 (DisCoVeRy)¹²	
1. N'importe quel EIG, 29 jours, n (%) Remdésivir (n = 410) : 147 (35,9 %) Soins usuels (n = 423) : 138 (32,6 %) RC = 1,77 (IC à 95 % de 0,87 à 1,57)	EIG, jour 29 Remdésivir par rapport aux soins usuels RR = 1,10; IC à 95 % de 0,91 à 1,33
2. EI de grade 3 ou 4 Remdésivir (n = 410) : 143 (34,9 %) Soins usuels (n = 423) : 150 (36,2 %) RC = 0,98 (IC à 95 % de 0,73 à 1,32)	EI de grade ≥ 3, jour 29 Remdésivir par rapport aux soins usuels RR = 0,97; IC à 95 % de 0,73 à 1,30
Abandon du traitement pour cause d'EI	
Barratt-Due, 2021 (NOR-Solidarity)⁹	
Abandon du traitement pour cause d'EI Remdésivir + soins usuels (n = 42) : 0 Soins usuels ^e (n = 87) : 0	ACEI Remdésivir par rapport aux soins usuels RR non estimable
Spinner, 2022 (GSD-US-540-5774)¹⁴	
Abandon du traitement pour cause d'EI, n (%) Remdésivir 10 jours (n = 93) : 8 (4 %) Remdésivir 5 jours (n = 191) : 4 (2 %) Soins usuels (n = 200) : NR	Non estimable
Beigel, 2020 (ACTT-1)¹³	
Abandon du traitement pour cause d'EI ou d'EIG autre que le décès, n (%) Remdésivir + soins usuels (n = 532) : 52 (9,8 %) Placébo + soins usuels (n = 516) : 70 (13,6 %)	ACEI Remdésivir par rapport aux soins usuels RR = 0,72; IC à 95 % de 0,51 à 1,01

Résultats présentés pour les critères d'évaluation d'intérêt	Résultats complémentaires calculés d'après les résultats présentés dans les études ^a
EIG – lésion rénale aigüe	
Ali, 2022 (CATCO)⁸	
Créatinine sérique au jour 5 ^f , moyenne ± ET; médiane (EIQ), n = 936 ^g	Sans objet
Remdésivir : 86,7 ± 78,0; 71 (EIQ de 57 à 88,5)	
Soins usuels : 87,7 ± 79,2; 69 (EIQ de 57 à 87,5)	
DM = -0,92 (IC à 95 % de -10,9 à 9,1)	
Différence médiane = -1 (IC à 95 % de -4 à 2)	
Instauration d'une dialyse ^f : instauration d'une dialyse chez des patients qui n'étaient pas sous dialyse au départ (16 patients étaient sous dialyse le jour 1 et ont été exclus de l'analyse), n (%)	
Remdésivir (n = 625) : 16 (2,6 %)	
Soins usuels (n = 640) : 15 (2,3 %)	
RR = 1,09 (IC à 95 % de 0,54 à 2,19)	
DR (%) = 0,2 (IC à 95 % de -1,5 à 1,9)	
Spinner, 2022 (GSD-US-540-5774)¹⁴	
Diminution de la clairance de la créatinine ^f , n (%), pendant 28 jours	Diminution de la clairance de la créatinine – tous grades confondus, jour 28
1. Tous grades confondus	Remdésivir 10 jours par rapport aux soins usuels
Remdésivir 10 jours (n = 176) : 45 (26 %)	RR = 0,85; IC à 95 % de 0,61 à 1,19
Remdésivir 5 jours (n = 178) : 26 (15 %)	
Soins usuels (n = 183) : 55 (30 %)	Diminution de la clairance de la créatinine – tous grades confondus, jour 28
2. Grade 3 (entre 30 et < 60 ml/min ou diminution d'entre 30 % et < 50 % par rapport au départ)	Remdésivir 5 jours par rapport aux soins usuels
Remdésivir 10 jours (n = 176) : 7 (4 %)	RR = 0,49; IC à 95 % de 0,32 à 0,74
Remdésivir 5 jours (n = 178) : 4 (2 %)	
Soins usuels (n = 183) : 5 (3 %)	Diminution de la clairance de la créatinine – grade 3, jour 28
3. Grade 4 (< 30 ml/min, diminution de ≥ 50 % par rapport au départ ou dialyse nécessaire)	Remdésivir 10 jours par rapport aux soins usuels
Remdésivir 10 jours (n = 176) : 2 (1 %)	RR = 0,81; IC à 95 % de 0,31 à 2,12
Remdésivir 5 jours (n = 178) : 0 (0 %)	Diminution de la clairance de la créatinine – grade 3, jour 28
Soins usuels (n = 183) : 5 (3 %)	Remdésivir 5 jours par rapport aux soins usuels
	RR = 0,46; IC à 95 % de 0,14 à 1,46
	Diminution de la clairance de la créatinine – grade 4, jour 28
	Remdésivir 10 jours par rapport aux soins usuels
	RR = 0,42; IC à 95 % de 0,082 à 2,12
	Diminution de la clairance de la créatinine – grade 4, jour 28
	Remdésivir 5 jours par rapport aux soins usuels
	RR = 0,093; IC à 95 % de 0,005 à 1,68

Résultats présentés pour les critères d'évaluation d'intérêt	Résultats complémentaires calculés d'après les résultats présentés dans les études ^a
Beigel, 2020 (ACTT-1)¹³	
EIG s'étant produits chez > 5 patients, n (%), 29 jours	Lésion rénale aigüe, jour 29
1. Lésion rénale aigüe qualifiée d'EIG	Remdésivir par rapport au placebo
Remdésivir + soins usuels (n = 532) : 7 (1,3 %)	RR = 0,56; IC à 95 % de 0,22 à 1,43
Placébo + soins usuels (n = 516) : 12 (2,3 %)	Insuffisance rénale, jour 29
2. Insuffisance rénale qualifiée d'EIG	Remdésivir par rapport au placebo
Remdésivir + soins usuels (n = 532) : 2 (0,4 %)	RR = 0,39; IC à 95 % de 0,076 à 1,99
Placébo + soins usuels (n = 516) : 5 (1,0 %)	Diminution du taux de filtration glomérulaire, jour 29
3. Diminution du taux de filtration glomérulaire qualifiée d'EIG	Remdésivir par rapport au placebo
Remdésivir + soins usuels (n = 532) : 5 (0,9 %)	RR = 2,42; IC à 95 % de 0,47 à 12,44
Placébo + soins usuels (n = 516) : 2 (0,4 %)	Diminution de la clairance rénale de la créatinine, jour 29
EI non graves	Remdésivir par rapport au placebo
4. Diminution de la clairance rénale de la créatinine	RR = 0,65; IC à 95 % de 0,18 à 2,28
Remdésivir + soins usuels (n = 532) : 4 (0,8 %)	
Placébo + soins usuels (n = 516) : 6 (1,2 %)	
5. Critère composite : diminution du taux de filtration glomérulaire, lésion rénale aigüe ou insuffisance rénale	
Remdésivir + soins usuels (n = 532) : 14 (2,6 %)	
Placébo + soins usuels (n = 516) : 17 (3,3 %)	
6. Critère composite : diminution du taux de filtration glomérulaire, lésion rénale aigüe, augmentation de la créatinine sanguine ou diminution de la clairance rénale de la créatinine	
Remdésivir + soins usuels (n = 532) : 85 (16,0 %)	
Placébo + soins usuels (n = 516) : 105 (20,3 %)	
Ader, 2022 (DisCoVeRy)¹²	
EIG – lésion rénale aigüe ^b , à l'exclusion des insuffisances rénales aigües définies selon la classification RIFLE; n (%), 29 jours	Lésion rénale aigüe, jour 29
Remdésivir (n = 406) : 12 (3 %)	Remdésivir par rapport aux soins usuels
Soins usuels (n = 418) : 15 (4 %)	RR = 0,82; IC à 95 % de 0,39 à 1,74

Résultats présentés pour les critères d'évaluation d'intérêt	Résultats complémentaires calculés d'après les résultats présentés dans les études ^a
EIG – lésion hépatique aigüe	
Ali, 2022 (CATCO)⁸	
Apparition d'une dysfonction hépatique ⁱ , soit la perte rapide de fonction hépatique constatée sur le plan clinique ou un taux d'ALAT au jour 5 de plus du double du taux au jour 1, n (%)	Sans objet
Remdésivir (n = 625) : 82 (13,1 %)	
Soins usuels (n = 642) : 88 (13,7 %)	
RR = 0,96 (IC à 95 % de 0,72 à 1,26)	
DR (%) = -0,6 (IC à 95 % de -4,4 à 3,1)	
Barratt-Due, 2021 (NOR-Solidarity)⁹	
EIG – trouble hépatobiliaire	Trouble hépatobiliaire, jour 29
Remdésivir + soins usuels (n = 42) : 0 (0 %)	Remdésivir par rapport aux soins usuels
Soins usuels ^e (n = 87) : 1 (1,1 %)	RR = 0,68; IC à 95 % de 0,028 à 16,40
Ader, 2022 (DisCoVeRy)¹²	
Troubles hépatobiliaires de trois types : cholangite, lésion hépatocellulaire et syndrome hépatorénal ^f , n (%)	Trouble hépatobiliaire
Remdésivir (n = 406) : 1 (0 %), syndrome hépatorénal	Remdésivir par rapport aux soins usuels
Soins usuels (n = 418) : 2 (0 %), 1 cholangite et 1 lésion hépatocellulaire	RR = 0,51; IC à 95 % de 0,047 à 5,66

Résultats présentés pour les critères d'évaluation d'intérêt	Résultats complémentaires calculés d'après les résultats présentés dans les études ^a
Spinner, 2022 (GSD-US-540-5774)¹⁴	
Augmentation du taux d'ALAT, n (%), 28 jours	Augmentation du taux d'ALAT – tous grades confondus, jour 28
1. Tous grades confondus	Remdésivir 10 jours par rapport aux soins usuels
Remdésivir 10 jours (n = 177) : 57 (32 %)	RR = 0,83; IC à 95 % de 0,62 à 1,09
Remdésivir 5 jours (n = 179) : 61 (34 %)	
Soins usuels (n = 182) : 71 (39 %)	Augmentation du taux d'ALAT – grade 3, jour 28
2. Grade 3 (> 5 à 10 fois la limite supérieure de la normale)	Remdésivir 10 jours par rapport aux soins usuels
Remdésivir 10 jours (n = 177) : 6 (3 %)	RR = 0,56; IC à 95 % de 0,21 à 1,48
Remdésivir 5 jours (n = 179) : 4 (2 %)	
Soins usuels (n = 182) : 11 (6 %)	Augmentation du taux d'ALAT – grade 4, jour 28
3. Grade 4 (> 10 fois la limite supérieure de la normale)	Remdésivir 10 jours par rapport aux soins usuels
Remdésivir 10 jours (n = 177) : 0 (0 %)	RR = 0,15; IC à 95 % de 0,01 à 2,85
Remdésivir 5 jours (n = 179) : 0 (0 %)	
Soins usuels (n = 182) : 3 (2 %)	Augmentation du taux d'ASAT – tous grades confondus, jour 28
Augmentation du taux d'aspartate aminotransférase (ASAT), n (%), 28 jours	Remdésivir 10 jours par rapport aux soins usuels
1. Tous grades confondus	RR = 0,97; IC à 95 % de 0,72 à 1,31
Remdésivir 10 jours (n = 175) : 56 (32 %)	Augmentation du taux d'ASAT – grade 3, jour 28
Remdésivir 5 jours (n = 177) : 56 (32 %)	Remdésivir 10 jours par rapport aux soins usuels
Soins usuels (n = 182) : 60 (33 %)	RR = 0,35; IC à 95 % de 0,07 à 1,69
2. Grade 3 (> 5 à 10 fois la limite supérieure de la normale)	Augmentation du taux d'ASAT – grade 4, jour 28
Remdésivir 10 jours (n = 175) : 2 (1 %)	Remdésivir 10 jours par rapport aux soins usuels
Remdésivir 5 jours (n = 177) : 3 (2 %)	RR = 0,09; IC à 95 % de 0,01 à 1,70
Soins usuels (n = 182) : 6 (3 %)	
3. Grade 4 (> 10 fois la limite supérieure de la normale)	
Remdésivir 10 jours (n = 175) : 0 (0 %)	
Remdésivir 5 jours (n = 177) : 1 (1 %)	
Soins usuels (n = 182) : 5 (3 %)	
Beigel, 2020 (ACTT-1)¹³	
1. Nombre total de patients ayant présenté une augmentation du taux de transaminases ^l , une augmentation du taux d'ASAT ou une augmentation du taux d'ALAT; n (%)	Augmentation du taux de transaminases
Remdésivir + soins usuels (n = 532) : 32 (6 %)	Remdésivir par rapport au placebo
Placebo + soins usuels (n = 516) : 55 (11 %)	RR = 0,56; IC à 95 % de 0,37 à 0,86
2. Augmentation – tests de la fonction hépatique ^h	Augmentation – tests de la fonction hépatique
Remdésivir + soins usuels (n = 532) : 3 (0,6 %)	Remdésivir par rapport au placebo
Placebo + soins usuels (n = 516) : 3 (0,6 %)	RR = 0,97; IC à 95 % de 0,20 à 4,78
3. Troubles hépatobiliaires : hyperbilirubinémie ^h	Troubles hépatobiliaires
Remdésivir + soins usuels (n = 532) : 2 (0,4 %)	Remdésivir par rapport au placebo
Placebo + soins usuels (n = 516) : 3 (0,6 %)	RR = 0,65; IC à 95 % de 0,11 à 3,85

Résultats présentés pour les critères d'évaluation d'intérêt	Résultats complémentaires calculés d'après les résultats présentés dans les études ^a
EIG – thrombopénie	
Ader, 2022 (DisCoVeRy)¹²	
Thrombopénie, non qualifiée d'EIG, n (%)	Thrombopénie
Remdésivir (n = 406) : 0 (0 %)	Remdésivir par rapport aux soins usuels
Soins usuels (n = 418) : 1 (0 %)	RR = 1,03; IC à 95 % de 0,065 à 16,37
Barratt-Due, 2021 (NOR-Solidarity)⁹	
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique, non qualifiés d'EIG, n (%)	Troubles des systèmes sanguin et lymphatique
Remdésivir (n = 42) : 0 (0 %)	Remdésivir par rapport aux soins usuels
Soins usuels ^e (n = 87) : 0 (0 %)	RR (IC à 95 %) : Non estimable
Spinner, 2022 (GSD-US-540-5774)¹⁴	
EIG – thrombopénie, n (%)	EIG – thrombopénie
Remdésivir 10 jours (n = 193) : 0 (0 %)	Remdésivir par rapport aux soins usuels
Remdésivir 5 jours (n = 191) : 0 (0 %)	RR (IC à 95 %) : Non estimable
Soins usuels (n = 200) : 0 (0 %)	
Beigel, 2020 (ACTT-1)¹³	
Diminution du nombre de plaquettes ^k	Nombre de plaquettes
Remdésivir + soins usuels (n = 532) : 6 (1,1 %)	Remdésivir par rapport au placebo
Placebo + soins usuels (n = 516) : 2 (0,4 %)	RR = 2,91; IC à 95 % de 0,59 à 14,35

ACEI = abandon du traitement pour cause d'évènement indésirable; ALAT = alanine aminotransférase; ASAT = aspartate aminotransférase; DM = différence des moyennes; DR = différence des risques; EI = évènement indésirable; EIG = évènement indésirable grave; EIQ = écart interquartile; IC = intervalle de confiance; NR = non rapporté; RC = rapport des cotes; RIFLE = *Risk, Injury, Failure, Loss of kidney function, and End-stage kidney disease* (risque, lésion, insuffisance, perte et maladie rénale en phase terminale); RR = risque relatif; RRI = rapport des risques instantanés

^a Nous avons effectué des calculs complémentaires fondés sur les données fournies afin d'en déduire des estimations d'effet et/ou de nous aider à établir une signification statistique.

^b La durée de suivi n'est pas clairement indiquée; nous avons supposé qu'elle était de 28 jours puisque ce critère est en lien avec l'hospitalisation et que l'étude fait partie de l'essai Solidarity de l'OMS.

^c Toutes les analyses ont été ajustées en fonction de la gravité de la maladie au moment de la répartition aléatoire. Cette étude indiquait également les décès aux jours 3, 5, 8 et 11.

^d Cette étude indiquait aussi le nombre d'évènements, puisqu'un patient pouvait en présenter plusieurs. Ce nombre d'évènements était de 20 dans le groupe des soins usuels et de 13 dans le groupe du remdésivir en plus des soins usuels.

^e Le groupe des soins usuels combine les deux groupes de soins usuels pris en compte dans l'étude.

^f Le critère d'évaluation n'était pas qualifié d'EI grave ou non grave dans le compte-rendu de l'étude.

^g Seul le nombre total de patients était indiqué et non le nombre de patients de chacun des groupes.

^h Le fichier complémentaire contenait des nombres de lésions rénales aiguës différents (15 sur 406 [4 %] dans le groupe du remdésivir et 18 sur 418 [4 %] dans le groupe des soins usuels), mais ces lésions n'étaient pas qualifiées d'EIG.

ⁱ Le critère n'était pas qualifié d'EIG dans le compte-rendu de l'étude.

^j Le critère était qualifié d'EI non grave présenté par au moins cinq patients.

^k Le critère était qualifié d'EI non grave.

Analyse par sous-groupes

Seule une étude contenait une analyse par sous-groupes pertinente pour l'un des critères d'évaluation d'intérêt ([tableau 10](#)). Beigel et ses collaborateurs (étude ACTT-1)¹³ présentent des analyses par sous-groupes de couleur de peau ou d'origine ethnique du temps médian écoulé avant le rétablissement, qui est lié au temps écoulé avant l'amélioration clinique. Une augmentation statistiquement significative du temps médian écoulé avant le rétablissement a été constatée chez les personnes blanches ou les personnes de la catégorie « autres » du groupe du placebo par rapport à celles du groupe du remdésivir (RRI de 1,29; IC à 95 % de 1,06 à 1,57 et RRI de 1,68; IC à 95 % de 1,10 à 2,58, respectivement), mais aucune différence statistiquement significative n'a été obtenue chez les personnes d'origine asiatique ou les personnes noires ou afro-américaines (RRI de 1,07; IC à 95 % 0,73 à 1,58 et RRI de 1,25; IC à 95 % de 0,91 à 1,72, respectivement). Quant aux patients se qualifiant d'hispaniques ou latinos, aucune différence statistiquement significative du temps médian écoulé avant le rétablissement n'a été obtenue entre le placebo et le remdésivir (RRI de 1,28; IC à 95 % de 0,94 à 1,73), tandis que chez les autres patients, le temps médian écoulé avant le rétablissement était augmenté de façon statistiquement significative avec le placebo par rapport au remdésivir (RRI de 1,31; IC à 95 % de 1,10 à 1,55).

Analyse par sous-groupes

Une étude fait une analyse par sous-groupes pertinente. Celle-ci repose sur la couleur de peau et le groupe ethnique et porte sur le délai médian de rétablissement, qui est lié au délai avant l'amélioration clinique.

Tableau 10

Analyse par sous-groupes des critères d'évaluation d'intérêt

Résultats par sous-groupes présentés pour les critères d'évaluation d'intérêt
Temps écoulé avant l'amélioration clinique
Sous-groupe des groupes mal servis ou dignes d'équité
Beigel, 2020 (ACTT-1) ¹³

Temps médian écoulé avant le rétablissement par groupe de traitement au sein des sous-groupes (IC à 95 %)

Personnes d'origine asiatique

Remdésivir + soins usuels (n = 79) : 11 (IC à 95 % de 9 à 15)

Placébo + soins usuels (n = 56) : 12 (IC à 95 % de 9 à 15)

RRI = 1,07 (IC à 95 % de 0,73 à 1,58)

Personnes noires ou afro-américaines

Remdésivir + soins usuels (n = 109) : 10 (IC à 95 % de 7 à 16)

Placébo + soins usuels (n = 117) : 15 (IC à 95 % de 10 à 21)

RRI = 1,25 (IC à 95 % de 0,91 à 1,72)

Personnes blanches

Remdésivir + soins usuels (n = 279) : 9 (IC à 95 % de 8 à 12)

Placébo + soins usuels (n = 287) : 15 (IC à 95 % de 12 à 19)

RRI = 1,29 (IC à 95 % de 1,06 à 1,57)

Autres

Remdésivir + soins usuels (n = 74) : 9 (IC à 95 % de 6 à 14)

Placébo + soins usuels (n = 61) : 24 (IC à 95 % 15,0 à NE)

RRI = 1,68 (IC à 95 % de 1,10 à 2,58)

Personnes hispaniques ou latinos

Remdésivir + soins usuels (n = 134) : 10 (IC à 95 % de 7 à 14)

Placébo + soins usuels (n = 116) : 12,5 (IC à 95 % de 9 à 22)

RRI = 1,28 (IC à 95 % de 0,94 à 1,73)

Personnes ni hispaniques, ni latinos

Remdésivir + soins usuels (n = 516) : 10 (IC à 95 % de 8 à 12)

Placébo + soins usuels (n = 373) : 15 (IC à 95 % de 13 à 18)

RRI = 1,31 (IC à 95 % de 1,10 à 1,55)

IC = intervalle de confiance; RRI = rapport des risques instantanés

Résumé de l'évaluation critique

Afin d'évaluer le risque de biais des essais sélectionnés, nous avons utilisé la version 1.0 de l'outil RoB de Cochrane. Le [tableau 11](#) présente la synthèse des résultats ainsi obtenus, les [tableaux 19 à 24 de l'annexe 4](#) contenant les résultats détaillés des évaluations ainsi que leur justification.

Cinq études ont utilisé des processus de génération de séquence de randomisation adéquats et présentent donc un faible risque de biais. Dans l'essai NOR-Solidarity⁹, la randomisation était générée par ordinateur; cependant, il y avait deux ECR avec deux groupes témoins distincts, et la description de l'attribution des traitements ne précisait comment les soins usuels se répartissaient entre les deux traitements actifs. Certains patients recevant les soins usuels servaient de témoins pour les deux groupes de traitement actif, tandis que d'autres, seulement pour l'un ou l'autre de ces groupes, les deux groupes témoins se recoupant donc en partie. En outre, les nombres de patients affectés au groupe du remdésivir (n = 46) et au groupe témoin (n = 34) étaient très différents, malgré l'utilisation d'un rapport d'affectation paritaire entre les traitements; quant à l'analyse des événements indésirables, les auteurs ont rassemblé les deux groupes recevant les soins usuels, brisant ainsi le schéma de répartition aléatoire initial.

Toutes les études présentent un faible risque de biais en matière de secret de l'attribution du traitement d'après les processus de randomisation centraux élaborés et mis en œuvre.

Cinq études présentent un risque de biais incertain pour ce qui est de l'insu des participants et du personnel, puisqu'il s'agit d'ECR en mode ouvert; pour certains des critères d'évaluation, le manque d'insu entraîne des réserves. Le fait d'avoir des critères d'évaluation objectifs permet d'y remédier en partie, mais pas nécessairement d'éliminer les biais possibles. Le fait de savoir quel traitement est attribué à un patient peut entraîner un biais d'exécution dans la façon de traiter ce patient à l'hôpital, et donc avoir des répercussions sur un critère d'évaluation; par exemple si, sachant qu'un patient ne reçoit pas le remdésivir, on le garde à l'hôpital plus longtemps « au cas où ».

Risque de biais

Les 6 ECR présentent un risque de biais faible pour 3 des 7 domaines. Pour 5 ECR, il existe un risque de biais inconnu relativement à l'insu des participants et du personnel, comme il s'agissait d'ECR ouverts.

Ce biais varie selon les critères d'évaluation, c'est pourquoi le risque de biais a été évalué comme étant incertain. Le biais de l'observateur résultant du manque d'insu est moins problématique pour l'évaluation des critères objectifs, le risque de biais relatif à l'insu des évaluateurs des résultats a donc été jugé faible. Le risque de biais de l'essai de Beigel et ses collaborateurs (ACTT-1)¹³, un ECR à double insu, a été jugé faible tant pour l'insu des participants et du personnel que pour l'insu des évaluateurs des résultats.

Cinq études présentent un faible risque de biais lié aux données manquantes. Le risque de biais de l'étude de Spinner et ses collaborateurs (GSD-US-540-5774)¹⁴ est incertain puisque les abandons ou les événements indésirables n'étaient pas déclarés dans le groupe des soins usuels (« non applicable » dans le compte-rendu), et que tous les 200 patients ont été inclus dans l'analyse. Comme l'analyse portait sur la population d'analyse de l'innocuité, on ne sait pas précisément si les patients du groupe témoin ont été suivis jusqu'à la fin de la période de l'étude ou si certains ont arrêté le suivi plus tôt pour d'autres raisons que leur sortie de l'hôpital.

Cinq études présentent un faible risque de biais de déclaration sélective des résultats. Le risque de biais de l'essai de Spinner et ses collaborateurs (GSD-US-540-5774)¹⁴ a été jugé incertain parce que la durée de l'hospitalisation était un des critères d'intérêt particulier, mais que les auteurs concluent que cette durée est la même pour tous les groupes sans fournir de données appuyant cette conclusion.

Nous n'avons pas trouvé d'autres sources de biais apparents pour les autres risques de biais.

Tableau 11

Évaluation du risque de biais des études sélectionnées

Étude	Génération adéquate de la séquence de randomisation	Secret de l'attribution	Insu des participants et du personnel	Insu des évaluateurs des résultats	Données manquantes	Déclaration sélective des résultats	Autres sources de biais
Spinner (GS-US-540-5774)	Faible	Faible	Incertain	Faible	Incertain	Incertain	Faible
Beigel (ACTT-1)	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible
Ali (CATCO)	Faible	Faible	Incertain	Faible	Faible	Faible	Faible
Barratt-Due (NOR-Solidarity)	Incertain	Faible	Incertain	Faible	Faible	Faible	Faible
Nevalainen (SOLIDARITY Finland)	Faible	Faible	Incertain	Faible	Faible	Faible	Faible
Ader (DisCoVeRy)	Faible	Faible	Incertain	Faible	Faible	Faible	Faible

Remarque : Faible = faible risque de biais; élevé = risque de biais élevé; incertain = risque de biais incertain

Généralisabilité

Les éléments caractérisant la généralisabilité de ces études au contexte canadien sont résumés selon les critères du cadre PICOS. Pour ce qui est de la population, six caractéristiques des patients ont été jugées importantes à priori et pourraient être associées à des différences dans l'issue du traitement : l'âge, le sexe, la couleur de peau ou l'origine ethnique, les affections comorbides, le statut vaccinal et le variant de la COVID-19. L'âge moyen des patients des six études était d'environ 60 ans et il y avait moins de 40 % de femmes, ce qui est inférieur à la proportion attendue en pratique. Quatre des études comprenaient des données de couleur de peau et/ou d'origine ethnique et un certain nombre de groupes différents ont été admis, mais de façon générale, la majorité des patients étaient blancs (la moyenne dépassant généralement 50 %). L'étude d'Ali et ses collaborateurs (CATCO) a admis des patients autochtones ou des Premières Nations (5,3 %) et l'étude de Beigel et ses collaborateurs (ACTT-1) a admis des patients autochtones des États-Unis, y compris l'Alaska (0,7 %). Plusieurs affections comorbides ont été comptabilisées dans cinq études, aucune étude n'ayant fourni de données sur des patients immunovulnérables. Les caractéristiques pour lesquelles les réserves sont les plus importantes en matière de généralisabilité au contexte canadien d'aujourd'hui sont la différence de statut vaccinal et de variants de la COVID-19 dominants au moment où les études sélectionnées ont été menées. En effet, ces études ont, pour la plupart, été planifiées et menées avant la mise en place des programmes de vaccination massive; la plupart des patients n'étaient donc pas vaccinés. De plus, elles ont été menées avant l'émergence des variants Omicron et Delta ainsi que des sous-variants d'intérêt en lien avec ces variants.

En matière d'intervention, l'administration de remdésivir était normalisée, souvent en combinaison avec les soins usuels, mais pour ce qui est du comparateur, les soins usuels pouvaient varier et souvent, ce qu'ils impliquaient n'était pas précisé. Quant aux critères

Généralisabilité

Les caractéristiques les plus susceptibles de miner la généralisabilité des résultats sont les différences dans le statut vaccinal et le variant dominant durant les périodes d'étude, et la comparabilité des soins usuels.

d'évaluation, les auteurs de toutes les études ont décrit la mortalité à différents points de suivi, la période d'étude la plus courante étant de 28 ou 29 jours, ce qui reflète les critères d'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité du traitement les plus importants. Enfin, en matière de contexte, les études sélectionnées se limitaient à celles effectuées à des endroits ayant un système de santé ou une économie semblables à ceux du Canada.

Essai Solidarity de l'OMS

Comme indiqué précédemment, la population de quatre des essais sélectionnés recoupe en tout ou en partie celle de l'essai Solidarity de l'OMS^{6,7}. Par conséquent, cet essai a été exclu de l'analyse principale et est analysé séparément dans la section qui suit.

Caractéristiques de l'étude

L'essai Solidarity de l'OMS est un ECR adaptatif multicentrique mené en mode ouvert comparant le remdésivir, l'hydroxychloroquine, le lopinavir-ritonavir ou l'interféron bêta-1a (en combinaison avec le lopinavir-ritonavir jusqu'au 4 juillet 2020) à un groupe témoin qui leur était propre chez des patients ayant reçu un diagnostic de COVID-19 confirmé étant hospitalisés. L'étude a été menée de mars 2020 à janvier 2021. Elle comportait quatre groupes de traitement, mais seuls les résultats du groupe du remdésivir sont pertinents dans le cadre de la présente analyse. Comme l'essai était adaptatif, les groupes de traitement pouvaient être supprimés ou ajoutés au besoin. L'essai a été mené dans 405 hôpitaux de 30 pays. Au total, 14 220 patients y ont été admis, 8 320 d'entre eux ayant été affectés au groupe du remdésivir ou à son groupe témoin. Plus précisément, 4 169 patients ont été affectés aléatoirement au groupe de traitement par le remdésivir et 4 151 patients, au groupe devant recevoir les soins usuels correspondant aux pratiques locales^{6,7}. Le traitement durait 9 jours et le suivi, 28 jours. Le [tableau 12](#) et le [tableau 27 de l'annexe 6](#) présentent plus en détail les caractéristiques de l'étude.

Essai Solidarity de l'OMS

L'essai Solidarity est exclu de l'analyse principale et traité séparément. Il comprend 405 hôpitaux dans 30 pays et totalise 4 169 patients ayant reçu le remdésivir après répartition aléatoire.

Tableau 12

Caractéristiques générales de l'essai Solidarity de l'OMS

Characteristic	WHO Solidarity Trial Consortium, 2022 ^{6,7}
Nom et numéro de l'essai	Solidarity de l'OMS NCT04315948
Période de l'étude	Du 22 mars 2020 au 29 janvier 2021
Plan de l'étude	ECR adaptatif en mode ouvert
Contexte	Plusieurs pays d'Europe, d'Amérique latine, d'Asie et d'Afrique ainsi que le Canada
Patients répartis aléatoirement, N	14 220, avec seulement 8 320 dans les groupes admissibles
Patients	Adultes (de 18 ans ou plus) atteints de la COVID-19
Durée du traitement par le remdésivir	9 jours
Moment de suivi	28 jours
Interventions	Groupe 1 : Remdésivir Groupe 2 : Soins usuels
Critères d'évaluation d'intérêt	1. Besoin de ventilation mécanique 2. Mortalité

ECR = essai clinique randomisé

Caractéristiques des patients

Des patients du monde entier ont été recrutés pour cet essai. Nous estimons que moins de 40 % des patients venaient d'endroits ayant un système de santé semblable à celui du Canada, qui étaient donc pertinents pour la présente analyse. Certains patients ont reçu en concomitance des corticostéroïdes, du plasma de convalescent, des médicaments ciblant l'IL-6, un interféron autre que celui à l'étude et un antiviral autre que celui à l'étude. La majorité des patients avaient plus de 50 ans (68,2 %). Il y avait 36,7 % de femmes et 63,3 % d'hommes. Les affections comorbides les plus fréquemment mentionnées étaient le diabète (27,1 %) et les cardiopathies (22,5 %). Le [tableau 13](#) présente en détail les caractéristiques des patients recrutés dans le groupe du remdésivir et le groupe témoin de l'essai Solidarity de l'OMS.

À noter

Nous estimons que moins de 40 % des patients inclus viennent d'endroits ayant un système de santé et une économie semblables à ceux du Canada.

Tableau 13

Caractéristiques des patients de l'essai Solidarity de l'OMS

Caractéristique	Consortium de l'essai Solidarity de l'OMS, 2022 ^{6,7}	
Traitement	Remdésivir ^a	Soins usuels
Patients répartis aléatoirement, n	4 169 ^b	4 151 ^b
Âge (ans)	Plage : n	
	< 50 : 1 310	< 50 : 1 326
	Entre 50 et 69 : 1 920	Entre 50 et 69 : 1 908
	≥ 70 : 916	≥ 70 : 895
Sexe, n (%)	Femmes : 1 545 (37,3)	Femmes : 1 490 (36,1)
	Hommes : 2 601 (62,7)	Hommes : 2 639 (63,9)
Couleur de peau ou origine ethnique, n (%)	NR	NR
Patients immunovulnérables, n (%)	NR	NR
Variant de la COVID-19	NR, mais le recrutement était terminé avant l'émergence des variants Delta et Omicron	
Statut vaccinal	NR, mais principalement avant le début de la vaccination	
Groupes mal servis ou dignes d'équité, n (%)	NR	NR
Patients atteints d'affections comorbides, n (%)	NR	NR
Affections comorbides par catégories, n (%)	Diabète : 1 129 (27,2)	Diabète : 1 120 (27,1)
	Cardiopathie : 929 (22,4)	Cardiopathie : 935 (22,6)
	Maladie pulmonaire chronique : 284 (6,8)	Maladie pulmonaire chronique : 281 (6,8)
	Asthme : 247 (6,0)	Asthme : 242 (5,9)
	Hépatopathie chronique : 57 (1,4)	Hépatopathie chronique : 72 (1,7)
Temps écoulé entre l'apparition des symptômes et l'hospitalisation ou la visite aux urgences (jours)	NR	
	NR	NR

NR = non rapporté

^a Y compris les soins usuels.^b Nombre de patients répartis aléatoirement; cependant, seuls 8 275 ont été inclus dans l'analyse, soit 4 146 recevant le remdésivir et 4 129, les soins usuels. Il s'agit là des nombres de référence pour les caractéristiques initiales de ces deux groupes.

Analyse et synthèse des données

Quand nous avons envisagé d'intégrer les données issues du vaste essai plateforme Solidarity de l'OMS, nous avons évalué la sensibilité de ses résultats. Le fait de n'inclure que les études provenant de pays qui ont un système de santé semblable à celui du Canada a réduit de beaucoup la quantité de données probantes. Ainsi, le nombre de patients, le nombre de comparaisons des résultats et le nombre de sous-groupes pouvant être pris en compte ont tous été réduits. L'évaluation de l'essai Solidarity de l'OMS nous a permis d'inclure davantage de données probantes qui, même si elles respectaient la majorité de nos critères d'admissibilité préétablis, avaient été exclues de l'analyse principale, puisqu'elles portaient notamment sur des patients ne venant pas de pays avec un contexte semblable à celui du Canada.

Le [tableau 14](#) présente les résultats de l'essai Solidarity de l'OMS pour les critères d'évaluation d'intérêt en matière d'efficacité et d'innocuité. Les deux critères retenus sont, en matière d'efficacité, le besoin de ventilation mécanique, et en matière d'innocuité, la mortalité toutes causes confondues.

Besoin de ventilation mécanique (ventilation mécanique invasive ou ECMO/ECMO-VV) : L'essai Solidarity de l'OMS⁶ décrit l'amorce de la ventilation mécanique chez les personnes qui n'en avaient pas besoin au départ. Cependant, il est difficile, d'après la description, de savoir si tous les types de ventilation mécanique étaient inclus, en particulier quand il était indiqué que la gravité de la maladie au départ ne comprenait pas des catégories distinctes pour l'oxygénothérapie à haut débit ou à bas débit ou la ventilation non invasive ou invasive. Les résultats de l'essai Solidarity de l'OMS concordent avec ceux de l'analyse principale. D'après les données combinées des trois études de l'analyse principale dont les populations de patients ne recoupaient pas celle de l'essai Solidarity (soit Ali et ses collaborateurs⁸, Beigel et ses collaborateurs¹³ et Spinner et ses collaborateurs¹⁴), le besoin de ventilation mécanique

Résultat important

Comme l'analyse principale, l'essai Solidarity conclut que le remdésivir réduit le besoin de ventilation mécanique par rapport aux soins usuels. Cependant, la différence est d'importance marginale.

ou d'ECMO à 28 ou 29 jours était réduit de façon statistiquement significative dans le groupe du remdésivir par rapport aux groupes des soins usuels ou du placebo (RR de 0,55; IC à 95 % de 0,44 à 0,69), la réduction du risque étant de 45 %. Les résultats de l'essai Solidarity de l'OMS allaient dans le même sens, mais avec une réduction du risque de seulement 12 %, ce qui était à la limite de la signification statistique (RR de 0,88; IC à 95 % de 0,77 à 1,00).

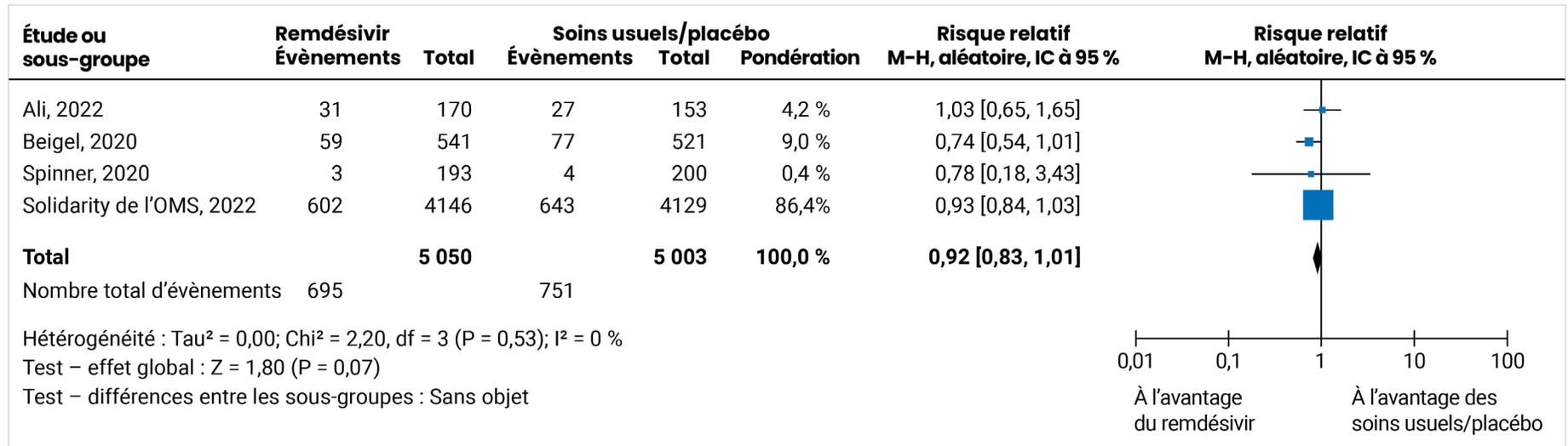
Mortalité toutes causes confondues : L'essai Solidarity de l'OMS ne fait ressortir aucune différence statistiquement significative en matière de mortalité toutes causes confondues entre le groupe du remdésivir et ceux des soins usuels ou du placebo, bien que le remdésivir semble entraîner une réduction (RR de 0,93; IC à 95 % de 0,84 à 1,03). Quand ce résultat a été combiné avec ceux des études de Beigel et ses collaborateurs (ACTT-1)¹³ et de Spinner et ses collaborateurs (GSD-US-540-5774)¹⁴ (soit les deux autres études dont les populations de patients ne recoupaient pas celle de l'essai Solidarity de l'OMS) et de l'étude d'Ali et ses collaborateurs (CATCO)⁸ (seulement les patients n'ayant pas participé à l'essai Solidarity), aucune différence statistiquement significative n'a été constatée (RR de 0,92; IC à 95 % de 0,83 à 1,01) ([figure 8](#)). Ce résultat atténué par rapport à l'effet statistiquement significatif constaté dans l'analyse principale est principalement dû à l'essai Solidarity de l'OMS (RR de 0,81; IC à 95 % de 0,68 à 0,95) ([figure 3](#)).

Résultat important

Contrairement à l'analyse principale, l'essai Solidarity de l'OMS ne trouve pas de différence significative entre le remdésivir et les soins usuels pour ce qui est du risque relatif de décès.

Figure 8

Métaanalyse de la mortalité toutes causes confondues avec le remdésivir par rapport aux soins usuels ou au placebo – Risque relatif – Analyse de sensibilité avec l'essai Solidarity de l'OMS



M-H = Mantel-Haenszel; IC = intervalle de confiance

Tableau 14

Essai Solidarity de l'OMS – Résumé des résultats des critères d'évaluation d'intérêt en matière d'efficacité et d'innocuité

Résultats rapportés pour les critères d'évaluation d'intérêt

Besoin de ventilation mécanique (ventilation mécanique invasive ou ECMO/ECMO-VV)

Instauration de la ventilation chez les patients qui n'en avaient pas besoin au départ^a, n (%)

Remdésivir (n = 3 787) : 535 (14,1 %)

Soins usuels (n = 3 782) : 593 (15,7 %)

RR = 0,88 (IC à 95 % de 0,77 à 1,00)

p = 0,04

Décès

Décès^b, 28 jours, n (%)

Remdésivir (n = 3 787) : 451 (11,9 %)

Soins usuels (n = 3 782) : 509 (13,5 %)

RR = 0,86 (IC à 95 % de 0,76 à 0,98)

ECMO = oxygénation extracorporelle par membrane (*extracorporeal membrane oxygenation*); ECMO-VV = oxygénation veino-veineuse extracorporelle par membrane; RR = risque relatif

^a La gravité de la maladie au départ ne comprenait pas des catégories distinctes pour l'oxygénothérapie à haut débit ou à bas débit ou la ventilation non invasive ou invasive; par conséquent, le type de ventilation est incertain (ces résultats ne sont donc pas combinés avec ceux d'autres études dans une analyse de sensibilité).

^b Les courbes de Kaplan-Meier jusqu'au jour 28 et la mortalité après le jour 28 (jusqu'au jour 150) de la mortalité à l'hôpital avec le remdésivir par rapport au groupe témoin sont effectuées selon le type d'assistance respiratoire au départ (pas d'oxygénothérapie, oxygénothérapie [à bas débit ou à haut débit] sans ventilation ou déjà sous ventilation).

Évaluation du risque de biais de l'essai Solidarity de l'OMS

L'essai Solidarity de l'OMS^{6,7} est un essai plateforme mené au sein de 454 hôpitaux de 35 pays dans 6 régions de l'OMS, sans stratification par région ou pays dans le processus de répartition aléatoire; il n'est pas certain que la génération de la séquence de randomisation soit adéquate. Son risque de biais a été jugé incertain pour ce qui est de l'insu des participants et du personnel, puisqu'il s'agit d'un ECR en mode ouvert; pour certains des critères d'évaluation, le manque d'insu entraîne des réserves. Comme les événements indésirables n'étaient pas déclarés, il a été déterminé que cet essai présentait un risque élevé de biais de déclaration sélective des résultats, même si cela était clairement prévu dans la méthodologie du protocole de l'étude. Pour toutes les autres sources de biais pertinentes, le risque de biais a été jugé faible ([tableau 15](#)). Le [tableau 27 de l'annexe 6](#) présente les détails de ces évaluations.

Risque de biais

L'essai Solidarity présente un risque de biais faible pour 4 domaines sur 7. Il comporte un risque de biais de déclaration sélective des résultats, et on ignore le risque de biais quant aux deux autres domaines.

Tableau 15

Évaluation du risque de biais de l'essai Solidarity de l'OMS

Étude	Génération adéquate de la séquence de randomisation	Secret de l'attribution	Insu des participants et du personnel	Insu des évaluateurs des résultats	Données manquantes	Déclaration sélective des résultats	Autres sources de biais
Solidarity de l'OMS	Incertain	Faible	Incertain	Faible	Faible	Élevé	Faible

Discussion

Résumé des données probantes

Cette revue systématique rapide avait deux objectifs : déterminer l'efficacité du remdésivir chez les patients atteints de la COVID-19 et hospitalisés, et établir si l'utilisation du remdésivir est sécuritaire dans ce contexte. La portée du projet a été déterminée à l'occasion de discussions avec des cliniciens experts, des décideurs et des responsables politiques, afin de mieux comprendre les tenants et les aboutissants du traitement par le remdésivir en milieu hospitalier ainsi que ses répercussions possibles sur le système de santé. Au total, 18 publications portant sur les résultats de 6 ECR et d'un vaste essai plateforme répondaient aux critères d'admission. Les six ECR comparent l'utilisation du remdésivir à un placebo ou aux soins usuels, tandis que l'essai plateforme porte sur un certain nombre de traitements actifs de comparaison (remdésivir, hydroxychloroquine, lopinavir-ritonavir ou interféron bêta-1a avec ou sans lopinavir-ritonavir) par rapport à un groupe témoin sans intervention ou recevant les soins usuels locaux. Aucun autre essai comparant le remdésivir à un autre traitement actif (comme le tocilizumab, la dexaméthasone ou le baricitinib) ne répondait aux critères d'admissibilité. De façon générale, toutes les études retenues portaient sur des patients adultes atteints de la COVID-19 et hospitalisés. L'étude de Spinner et ses collaborateurs¹⁴ était la seule à avoir recruté également des adolescents ayant entre 12 et 18 ans (et pesant ≥ 40 kg).

Variants

Le variant Omicron du SRAS-CoV-2 a été repéré pour la première fois en novembre 2021 et a rapidement dépassé le variant Delta pour devenir la principale cause de COVID-19 dans le monde. Aucun des essais retenus ne fournissait de renseignements sur un variant de la COVID-19 en particulier, mais tous avaient été menés et terminés avant l'émergence du variant Omicron, ce qui limite leur généralisabilité au contexte actuel du système de santé au Canada¹⁵. L'essai CACTO précise que son recrutement s'est prolongé bien après le début de la troisième vague de COVID-19 au Canada et l'émergence du variant Alpha⁸. Les données des ECR retenus ne reflètent pas l'état actuel du système de santé au Canada en raison du moment du recrutement et de la mise en œuvre de ces essais, qui ne recourent pas la période d'activité des variants d'intérêt actuels du SRAS-CoV-2.

Statut vaccinal

Le statut vaccinal des participants n'est pas précisé explicitement, à l'exception de l'essai DisCoVeRy¹², qui précise qu'aucun des patients n'était vacciné. D'après les dates de recrutement de toutes les études retenues, il est possible de déduire que tous les ECR ont été menés avant que les variants Omicron et Delta ne deviennent prévalents et avant la vaccination massive¹⁵. Les données des ECR retenus ne reflètent donc pas le statut vaccinal actuel de la population du Canada.

Contexte des essais

Trois études ont été menées dans un seul pays, soit au Canada⁸, en Norvège⁹ et en Finlande¹⁰, et les trois autres étaient multinationales^{12,14}. L'essai DisCoVeRy¹² portait sur des patients de France, de Belgique, d'Autriche, du Portugal et du Luxembourg, mais la plus de 80 % des établissements de l'étude se trouvaient en France. Le pays dont le système de santé ressemble le plus à celui du Canada est le Portugal; cependant, moins de 5 % des participants à l'étude venaient de ce pays. Les études ACTT-1 et GSD-US-540-5774 ont recruté des participants dans différents établissements des États-Unis, du Danemark, du Royaume-Uni, de Grèce, d'Allemagne, de Corée, du Mexique, d'Espagne, du Japon,

Variants et statut vaccinal

Aucune étude ne précise explicitement le variant en cause pour les patients inclus, mais toutes ont été réalisées avant l'émergence des variants Omicron et Delta, et avant la vaccination massive.

Contexte

Trois ECR ont été réalisés dans un seul pays, et trois dans plusieurs pays. L'essai DisCoVeRy compte des patients de 5 pays, et seuls 4 % sont dans un pays ayant un système de santé et une économie semblables à ceux du Canada.

de Singapour, de France, de Hong Kong, d'Italie, des Pays-Bas, de Suisse et de Taïwan. Dans tous ces établissements, les études étaient menées chez des patients atteints de la COVID-19 et hospitalisés.

État de santé des participants retenus

Parmi les six ECR retenus, quatre ne contiennent pas les données concernant les affections comorbides des patients au départ^{8,10,14}. Environ 55 % des patients de l'essai ACTT-1 et 40 % des patients de l'essai DisCoVeRy présentaient au moins deux affections comorbides. Parmi celles-ci, les plus fréquentes étaient le diabète, les maladies cardiaques, respiratoires ou pulmonaires chroniques, le tabagisme et l'obésité. L'état de santé des participants immunovulnérables n'a pas été bien déclaré. L'essai DisCoVeRy comprend la proportion initiale de patients atteints d'une maladie auto-immune (environ 5 %), d'une hémopathie maligne (environ 4 %), d'une tumeur maligne évolutive (environ 5 %), qui ont reçu une greffe (< 2 %), et tant cet essai que l'essai CATCO comprennent des participants atteints du VIH (< 0,5 %).

La proportion de patients sous oxygénothérapie, oxygénothérapie nasale à haut débit, ventilation non invasive, ventilation mécanique ou ECMO au départ variait grandement entre les ECR sélectionnés. Entre 2 % et 27 % des patients pouvaient avoir été sous ventilation mécanique ou ECMO au départ, la plus grande proportion de patients dans ce cas ayant pris part à l'essai ACTT-1. Cet état de fait pourrait limiter la possibilité de comparaison à l'essai GSD-US-540-5774, dans lequel l'état des patients était moins grave au départ notamment parce que les patients sous ventilation mécanique ou ECMO au départ n'étaient pas admissibles. Dans cet ECR, plus de 84 % des patients n'avaient pas besoin d'oxygénothérapie au départ et 15 % n'avaient besoin que d'une oxygénothérapie à bas débit. Il existait par ailleurs un déséquilibre initial parmi les patients de cette étude, l'état clinique des patients du groupe recevant le remdésivir pendant 10 jours étant plus grave que celui des patients recevant le remdésivir pendant 5 jours.

État de santé

Seule 1 étude comprend une analyse par sous-groupes sur des groupes mal servis ou dignes d'équité; 2 font état du nombre d'affections comorbides, et le statut d'immunovulnérabilité n'est pas clairement déclaré.

Seule l'étude ACTT-1 fournit des données détaillées sur des groupes mal servis ou dignes d'équité dans une analyse par sous-groupes. Lors de l'étude ACTT-1, des Autochtones des États-Unis, y compris l'Alaska, ont été recrutés (< 1 % dans le groupe du remdésivir et celui du placebo). Les auteurs de l'essai CATCO ont consigné la proportion d'Autochtones ou de membres des Premières Nations du Canada dans les caractéristiques initiales pour les groupes du remdésivir (6,3 %) et des soins usuels (4,3 %). Tous les ECR comptent une proportion plus importante d'hommes que de femmes, et la plus grande proportion de patients se décrivaient comme des personnes blanches. Lors de l'essai DisCoVeRy, une grande proportion de patients d'Afrique du Nord et d'Afrique subsaharienne ont été recrutés (environ 25 %). L'origine ethnique ou la couleur de peau des participants aux essais NOR-Solidarity ou SOLIDARITY Finland n'était pas déclarée.

Interventions concomitantes et soins usuels

Il est difficile d'évaluer la comparabilité des soins reçus au départ dans les études retenues. Trois des ECR sélectionnés (les essais NOR-Solidarity, SOLIDARITY Finland et CATCO) n'ont pas donné de définition détaillée de leurs soins usuels et ont déclaré une liste limitée d'interventions concomitantes qui n'était pas exhaustive pour l'ensemble des patients recrutés. L'utilisation des corticostéroïdes indiquée variait également de façon importante. Seuls les auteurs de l'essai DisCoVeRy ont décrit l'utilisation de corticostéroïdes, de dexaméthasone et d'anticoagulants dans le protocole des soins usuels. Dans les autres ECR, les soins usuels étaient à la discrétion de l'établissement local, et même si cela pourrait améliorer la généralisabilité à la pratique dans le monde réel, cela pourrait aussi limiter l'interprétation des résultats de l'étude ou la comparabilité au contexte canadien précisément.

Plan des études et risque de biais

Cinq des ECR retenus comprenaient deux groupes parallèles dont l'un recevait le remdésivir pendant 10 jours^{6,8-10,12,13}, et le dernier comprenait trois groupes parallèles et comparait l'administration du remdésivir pendant 5 et 10 jours aux soins usuels¹⁴. Cinq ECR étaient

Soins usuels

Trois ECR ne définissent pas les soins usuels et proposent une liste limitée d'interventions concomitantes, ce qui rend les comparaisons difficiles.

Plan d'étude et biais

Les principales limites dans l'ensemble des études tiennent à leur mode ouvert, à la gravité variable de la maladie et à l'absence d'analyse par sous-groupes.

menés en mode ouvert et un ECR, à double insu; cependant, le risque de biais associé à l'insu des participants, du personnel ou des évaluateurs des résultats n'a été jugé élevé pour aucune des études retenues. Dans le cadre des essais retenus, l'évaluation des résultats à court terme était de façon générale effectuée après 28 ou 29 jours, des moments d'évaluation plus rapprochés ou plus lointains étant indiqués à : 11 et 14 jours (GSD-US-540-5774)¹⁴; 15 jours (ACTT-1)¹³; 2, 14, 21 et 60 jours (CATCO)⁸; 7, 10, 14, 60 et 90 jours (NOR-Solidarity)⁹; et 3, 5, 8, 11, 15 et 90 jours (DisCoVeRy)¹². Seul un essai (SOLIDARITY Finland) était conçu pour mesurer les résultats à long terme un an après l'administration du traitement¹⁰. Trois études (essais CATCO, NOR-Solidarity et DisCoVeRy) ont indiqué spécifiquement qu'un suivi des patients était effectué après leur sortie de l'hôpital^{8,9,12}. Quatre études^{8-10,12} sont décrites en tout ou en partie dans un ECR plateforme international, l'essai Solidarity de l'OMS^{6,7}. La majorité des patients de l'essai Solidarity de l'OMS (> 60 %) viennent d'endroits dans lesquels le système de santé n'est pas comparable à celui du Canada. Avec les deux autres études^{13,14} menées dans des endroits ayant un système de santé semblable à celui du Canada, ces quatre études forment le fondement de la présente analyse. En guise d'analyse de sensibilité, ces quatre études ont été remplacées dans l'analyse par l'essai Solidarity de l'OMS.

Les principales limites des ECR retenus sont liées au mode ouvert, aux différences de gravité de la maladie des patients recrutés et au manque de données par sous-groupes, ce qui empêche d'effectuer une exploration exhaustive des nombreuses populations d'intérêt du présent examen. Le risque de biais de la plupart des essais a été jugé faible dans tous les domaines. Le risque de déclaration sélective des résultats de l'essai GS-US-540-5774 a été jugé élevé, et le risque lié aux données manquantes est incertain. Les évaluateurs signalent le manque de détails quant à la durée de l'hospitalisation dans tous les groupes. Le risque de biais de l'essai NOR-Solidarity a été jugé élevé dans le domaine de la génération adéquate de la séquence de randomisation, en raison de la simplicité des processus de répartition aléatoire et des réserves quant au rapport d'affectation des participants dans ce petit essai (49 et 34 patients). La randomisation initiale a été annulée lors de la déclaration des événements indésirables, ce qui pose problème.

Interprétation des résultats cliniques

Efficacité

Quelle est l'efficacité du remdésivir dans le traitement de la COVID-19 chez les patients hospitalisés?

Le remdésivir pourrait réduire le besoin de ventilation mécanique ou d'ECMO et le besoin d'intubation par rapport aux soins usuels, ce dernier point n'étant rapporté que dans une seule étude. Quant aux autres critères choisis à priori pour évaluer l'efficacité du remdésivir chez les patients atteints de la COVID-19 et hospitalisés, les données probantes sont insuffisantes ou manquent de cohérence d'après les critères cliniques examinés dans le cadre de cette analyse. Le remdésivir pourrait réduire le temps écoulé avant l'amélioration clinique chez les patients hospitalisés par rapport aux soins usuels; cependant, les variations des définitions des critères d'évaluation et de la déclaration des résultats ont limité le regroupement de données et l'interprétation des résultats obtenus.

Durée de l'hospitalisation : Dans l'étude de Beigel et ses collaborateurs (ACTT-1)¹³, la durée de l'hospitalisation initiale était plus courte de façon statistiquement significative dans le groupe du remdésivir par rapport au groupe du placebo (12 jours contre 17 jours), tandis que dans les études de Spinner et ses collaborateurs (GSD-US-540-5774)¹⁴ et d'Ali et ses collaborateurs (CATCO)⁸, aucune différence statistiquement significative n'a été trouvée entre le remdésivir et les soins usuels. Dans l'étude de Spinner et ses collaborateurs (GSD-US-540-5774), ce résultat a été rapporté de façon descriptive, ce qui limite notre connaissance de la durée exacte de l'hospitalisation dans chacun des groupes et notre capacité à regrouper les données avec celles des autres études.

Admission en USI, longueur du séjour en USI et temps écoulé avant le besoin de ventilation : L'étude de Barratt-Due et ses collaborateurs (NOR-Solidarity)⁹ est la seule pour laquelle les auteurs ont décrit les admissions en USI, la longueur du séjour en USI et le temps écoulé avant le besoin de ventilation, mais les auteurs n'ont pas trouvé de données probantes suffisantes appuyant une réduction

Efficacité

Les données sont insuffisantes ou partagées quant à l'efficacité du remdésivir chez les personnes hospitalisées ayant la COVID-19. Le remdésivir pourrait réduire le besoin de ventilation mécanique et d'intubation.

statistiquement significative du taux d'admission en USI ou de la longueur du séjour en USI ou une augmentation statistiquement significative du temps écoulé avant le besoin ventilation par rapport aux soins usuels. Cette étude comprenait un ECR distinct comparant l'hydroxychloroquine avec les soins usuels, mais nous n'avons tenu compte que des données comparant le remdésivir aux soins usuels. Cependant, nous avons jugé que la répartition aléatoire comportait un risque de biais important étant donné que la description de l'attribution des traitements n'expliquait pas clairement comment les soins usuels étaient répartis entre les deux groupes de comparaison par un traitement actif; de plus, certains patients recevant les soins usuels servaient de témoins pour les deux groupes recevant un traitement actif. En outre, les nombres de patients affectés au groupe du remdésivir et au groupe témoin étaient plutôt différents (49 contre 34), malgré les prétentions de l'étude d'avoir suivi une répartition des patients équilibrée.

Temps écoulé avant l'amélioration clinique : Différentes mesures ont servi à évaluer le temps écoulé avant l'amélioration clinique. Toutes se basaient sur l'échelle ordinale en sept points de l'OMS : 1 = pas hospitalisé, activités non limitées; 2 = pas hospitalisé, activités limitées; 3 = hospitalisé, pas besoin d'oxygénothérapie; 4 = hospitalisé, besoin d'oxygénothérapie; 5 = hospitalisé, sous ventilation non invasive ou oxygénothérapie à haut débit; 6 = hospitalisé, sous ventilation mécanique invasive ou ECMO et 7 = décédé. En outre, le score NEWS-2 a été pris en compte (soit un score agrégeant la fréquence respiratoire, la saturation en oxygène, la tension artérielle systolique, le pouls, le degré de conscience ou l'apparition de confusion et la température). Dans leur étude, Beigel et ses collaborateurs (ACTT-1)¹³ ont fait état du temps écoulé avant le rétablissement et du temps écoulé avant l'amélioration clinique, notamment l'amélioration d'une catégorie sur l'échelle ordinale de l'OMS, l'amélioration de deux catégories sur l'échelle ordinale de l'OMS et le temps écoulé avant la sortie de l'hôpital ou l'obtention d'un score NEWS-2 de 2 ou moins pendant 24 heures. D'après les résultats obtenus, par rapport au groupe du placebo, les patients du groupe du remdésivir présentaient une diminution du temps écoulé

avant l'amélioration d'une catégorie (rapport des risques instantanés [RRI] de 1,23; IC à 95 % de 1,08 à 1,41) ou de deux catégories (RRI de 1,29; IC à 95 % de 1,12 à 1,48) sur l'échelle ordinale par rapport au départ et une diminution du temps écoulé avant la sortie de l'hôpital ou l'obtention d'un score NEWS-2 de 2 ou moins (RRI de 1,27; IC à 95 % de 1,10 à 1,46), les deux diminutions étant statistiquement significatives.

Dans leur étude, Spinner et ses collaborateurs (GSD-US-540-5774)¹⁴ ont analysé cinq critères d'évaluation en lien avec le temps écoulé avant l'amélioration clinique sur 28 jours, d'après l'échelle ordinale en sept points de l'OMS. La différence entre le remdésivir administré pendant 10 jours et les soins usuels n'était pas statistiquement significative pour ce qui est du temps écoulé avant l'amélioration clinique (≥ 2 points sur l'échelle ordinale; RRI de 1,16; IC à 95 % de 0,93 à 1,43); du temps écoulé avant l'amélioration clinique modifiée (≥ 1 point sur l'échelle ordinale; RRI de 1,10; IC à 95 % de 0,90 à 1,36); du temps écoulé avant le rétablissement (score compris entre 3 et 6 sur l'échelle ordinale de l'OMS réduit à 1 ou 2, ou score de 2 réduit à 1; RRI de 1,11; IC à 95 % de 0,90 à 1,37); et du temps écoulé avant le rétablissement modifié (score compris entre 4 et 6 sur l'échelle ordinale de l'OMS réduit à entre 1 et 3 ou score de 3 réduit à 1 ou 2, ou score de 2 réduit à 1; RRI de 1,10; IC à 95 % de 0,90 à 1,36). Le temps écoulé avant l'arrêt de l'oxygénothérapie (RRI de 1,93; IC à 95 % de 1,11 à 3,36) était plus court avec le remdésivir administré pendant 10 jours qu'avec les soins usuels, une différence statistiquement significative. La différence entre le remdésivir administré pendant 5 jours et les soins usuels n'a atteint le seuil de signification statistique pour aucun de ces critères d'évaluation.

Dans leur étude, Ader et ses collaborateurs (DisCoVeRy)¹² ont analysé trois critères d'évaluation en lien avec le temps écoulé avant l'amélioration clinique sur 29 jours d'après l'échelle ordinale en sept points de l'OMS, et trouvé que la différence entre le remdésivir et les soins usuels n'était pas statistiquement significative pour ce qui est du nombre de jours écoulés avant l'amélioration des scores de deux catégories sur l'échelle ordinale en sept points ou la sortie de l'hôpital

(RRI de 0,92; IC à 95 % de 0,79 à 1,08); du nombre de jours écoulés avant l'obtention d'un score NEWS-2 de 2 ou moins ou la sortie de l'hôpital (RRI de 1,03; IC à 95 % de 0,88 à 1,21); et du nombre de jours écoulés avant la sortie de l'hôpital (RRI de 0,94; IC à 95 % de 0,80 à 1,11).

Besoin d'oxygène à haut débit ou de VNIPP : Dans leur étude, Beigel et ses collaborateurs (ACTT-1)¹³ ont constaté une diminution statistiquement significative de l'incidence de l'instauration de ventilation non invasive ou d'une oxygénothérapie à haut débit dans le groupe du remdésivir par rapport au groupe du placebo (7 % de différence entre le remdésivir et le placebo, IC à 95 % de 1 % à 14 %), tandis que Ali et ses collaborateurs (CATCO)⁸ n'ont constaté aucune différence statistiquement significative en matière de besoin d'oxygène entre le groupe du remdésivir et celui des soins usuels. Ces résultats conflictuels pourraient être dus en partie à la différence des définitions des critères, qui étaient explicités clairement dans l'essai ACTT-1 tandis que l'essai CATCO ne présentait que l'instauration d'une oxygénothérapie, sans préciser s'il s'agissait d'oxygène à haut débit ou non.

Besoin de ventilation mécanique (ventilation mécanique invasive ou ECMO/ECMO-VV) : Dans leur étude, Ali et ses collaborateurs (CATCO)⁸ ont constaté une réduction modeste mais significative de l'instauration de ventilation mécanique dans le groupe du remdésivir par rapport au groupe des soins usuels. Dans leur étude, Beigel et ses collaborateurs (ACTT-1)¹³ ont constaté une réduction statistiquement significative de l'instauration de ventilation mécanique ou d'une ECMO sur 29 jours dans le groupe du remdésivir par rapport au groupe du placebo. Dans leur étude, Spinner et ses collaborateurs (GSD-US-540-5774)¹⁴ n'ont constaté aucune différence statistiquement significative entre le remdésivir et les soins usuels pour ce qui est du nombre de patients nouvellement hospitalisés qui ont eu besoin d'une ventilation mécanique invasive ou d'une ECMO correspondant à la deuxième catégorie de l'échelle ordinaire en sept points de l'OMS sur 28 jours. Nous avons groupé les résultats sur

28 et 29 jours de ces trois études et constaté une réduction statistiquement significative du besoin de ventilation mécanique ou d'ECMO dans les groupes du remdésivir par rapport aux groupes des soins usuels ou du placebo (RR de 0,55; IC à 95 % de 0,44 à 0,69). Le risque de biais général de deux des trois études ayant évalué le besoin de ventilation mécanique (Ali et ses collaborateurs et Beigel et ses collaborateurs^{8,13}) est faible, ces deux études représentant près de 99 % de l'estimation globale; le risque de biais relatif à l'insu, à la déclaration sélective des résultats et aux données manquantes de la troisième étude¹⁴ est incertain, mais sa contribution dans l'estimation globale est très faible. Dans ce cas, le risque de biais relatif à l'estimation de l'effet sur le besoin de ventilation mécanique est faible. En outre, l'essai Solidarity de l'OMS fait état de l'instauration d'une ventilation, les résultats portant à croire que le remdésivir réduit légèrement, de façon statistiquement significative, le besoin d'instaurer une ventilation par rapport aux soins usuels (RR de 0,88; IC à 95 % de 0,77 à 1,00; $p = 0,04$). Cependant, d'après la description, il est difficile de savoir s'il s'agissait de ventilation mécanique dans tous les cas. Le risque de biais de cette étude est incertain en raison de son mode de répartition aléatoire qui ne comprenait pas de stratification par pays, bien qu'on puisse s'attendre à ce que la situation pandémique varie selon les endroits.

Besoin d'intubation : Dans leur étude, Beigel et ses collaborateurs (ACTT-1)¹³ ont catégorisé les intubations endotrachéales comme des cas d'insuffisance respiratoire à 29 jours. Une réduction statistiquement significative a été constatée avec le remdésivir par rapport au placebo (RR de 0,57; IC à 95 % de 0,39 à 0,84). Cumulées avec la plus faible incidence d'instauration d'une oxygénothérapie chez les patients, ces données portent à croire que le traitement par le remdésivir pourrait avoir empêché l'évolution vers une maladie respiratoire plus grave.

Innocuité

Quelle est l'innocuité du remdésivir dans le traitement de la COVID-19 chez les patients hospitalisés?

Même si individuellement, les études retenues dans le cadre du présent examen ne constatent aucune différence statistiquement significative en matière de mortalité, les données groupées ont permis de constater une réduction statistiquement significative du risque relatif de décès toutes causes confondues chez les patients recevant le remdésivir par rapport à ceux recevant les soins usuels. La réduction de la mortalité est probablement d'importance clinique. Les résultats quant à la mortalité n'étaient pas robustes lors de l'analyse de sensibilité portant sur l'essai Solidarity de l'OMS^{6,7} et n'étaient pas statistiquement significatifs.

Par comparaison aux soins usuels, aucune différence statistiquement significative n'a été constatée en matière de nombre total d'EIG, d'EI de grade 3 ou 4, d'ACEI ou de maladie hépatique ou rénale aiguë chez les patients atteints de la COVID-19 et hospitalisés recevant le remdésivir. La seule étude décrivant les cas de thrombopénie n'en a relevé aucun dans aucun des groupes de traitement.

Mortalité toutes causes confondues : Ce critère était évalué dans tous les essais retenus. D'après l'analyse principale des données d'études complémentaires indépendantes^{8-10,12} de l'essai Solidarity de l'OMS avec celles d'Ader et ses collaborateurs (essai DisCoVeRy), d'Ali et ses collaborateurs (essai CATCO), de Beigel et ses collaborateurs (essai ACTT-1), de Barratt-Due et ses collaborateurs (essai NOR-Solidarity), de Nevalainen et ses collaborateurs (essai SOLIDARITY Finland) et de Spinner et ses collaborateurs (essai GSD-US-540-5774), le remdésivir entraîne une réduction statistiquement significative de la mortalité par rapport aux soins usuels ou au placebo (RR de 0,81; IC à 95 % de 0,68 à 0,95), même si aucune réduction statistiquement significative n'a été trouvée dans chaque étude prise individuellement. Le risque de biais de trois de

Innocuité

La réduction des décès constatée avec le remdésivir est probablement d'importance clinique. L'incidence d'évènements indésirables graves et d'évènements de grade 3 ou 4 est semblable avec le remdésivir et les soins usuels.

ces études^{8,12,13}, qui représentaient plus de 97 % du poids de l'estimation globale, est faible. Le risque de biais de l'étude de Spinner et ses collaborateurs¹⁴ est une nouvelle fois incertain, mais la contribution de cette étude à l'estimation globale était très faible. Le risque de biais associé à l'estimation de la mortalité toutes causes confondues est faible. À l'occasion d'une analyse de sensibilité, les quatre études complémentaires indépendantes de l'essai Solidarity de l'OMS ont été remplacées par l'essai Solidarity, afin d'éviter de compter deux fois les données des mêmes patients. Les résultats groupés n'étaient pas statistiquement significatifs (RR de 0,92; IC à 95 % de 0,83 à 1,01).

N'importe quel EIG et EI de grade 3 ou 4 : Dans leurs études, Ader et ses collaborateurs (DisCoVeRy)¹² et Barratt-Due et ses collaborateurs (NOR-Solidarity)⁹ rapportent un nombre plus élevé d'EIG dans le groupe du remdésivir que dans le groupe des soins usuels (bien que cette augmentation n'ait pas atteint le seuil de signification statistique), tandis que Beigel et ses collaborateurs (ACTT-1)¹³ et Spinner et ses collaborateurs (GSD-US-540-5774)¹⁴ rapportent une incidence plus faible d'EIG dans le groupe du remdésivir par rapport aux groupes des soins usuels ou du placebo, la réduction étant statistiquement significative dans la première de ces deux études. Cependant, lorsque ces quatre études sont combinées en métaanalyse, on n'observe pas de différence statistiquement significative entre le remdésivir et les soins usuels ou le placebo (RR de 0,91; IC à 95 % de 0,68 à 1,21). De même, la métaanalyse des données portant sur les EI de grade 3 ou 4 des études d'Ader et ses collaborateurs (DisCoVeRy), Beigel et ses collaborateurs (ACTT-1) et Spinner et ses collaborateurs (GSD-US-540-5774) n'a pas fait ressortir de différence statistiquement significative entre le remdésivir et les soins usuels ou le placebo (RR de 0,88; IC à 95 % de 0,73 à 1,05).

Abandon pour cause d'EI : Barratt-Due et ses collaborateurs (NOR-Solidarity)⁹ ne rapportent aucun cas d'ACEI tant dans le groupe du remdésivir que dans celui des soins usuels. Spinner et ses collaborateurs (GSD-US-540-5774)¹⁴ en rapportent 8 cas (4 %) et 4 cas (2 %) dans les groupes du remdésivir pendant 10 jours et 5 jours, respectivement; les auteurs ont indiqué que ce critère n'était pas

applicable au groupe des soins usuels. Beigel et ses collaborateurs (ACTT-1)¹³ rapportent moins d'ACEI dans le groupe du remdésivir que dans celui du placebo, mais la différence n'est pas statistiquement significative (RR de 0,72; IC à 95 % de 0,51 à 1,01). Spinner et ses collaborateurs (GSD-US-540-5774) indiquent que ce critère ne s'applique pas au groupe des soins usuels. Nous n'avons pas été en mesure de grouper ces données pour obtenir des résultats plus précis.

Lésion rénale aigüe : Beigel et ses collaborateurs (ACTT-1)¹³ et Ader et ses collaborateurs (DisCoVeRy)¹² catégorisent la lésion rénale aigüe en tant qu'EIG, mais aucune de ces deux études ne constate de différence statistiquement significative entre le remdésivir et les soins usuels ou le placebo, le résultat étant le même lorsque les données des deux études sont groupées en métaanalyse (RR de 0,70; IC à 95 % de 0,39 à 1,27).

Lésion hépatique aigüe : Ali et ses collaborateurs (CATCO)⁸ ne constatent aucune différence d'incidence de dysfonction hépatique entre les groupes du remdésivir et des soins usuels; ce critère d'évaluation n'est pas catégorisé en tant qu'EIG dans leur compte-rendu. Spinner et ses collaborateurs (GSD-US-540-5774)¹⁴ ont relevé les augmentations de taux d'ALAT et d'ASAT à 28 jours, mais n'ont constaté aucune différence statistiquement significative entre le groupe du remdésivir pendant 10 jours et celui des soins usuels. Barratt-Due et ses collaborateurs (NOR-Solidarity)⁹ et Ader et ses collaborateurs (DisCoVeRy)¹² ont relevé les troubles hépatobiliaires, mais les données groupées n'ont permis de constater aucune différence statistiquement significative entre le remdésivir et les soins usuels en la matière.

Thrombopénie : Seuls Spinner et ses collaborateurs (GSD-US-540-5774)¹⁴ ont catégorisé la thrombopénie en tant qu'EIG, mais ils n'ont constaté aucun cas dans les groupes du remdésivir pendant 5 jours, du remdésivir pendant 10 jours ou des soins usuels.

Sous-groupes

Quelles caractéristiques des patients (p. ex. affections comorbides) sont associées à des améliorations des résultats du traitement de la COVID-19 par le remdésivir?

Quelles caractéristiques des patients (p. ex. affections comorbides) sont associées à un risque d'évolution défavorable lors du traitement par le remdésivir?

Nous n'avons pas été en mesure d'effectuer des analyses par sous-groupes prédéfinis (statut vaccinal, groupes mal servis ou dignes d'équité, nombre d'affections comorbides, patients autochtones) en raison de la quantité limitée de données compilées dans les études retenues.

Points forts et limites de la revue systématique

Points forts

Nous avons conçu, mis en œuvre et effectué une revue systématique et une métaanalyse conformes aux bonnes pratiques figurant dans la méthodologie du manuel *Cochrane Handbook of Systematic Reviews of Interventions*. La recherche documentaire a été mise à jour afin d'inclure les ECR publiés jusqu'au 19 juin 2023. La revue systématique ne concernait que le contexte canadien. Pour nous assurer de l'absence de doublons, nous avons séparé les analyses en une analyse principale des essais individuels et une sous-analyse qui excluait les essais complémentaires de l'essai Solidarity de l'OMS.

Limites

Les principales limites du présent rapport sont l'absence de données probantes cliniques observées chez des populations d'intérêt clés et les différences dans les définitions utilisées pour les critères cliniques. Les analyses possibles étaient par conséquent limitées. Nous n'avons tenu compte que des données publiées, ce qui pourrait

Sous-groupes

Les analyses par sous-groupes ne sont pas possibles en raison de données insuffisantes.

Points forts

Cet examen porte sur des études pertinentes au contexte canadien; pour éviter les doublons, nous avons effectué 2 analyses, séparant ainsi l'essai Solidarity de 4 essais qui en faisaient partie.

Limites

Les essais retenus comportent 2 limites importantes : l'absence de données probantes cliniques sur certaines populations d'intérêt clés, et les différences dans les définitions utilisées pour les critères cliniques.

exclure des renseignements accessibles dans des prépublications ou dans la littérature grise. Malgré notre recherche exhaustive de données probantes, le nombre d'études principales répondant à nos critères d'admission était peu élevé. En l'absence de données probantes comparatives sur le remdésivir par rapport aux soins usuels ou au placebo pour bon nombre de critères d'évaluation cliniques et en l'absence d'essais comparatifs directs, nous n'avons pas été en mesure de répondre aux questions de recherche sur l'efficacité et l'innocuité du traitement.

Conclusions et répercussions stratégiques et décisionnelles

Pour déterminer l'efficacité théorique, l'efficacité clinique et l'innocuité du remdésivir chez les patients atteints de la COVID-19 et hospitalisés, nous avons effectué une revue systématique des essais cliniques pertinents. Il s'agissait de mettre à jour un ancien rapport de l'ACMTS, dont le cadre PICOS a été modifié afin de fournir davantage de données probantes pertinentes à la prise de décisions ou à l'élaboration de politiques pour le système de santé du Canada. Six ECR et un vaste essai plateforme ont été retenus pour la présente analyse. Comme il y avait des doublons parmi les participants des études, les données probantes présentées dans l'essai plateforme ont été analysées séparément de celles présentées dans les autres études retenues. Cette revue systématique étant rapide, aucune cotation des données probantes n'a été effectuée afin d'évaluer formellement la fiabilité des effets rapportés. Tous les essais retenus ont été menés avant l'émergence des variants Omicron et Delta, ainsi qu'avant la vaccination massive. Leurs résultats pourraient donc ne pas être généralisables au contexte canadien actuel.

Le volume de données probantes provenant d'ECR et évaluant l'efficacité et l'innocuité du remdésivir en milieu hospitalier a légèrement augmenté depuis la publication du dernier rapport de l'ACMTS, qui portait sur quatre ECR et un essai plateforme^{7,13,14,16,17} et faisait état de plusieurs études en cours. Trois des essais cliniques pris en compte dans l'ancien rapport (les essais ACTT-1, Solidarity de l'OMS et GS-US-540-5774)^{6,7,13,14} répondaient aux critères d'admissibilité de la présente analyse; les deux derniers ont été exclus. L'ECR de Wang et ses collaborateurs¹⁷ a été exclu puisqu'il avait été mené dans un contexte ne correspondant pas au périmètre de l'analyse actuelle, et un essai mené par le fabricant (GS-US-540-5773)¹⁶ a été exclu parce qu'il comparait différentes durées d'administration du remdésivir sans comprendre de comparateur pertinent (la durée d'administration du remdésivir sortait du cadre du présent examen). Plusieurs des essais

Répercussions stratégiques

Le remdésivir semble sans danger et possiblement efficace pour réduire le besoin de ventilation mécanique chez les patients hospitalisés ayant la COVID-19; cependant, davantage de données sont nécessaires.

comprenant des résultats préliminaires ou qui étaient en cours lors du précédent rapport de l'ACMTS (c'est-à-dire les essais DisCoVeRy, CATCO et Solidarity de l'OMS) ont depuis été publiés et ont donc été inclus dans l'analyse. Grâce à l'ajout des études nouvellement repérées, il a été possible et approprié de regrouper certaines données à des fins statistiques là où l'on ne pouvait auparavant qu'effectuer un résumé descriptif des résultats obtenus. En l'absence de données, il n'a été possible de formuler des conclusions sur aucune des populations d'intérêt, y compris les Autochtones ou les personnes appartenant à des groupes mal servis ou dignes d'équité. Même si nous nous sommes appliqués à inclure des données pertinentes pour le système de santé et l'économie du Canada, certains des essais retenus et l'essai Solidarity de l'OMS, qui étaient multiculturels et multinationaux, incluaient des régions où le contexte ne pouvait pas être comparé à celui du Canada. Les résultats de ces essais, remis en contexte avec les points forts et les limites de ces derniers, peuvent fournir les données probantes actuelles les plus pertinentes à l'éclairage des processus décisionnels et stratégiques pour le système de santé canadien.

Quelle est l'efficacité du remdésivir dans le traitement de la COVID-19 chez les patients hospitalisés?

On disposait de données pour tous les critères d'évaluation d'intérêt, à l'exception du temps écoulé avant la progression vers une maladie grave; cependant, le seul critère pour lequel la quantité de données probantes était suffisante pour effectuer un regroupement était la progression vers un besoin de ventilation mécanique invasive (ou ECMO). Dans le cadre de la présente revue systématique rapide, on n'a pas recherché de données d'observation ni de preuves du contexte réel. Même si de nombreuses études ont été conçues et menées de façon pragmatique, l'environnement de recherche imposé dans le cadre de la mise en œuvre de l'étude pourrait en limiter les conclusions liées spécifiquement à l'efficacité clinique du remdésivir en milieu hospitalier.

Aucune conclusion définitive ne peut être formulée quant à l'effet du remdésivir sur le temps écoulé avant l'amélioration clinique : en effet, les critères d'évaluation rapportés manquent de cohérence puisqu'ils étaient définis différemment selon les études retenues. Par conséquent, il n'a pas été possible ni approprié de regrouper ou de combiner les données. Les essais donnent des résultats contradictoires quant au sens de l'effet ou ne font ressortir aucune différence. Dans le seul sous-groupe de données accessible parmi les études retenues, les données de l'étude ACTT-1 fournissent le temps écoulé avant l'amélioration clinique pour plusieurs définitions de l'amélioration clinique.

Selon notre métaanalyse de trois ECR, le remdésivir pourrait réduire le risque de progression vers un besoin de ventilation mécanique invasive ou d'ECMO à 28 jours. En l'absence de données par sous-groupes, il nous a été impossible d'effectuer une analyse de sensibilité avec l'essai Solidarity de l'OMS. L'effet constaté dans l'étude confortait le résultat de la métaanalyse, puisqu'il montrait une réduction du risque, bien que moindre et non statistiquement significative. Il n'y avait pas de données complémentaires dans les différentes études permettant d'examiner ces différences en fonction de la gravité de la COVID-19 au départ ou d'autres variables importantes; il est donc difficile de formuler des conclusions définitives au sujet de l'effet du remdésivir sur le risque de progression vers un besoin de ventilation mécanique invasive ou d'ECMO. Cependant, ce résultat pourrait représenter un bénéfice important qui pourrait avoir des répercussions considérables sur les ressources du système de santé.

Les essais retenus ont des résultats contradictoires pour ce qui est de l'effet du remdésivir sur la durée de l'hospitalisation; aucune conclusion en la matière n'a donc pu être formulée. Les données sont insuffisantes pour tirer des conclusions sur l'effet du remdésivir quant à la progression vers une oxygénothérapie nasale à haut débit ou une ventilation non invasive, l'admission en USI, la durée du séjour en USI, le temps écoulé avant le besoin de ventilation ou le besoin d'intubation.

Quelle est l'innocuité du remdésivir dans le traitement de la COVID-19 chez les patients hospitalisés?

Tous les ECR fournissent des données sur l'innocuité. Des métaanalyses ont été menées pour les critères d'évaluation d'intérêt de l'innocuité : la mortalité toutes causes confondues, les EIG, les EI de grade 3 ou 4 ainsi que les lésions rénales et hépatiques aiguës. D'après les données probantes groupées portant sur 3 843 patients des 6 essais, le remdésivir administré aux patients hospitalisés a entraîné une réduction du risque relatif de mortalité toutes causes confondues de 20 %. Malgré l'absence d'évaluation formelle de l'importance clinique ou de la fiabilité de ces résultats (à l'aide de GRADE), on pourrait les interpréter comme une réduction d'importance clinique de la mortalité. En l'absence de données permettant des analyses par sous-groupes dans tous les essais, les résultats n'ont pas pu être vérifiés lors des analyses de sensibilité effectuées avec l'essai Solidarity de l'OMS, mais le sens de l'effet est le même. Dans le cadre de cette revue systématique rapide, nous n'avons pas examiné de données probantes d'observation; les résultats quant à la mortalité n'ont donc pas été formellement comparés à des preuves du contexte réel sur le remdésivir.

Les résultats groupés n'ont pas fait ressortir de différence entre le remdésivir et le placebo ou les soins usuels pour ce qui est du nombre total de patients ayant présenté des EIG ou des EI de grade 3 ou 4, une lésion rénale aiguë, une lésion hépatique aiguë ou des troubles hépatobiliaires. Les données étaient insuffisantes pour formuler des conclusions définitives en matière d'ACEI. Même si la portée de la présente analyse n'incluait pas spécifiquement la tolérabilité ou les EI non graves, le remdésivir semble bien toléré, et les données limitées issues de trois essais nous permettent de conclure qu'il est peu probable que les ACEI varient. La thrombopénie a été très rare, un seul cas ayant été rapporté dans le groupe des soins usuels de l'un des essais; trois essais n'ont constaté aucun cas parmi l'ensemble des patients. D'après ces données limitées, nous

pouvons conclure qu'il est probable que l'utilisation du remdésivir chez les patients hospitalisés n'entraîne généralement pas plus d'EIG que les soins usuels.

Quels sont les patients hospitalisés les plus susceptibles de tirer avantage du traitement par le remdésivir?

L'état de santé des patients joue un rôle déterminant dans le traitement contre la COVID-19, puisqu'il peut exercer une influence tant sur le choix des antiviraux que sur leurs effets sur les résultats cliniques obtenus. Les données sont insuffisantes pour savoir si les effets rapportés varient selon l'âge ou le nombre d'affections concomitantes des patients. Les résultats de la présente analyse ne traitent pas adéquatement des personnes pouvant présenter le risque le plus élevé de conséquences graves de la COVID-19, puisque les études n'ont pas fourni suffisamment de données sur les personnes immunovulnérables ou sur celles que leur état de santé ou leur âge plaçait dans une catégorie de risque élevé.

Même si nous avons voulu tenir compte de l'âge, du sexe, du genre et de l'appartenance aux Premières Nations ou à d'autres groupes mal servis ou dignes d'équité chez les personnes atteintes de la COVID-19 et hospitalisées, les données des études étaient insuffisantes pour effectuer quelque analyse groupée que ce soit dans ces sous-groupes d'intérêt.

Quels sont les autres éléments à prendre en compte dans le cadre des processus décisionnels et stratégiques quant au traitement des patients hospitalisés par le remdésivir?

Comme les études retenues ont été menées avant l'émergence et la diffusion des variants Omicron et Delta du SRAS-CoV-2 (ou de tout autre sous-variant d'intérêt) et avant la mise en œuvre des programmes de vaccination généralisée, il convient de tenir compte de ces limites vis-à-vis des conclusions formulées pour le système de santé canadien. Les soins usuels ont également évolué en parallèle de l'amélioration de notre connaissance et de notre expérience cliniques. Par conséquent, il est probable que les décisions thérapeutiques et les soins usuels au Canada ne soient désormais plus les mêmes et que les traitements soient davantage ciblés en fonction de chaque patient par rapport au moment où ces essais ont été menés, soit en 2021 ou avant. La généralisabilité de ces données probantes à notre système de santé actuel en est donc limitée.

Références

1. Higgins JPT, Green S, eds. Cochrane handbook for systematic reviews for interventions, version 5.1. 0. London (GB): The Cochrane Collaboration; 2011: <https://handbook-5-1.cochrane.org/>. Accessed 2023 Jul 2.
2. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *J Clin Epidemiol*. 2021;134:178-189.
3. Cleveland Clinic. Thrombocytopenia. 2022; <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/14430-thrombocytopenia#:~:text=Thrombocytopenia%20levels%20are%3A,and%2021%2C000%20microliters%20of%20blood>. Accessed 2023 Jul 2.
4. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011;343:d5928.
5. Atkins D, Chang SM, Gartlehner G, et al. Assessing applicability when comparing medical interventions: AHRQ and the Effective Health Care Program. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(11):1198-1207.
6. Remdesivir and three other drugs for hospitalised patients with COVID-19: final results of the WHO Solidarity randomised trial and updated meta-analyses. *Lancet*. 2022;399(10339):1941-1953.
7. Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, et al. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med*. 2021;384(6):497-511.
8. Ali K, Azher T, Baqi M, et al. Remdesivir for the treatment of patients in hospital with COVID-19 in Canada: a randomized controlled trial. *CMAJ*. 2022;194(7):E242-E251.
9. Barratt-Due A, Olsen IC, Nezvalova-Henriksen K, et al. Evaluation of the Effects of Remdesivir and Hydroxychloroquine on Viral Clearance in COVID-19 : A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2021;174(9):1261-1269.
10. Nevalainen OPO, Horstia S, Laakkonen S, et al. Effect of remdesivir post hospitalization for COVID-19 infection from the randomized SOLIDARITY Finland trial. *Nat Commun*. 2022;13(1):6152.
11. Ader F, Bouscambert-Duchamp M, Hites M, Peiffer-Smadja N, Mentre F, Burdet C. Final results of the DisCoVeRy trial of remdesivir for patients admitted to hospital with COVID-19. *Lancet Infect Dis*. 2022;22(6):764-765.
12. Ader F, Bouscambert-Duchamp M, Hites M, et al. Remdesivir plus standard of care versus standard of care alone for the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19 (DisCoVeRy): a phase 3, randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis*. 2022;22(2):209-221.
13. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med*. 2020;383(19):1813-1826.
14. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, et al. Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;324(11):1048-1057.
15. Historical working definitions and primary actions for SARS-CoV-2 variants. Geneva (CH): World Health Organization; 2023: <https://www.who.int/publications/m/item/historical-working-definitions-and-primary-actions-for-sars-cov-2-variants>. Accessed 2023 Jul 2.
16. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(19):1827-1837.
17. Wang Y, Zhou F, Zhang D, et al. Evaluation of the efficacy and safety of intravenous remdesivir in adult patients with severe COVID-19: study protocol for a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Trials*. 2020;21(1):422.

Auteurs

Examen clinique

George A. Wells a agi à titre de chercheur principal : il a élaboré l'approche utilisée, en a dirigé la mise en œuvre, a supervisé le projet de recherche et contribué à la validation et à l'interprétation des résultats obtenus ainsi qu'à la rédaction et la finalisation du rapport.

Xiaoqin Wang a contribué au repérage des études, à l'extraction de données, à l'analyse et l'interprétation des résultats, des figures et des tableaux ainsi qu'à la rédaction et la finalisation du rapport.

Joan Peterson a contribué au repérage des études, à l'extraction et à la vérification des données, à l'évaluation des risques de biais, à la création des tableaux ainsi qu'à la rédaction et la révision du rapport.

Zemin Bai a contribué au repérage des études, à l'extraction et à la vérification des données, à l'orientation des approches statistiques et à la révision du rapport.

Shannon Kelly a contribué à la conceptualisation et la conception de l'approche, a supervisé le projet de recherche, interprété les résultats obtenus et rédigé et finalisé le rapport.

Melissa Brouwers a contribué au choix du sujet, à la précision des questions, au protocole, à l'interprétation des données ainsi qu'à l'examen et à la finalisation du rapport.

Science de la recherche d'information

Hannah Loshak a conçu et mis en œuvre la stratégie de recherche documentaire, surveillé les alertes, préparé la section et l'annexe sur les méthodes de recherche, s'est occupée des références du rapport et a fourni l'approbation finale de la version du rapport soumise pour publication.

Collaborateurs

Experte en la matière

La personne suivante a aimablement fourni des commentaires sur le présent rapport :

Emily Reynen, B.Sc., B. Pharm., M.D., CM, Pharm.D.

Professeure adjointe auxiliaire
Université Queen's
Kingston (Ontario)

Remerciements

L'ACMTS tient à reconnaître le soutien des personnes suivantes :

Christine Perras et David Stock pour la relecture des versions préliminaires et finale du rapport. Emily Farrell pour son aide à la mobilisation des connaissances. Brandy Appleby pour son aide à la gestion de projet.

Conflits d'intérêts

George A. Wells fait les déclarations suivantes :

Rémunération pour des services-conseils

Thermedical : Appareil d'ablation et aiguille de cathéter, 2021

VBI Vaccines Inc. : Vaccin contre le coronavirus 2020. Conseils de conception et d'analyse en préparation de la demande à la FDA.

Autre

VBI Vaccines Inc. : Vaccin contre le coronavirus 2020. Comité de surveillance des données sur l'innocuité – membre.

Emily Reynen fait les déclarations suivantes :

Organismes caritatifs LifeArc, Royaume-Uni : cochercheuse (membre) dans le cadre d'un projet sur le furosémide nébulisé dans le traitement de l'inflammation pulmonaire chez les patients intubés sous ventilation atteints de la COVID-19 – étude de phase 2/3

TELUS Health Solutions Inc. : Élaboration d'un rapport complet d'évaluation des technologies de la santé (ÉTS) et de recommandations sur la liste des médicaments assurés pour TELUS Santé (membre).

Comité d'évaluation des médicaments de l'Ontario : membre du comité

Aucun autre conflit d'intérêts n'a été déclaré.

Pour en savoir plus sur CoLab et son travail, visitez colab.cadth.ca/fr/



L'Agence des médicaments et des technologies de la santé au Canada



Ce travail a reçu l'appui de l'ACMTS et de son Programme d'évaluation postcommercialisation des médicaments, grâce au financement de Santé Canada.

Mise en garde : L'information que renferme le document est rendue accessible à titre informatif et éducatif seulement et ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge du patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. Vous assumez l'entière responsabilité de l'utilisation des renseignements et vous vous y fiez à vos propres risques.

Bien que l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité du contenu au moment de sa publication, elle décline toute responsabilité à cet égard. L'utilisation de ces renseignements est soumise à la présente décharge et aux modalités d'utilisation accessibles au cadth.ca/fr. L'ACMTS n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, ni aucun médicament, traitement, produit, processus ou service. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS : L'ACMTS est un organisme sans but lucratif dont le mandat est de fournir aux décideurs du système de santé canadien des preuves objectives leur permettant de prendre des décisions éclairées concernant l'usage optimal des médicaments et des dispositifs médicaux au sein de notre système de santé.

CoLab : CoLab est un réseau pancanadien d'experts de la recherche appliquée, des méthodologies scientifiques et de l'analyse de données. Les membres travaillent avec le Programme d'évaluation postcommercialisation des médicaments de l'ACMTS afin de fournir en temps opportun des données probantes fiables sur l'innocuité et l'efficacité des médicaments après leur mise en marché.

Ce document est la propriété de PODET (la POst-Market Drug Evaluation Team). L'ACMTS est titulaire d'une licence non exclusive, limitée, exempte de redevances, mondiale, non transférable, entièrement payée et irrévocable pour utiliser le rapport en appui à ses objectifs, à sa mission et à ses exigences raisonnables d'exploitation.

Appendix 1: Literature Search Strategy

Note that this appendix has not been copy-edited.

Overview

Interface: Ovid

Databases

- MEDLINE All (1946 to present)
- Embase (1974 to present)

Note: Subject headings and search fields have been customized for each database. Duplicates between databases were removed in Ovid.

Date of search: May 1, 2023

Alerts: Monthly search update provided prior to project completion

Search filters applied: randomized controlled trials;
controlled clinical trials

Limits

- Language limit: English- and French-language
- Conference abstracts: excluded

Table 16

Syntax Guide

Syntax	Description
/	At the end of a phrase, searches the phrase as a subject heading
exp	Explode a subject heading
*	Before a word, indicates that the marked subject heading is a primary topic; or, after a word, a truncation symbol (wildcard) to retrieve plurals or varying endings
adj#	Requires terms to be adjacent to each other within # number of words (in any order)
.ti	Title
.ot	Original title
.ab	Abstract
.hw	Heading word; usually includes subject headings and controlled vocabulary
.kf	Keyword heading word
.dq	Candidate term word (Embase)
.pt	Publication type
.rn	Registry number
.nm	Name of substance word (MEDLINE)
medall	Ovid database code: MEDLINE All, 1946 to present, updated daily
oemezd	Ovid database code; Embase, 1974 to present, updated daily

Multidatabase Strategy

- 1 (remdesivir* or Veklury* or Redyx* or gs-5734 or gs5734 or gs-465124 or gs465124 or gs-829143 or gs829143 or 3QKI37EEHE).ti,ab,kf,ot,hw,nm,rn.
- 2 exp Covid-19/ or SARS-CoV-2/
- 3 (coronavirus/ or betacoronavirus/ or coronavirus infections/) and (disease outbreaks/ or epidemics/ or pandemics/)
- 4 (nCoV* or 2019nCoV or 19nCoV or COVID19* or COVID or SARS-COV-2 or SARS-COV2 or SARSCOV-2 or SARSCOV2 or Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 or Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus 2).ti,ab,kf,nm,ox,rx,px.
- 5 ((new or novel or "19" or "2019" or Wuhan or Hubei or China or Chinese) adj3 (coronavirus* or corona virus* or betacoronavirus* or CoV or HCoV)).ti,ab,kf,ot.
- 6 ((coronavirus* or corona virus* or betacoronavirus*) adj3 (pandemic* or epidemic* or outbreak* or crisis)).ti,ab,kf,ot.
- 7 ((Wuhan or Hubei) adj5 pneumonia).ti,ab,kf,ot.
- 8 or/2-7
- 9 1 and 8
- 10 9 use medall
- 11 *remdesivir/ or (remdesivir* or Veklury* or Redyx* or gs-5734 or gs5734 or gs-465124 or gs465124 or gs-829143 or gs829143).ti,ab,kf,dq.
- 12 exp Coronavirus disease 2019/
- 13 sars-related coronavirus/ or SARS coronavirus/
- 14 (coronavirinae/ or betacoronavirus/ or coronavirus infection/) and (epidemic/ or pandemic/)
- 15 (nCoV* or 2019nCoV or 19nCoV or COVID19* or COVID or SARS-COV-2 or SARSCOV-2 or SARS-COV2 or SARSCOV2 or Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 or Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus 2).ti,ab,kf,hw,ot.
- 16 ((new or novel or "19" or "2019" or Wuhan or Hubei or China or Chinese) adj3 (coronavirus* or corona virus* or betacoronavirus* or CoV or HCoV)).ti,ab,kf,hw,ot.
- 17 ((coronavirus* or corona virus* or betacoronavirus*) adj3 (pandemic* or epidemic* or outbreak* or crisis)).ti,ab,kf,ot.
- 18 ((Wuhan or Hubei) adj5 pneumonia).ti,ab,kf,ot.
- 19 or/12-18
- 20 11 and 19
- 21 20 use oemez
- 22 (conference abstract or conference review).pt.

- 23 21 not 22
- 24 10 or 23
- 25 (Randomized Controlled Trial or Controlled Clinical Trial or Pragmatic Clinical Trial or Equivalence Trial or Clinical Trial, Phase III).pt.
- 26 Randomized Controlled Trial/
- 27 exp Randomized Controlled Trials as Topic/
- 28 "Randomized Controlled Trial (topic)"/
- 29 Controlled Clinical Trial/
- 30 exp Controlled Clinical Trials as Topic/
- 31 "Controlled Clinical Trial (topic)"/
- 32 Randomization/
- 33 Random Allocation/
- 34 Double-Blind Method/
- 35 Double Blind Procedure/
- 36 Double-Blind Studies/
- 37 Single-Blind Method/
- 38 Single Blind Procedure/
- 39 Single-Blind Studies/
- 40 Placebos/
- 41 Placebo/
- 42 Control Groups/
- 43 Control Group/
- 44 (random* or sham or placebo*).ti,ab,hw,kf.
- 45 ((singl* or doubl*) adj (blind* or dumm* or mask*)).ti,ab,hw,kf.
- 46 ((tripl* or trebl*) adj (blind* or dumm* or mask*)).ti,ab,hw,kf.
- 47 (control* adj3 (study or studies or trial* or group*)).ti,ab,kf.
- 48 (Nonrandom* or non random* or non-random* or quasi-random* or quasirandom*).ti,ab,hw,kf.
- 49 allocated.ti,ab,hw.
- 50 ((open label or open-label) adj5 (study or studies or trial*)).ti,ab,hw,kf.
- 51 ((equivalence or superiority or non-inferiority or noninferiority) adj3 (study or studies or trial*)).ti,ab,hw,kf.
- 52 (pragmatic study or pragmatic studies).ti,ab,hw,kf.
- 53 ((pragmatic or practical) adj3 trial*).ti,ab,hw,kf.
- 54 ((quasiexperimental or quasi-experimental) adj3 (study or studies or trial*)).ti,ab,hw,kf.

- 55 (phase adj3 (III or "3") adj3 (study or studies or trial*)).ti,hw,kf.
- 56 or/25-55
- 57 24 and 56
- 58 remove duplicates from 57
- 59 limit 58 to (english or french)

Clinical Trials Registries

ClinicalTrials.gov

Produced by the US National Library of Medicine. Targeted search used to capture registered clinical trials.

Search results: 17 studies found for: remdesivir | "COVID-19" | Completed Studies

Appendix 2: List of Included Studies

Note that this appendix has not been copy-edited.

Table 17

Included Studies

Study	Citation
ACTT-1	Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. <i>N Engl J Med</i> . 2020;383(19):1813-1826. [Main report]
	Jen HH, Chang WJ, Lin TY, et al. Evaluating Clinical Efficacy of Antiviral Therapy for COVID-19: A Surrogate Endpoint Approach. <i>Infect Dis Ther</i> . 2021;10(2):815-825.
	Colombo CJ, Colombo RE, Maves RC, et al. Performance Analysis of the National Early Warning Score and Modified Early Warning Score in the Adaptive COVID-19 Treatment Trial Cohort. <i>Crit Care Explor</i> . 2021;3(7):e0474.
	Thiede JM, Gress AR, Libby SD, et al. Immune Profiling to Determine Early Disease Trajectories Associated With Coronavirus Disease 2019 Mortality Rate: A Substudy from the ACTT-1 Trial. <i>J Infect Dis</i> . 2021;223(8):1339-1344.
	Fintzi J, Bonnett T, Sweeney DA, et al. Deconstructing the Treatment Effect of Remdesivir in the Adaptive Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Trial-1: Implications for Critical Care Resource Utilization. <i>Clin Infect Dis</i> . 2022;74:2209-2217.
Paules CI, Gallagher SK, Rapaka RR, et al. Remdesivir for the Prevention of Invasive Mechanical Ventilation or Death in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Post Hoc Analysis of the Adaptive COVID-19 Treatment Trial-1 Cohort Data. <i>Clin Infect Dis</i> . 2022;74(7):1260-1264.	
GS-US-540-5774	Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, et al. Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. <i>JAMA</i> . 2020;324(11):1048-1057.
WHO Solidarity	WHO Solidarity Trial Consortium. Remdesivir and three other drugs for hospitalised patients with COVID-19: final results of the WHO Solidarity randomised trial and updated meta-analyses. <i>Lancet</i> . 2022;399(1033):1941-1953. [Main report]
	Pan H, Peto R, Heno-Restrepo AM, et al. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. <i>N Engl J Med</i> . 2021;384(6):497-511.
CATCO	Ali K, Azher T, Baqi M, et al. Remdesivir for the treatment of patients in hospital with COVID-19 in Canada: a randomized controlled trial. <i>CMAJ</i> . 2022;194(7):E242-E251. [Main report]
	Ali K, Azher T, Baqi M, et al. Remdesivir for the treatment of patients in hospital with COVID-19 in Canada: A randomized controlled trial. [French]. <i>CMAJ</i> . 2022;194(20):E713-E723.
	Lau VI, Fowler R, Pinto R, et al. Cost-effectiveness of remdesivir plus usual care versus usual care alone for hospitalized patients with COVID-19: an economic evaluation as part of the Canadian Treatments for COVID-19 (CATCO) randomized clinical trial. <i>CMAJ Open</i> . 2022;10(3):E807-E817.

Study	Citation
DisCoVeRy	<p data-bbox="324 396 1466 485">Ader F, Bouscambert-Duchamp M, Hites M, et al. Remdesivir plus standard of care versus standard of care alone for the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19 (DisCoVeRy): a phase 3, randomised, controlled, open-label trial. <i>Lancet Infect Dis</i>. 2022;22(2):209-221. [Main report]</p> <p data-bbox="324 512 1466 600">Lingas G, Neant N, Gaymard A, et al Effect of remdesivir on viral dynamics in COVID-19 hospitalized patients: a modelling analysis of the randomized, controlled, open-label DisCoVeRy trial. <i>J Antimicrob Chemother</i>. 2022;77(5):1404-1412.</p> <p data-bbox="324 627 1466 716">Ader F, Bouscambert-Duchamp M, Hites M, Peiffer-Smadja N, Mentre F, Burdet C. Final results of the DisCoVeRy trial of remdesivir for patients admitted to hospital with COVID-19. <i>Lancet Infec Dis</i>. 2022;22(6):764-765.</p>
NOR-Solidarity	<p data-bbox="324 737 1466 825">Barratt-Due A, Olsen IC, Nezvalova-Henriksen K, et al. Evaluation of the Effects of Remdesivir and Hydroxychloroquine on Viral Clearance in COVID-19 : A Randomized Trial. <i>Ann Intern Med</i>. 2021;174(9):1261-1269. [Main report]</p> <p data-bbox="324 852 1466 940">Lerum TV, Maltzahn NN, Aukrust P, et al. Persistent pulmonary pathology after COVID-19 is associated with high viral load, weak antibody response, and high levels of matrix metalloproteinase-9. <i>Sci Rep</i>. 2021;11(1):23205.</p>
SOLIDARITY Finland	<p data-bbox="324 963 1466 1024">Nevalainen OPO, Horstia S, Laakkonen S, et al. Effect of remdesivir post hospitalization for COVID-19 infection from the randomized SOLIDARITY Finland trial. <i>Nat Commun</i>. 2022;13(1):6152.</p>

Appendix 3: List of Excluded Studies

Note that this appendix has not been copy-edited.

Table 18

Excluded Studies

Reason for exclusion	Citation
Wrong population	Brown SM, Katz MJ, Ginde AA, et al. Consistent Effects of Early Remdesivir on Symptoms and Disease Progression Across At-Risk Outpatient Subgroups: Treatment Effect Heterogeneity in PINETREE Study. <i>Infect Dis Ther.</i> 2023;12(4):1189-1203.
	Pan DZ, Odorizzi PM, Schoenichen A, et al. Remdesivir improves biomarkers associated with disease severity in COVID-19 patients treated in an outpatient setting. <i>Commun Med (London).</i> 2023;3(1):2.
	Mazzitelli M, Trunfio M, Sasset L, et al. Risk of hospitalization and sequelae in patients with COVID-19 treated with 3-day early remdesivir vs. controls in the vaccine and Omicron era: A real-life cohort study. <i>J Med Virol.</i> 2023;95(3):e28660.
	Piccicacco N, Zeitler K, Ing A, et al. Real-world effectiveness of early remdesivir and sotrovimab in the highest-risk COVID-19 outpatients during the Omicron surge. <i>J Antimicrob Chemother.</i> 2022;77(10):2693-2700.
	Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, et al. Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. <i>N Engl J Med.</i> 2022;386(4):305-315.
	Del Borgo C, Garattini S, Bortignon C, et al. Effectiveness, Tolerability and Prescribing Choice of Antiviral Molecules Molnupiravir, Remdesivir and Nirmatrelvir/r: A Real-World Comparison in the First Ten Months of Use. <i>Viruses.</i> 2023;15(4):21.
	Pinargote-Celorio H, Otero-Rodriguez S, Gonzalez-de-la-Aleja P, et al. Mild SARS-CoV-2 infection in vulnerable patients: implementation of a clinical pathway for early treatment. <i>Enferm Infecc Microbiol Clin.</i> 2023;30:S2529-993X(23)00090-4.
	Mikulska M, Testi D, Russo C, et al. Outcome of early treatment of SARS-CoV-2 infection in patients with haematological disorders. <i>Br J Haematol.</i> 2023;201(4):628-639.
	Tiseo G, Barbieri C, Galfo V, et al. Efficacy and Safety of Nirmatrelvir/Ritonavir, Molnupiravir, and Remdesivir in a Real-World Cohort of Outpatients with COVID-19 at High Risk of Progression: The PISA Outpatient Clinic Experience. <i>Infect Dis Ther.</i> 2023;12(1):257-271.
	Colaneri M, Pieri TC, Roda S, et al. Assessing the Efficacy of Early Therapies against SARS-CoV-2 in Hematological Patients: A Real-Life Study from a COVID-19 Referral Centre in Northern Italy. <i>J Clin Med.</i> 2022;11(24):7452.
	Solera JT, Arbol BG, Bahinskaya I, Marks N, Humar A, Kumar D. Short-course early outpatient remdesivir prevents severe disease due to COVID-19 in organ transplant recipients during the omicron BA.2 wave. <i>Am J Transplant.</i> 2023;23(1):78-83.
	Manciulli T, Spinicci M, Rossetti B, et al. Safety and Efficacy of Outpatient Treatments for COVID-19: Real-Life Data from a Regionwide Cohort of High-Risk Patients in Tuscany, Italy (the FEDERATE Cohort). <i>Viruses.</i> 2023;15(2):438.

Reason for exclusion	Citation
Wrong intervention	<p>Brown SM, Peltan I, Kumar N, et al. Hydroxychloroquine versus azithromycin for hospitalized patients with COVID-19: Results of a randomized, active comparator trial. <i>Ann Am Thorac Soc</i>. 2021;18(4):590-597.</p> <p>Temesgen Z, Kelley CF, Cerasoli F, et al. C reactive protein utilisation, a biomarker for early COVID-19 treatment, improves lenzilumab efficacy: results from the randomised phase 3 'LIVE-AIR' trial. <i>Thorax</i>. 2022;06:06.</p> <p>I-SPY COVID Consortium. Report of the first 7 agents in the I-SPY COVID trial: a phase 2, open label, adaptive platform randomised controlled trial. <i>EClinicalMedicine</i>. 2023;58:101889.</p> <p>Shah T, McCarthy M, Nasir I, et al. Colchicine and high-intensity rosuvastatin in the treatment of non-critically ill patients hospitalised with COVID-19: a randomised clinical trial. <i>BMJ Open</i>. 2023;13(2):e067910.</p> <p>Jain MK, De Lemos JA, McGuire DK, et al. Atovaquone for treatment of COVID-19: A prospective randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. <i>Front Pharmacol</i>. 2022;13:1020123.</p> <p>DiNubile MJ, Parra S, Salomo AC, Levinson SL. Adjunctive Recombinant Human Plasma Gelsolin for Severe Coronavirus Disease 2019 Pneumonia. <i>Open Forum Infect Dis</i>. 2022;9(8):ofac357.</p> <p>Fintzi J, Bonnett T, Tebas P, et al. Unraveling the Treatment Effect of Baricitinib on Clinical Progression and Resource Utilization in Hospitalized COVID-19 Patients: Secondary Analysis of the Adaptive COVID-19 Treatment Randomized Trial-2. <i>Open Forum Infect Dis</i>. 2022;9(7):ofac219.</p> <p>Coutre SE, Barnett C, Osiyemi O, et al. Ibrutinib for Hospitalized Adults With Severe Coronavirus Disease 2019 Infection: Results of the Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled iNSPIRE Study. <i>Open Forum Infect Dis</i>. 2022;9(5):ofac104.</p> <p>Roshon M, Lemos-Filho L, Cherevka H, Goldberg L, Salottolo K, Bar-Or D. A Randomized Controlled Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of a Novel Inhaled Biologic Therapeutic in Adults with Respiratory Distress Secondary to COVID-19 Infection. <i>Infect Dis Ther</i>. 2022;11(1):595-605.</p> <p>Temesgen Z, Burger CD, Baker J, et al. Lenzilumab Efficacy and Safety in Newly Hospitalized Covid-19 Subjects: Results from the Live-Air Phase 3 Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial. <i>medRxiv</i>. 2021; 2021.05.01.21256470. [non-peer-reviewed preprint]</p> <p>Wolfe CR, Tomashek KM, Patterson TF, et al. Baricitinib versus dexamethasone for adults hospitalised with COVID-19 (ACTT-4): a randomised, double-blind, double placebo-controlled trial. <i>Lancet Respir Med</i>. 2022;10(9):888-899.</p> <p>Barkauskas C, Mylonakis E, Poulakou G, et al. Efficacy and Safety of Ensovibep for Adults Hospitalized With COVID-19 : A Randomized Controlled Trial. <i>Ann Intern Med</i>. 2022;175(9):1266-1274.</p> <p>ACTIV-3–Therapeutics for Inpatients with COVID-19 (TICO) Study Group. Tixagevimab-cilgavimab for treatment of patients hospitalised with COVID-19: a randomised, double-blind, phase 3 trial. <i>Lancet Respir Med</i>. 2022;10(10):972-984.</p> <p>Nickols NG, Mi Z, DeMatt E, et al. Effect of Androgen Suppression on Clinical Outcomes in Hospitalized Men With COVID-19: The HITCH Randomized Clinical Trial. <i>JAMA Netw Open</i>. 2022;5(4):e227852.</p> <p>ITAC (INSIGHT 013) Study Group. Hyperimmune immunoglobulin for hospitalised patients with COVID-19 (ITAC): a double-blind, placebo-controlled, phase 3, randomised trial. <i>Lancet</i>. 2022;399(10324):530-540.</p> <p>Ortigoza MB, Yoon H, Goldfeld KS, et al. Efficacy and Safety of COVID-19 Convalescent Plasma in Hospitalized Patients: A Randomized Clinical Trial. <i>JAMA Intern Med</i>. 2022;182(2):115-126.</p> <p>Lundgren JD, Grund B, Barkauskas CE, et al. Responses to a Neutralizing Monoclonal Antibody for Hospitalized Patients With COVID-19 According to Baseline Antibody and Antigen Levels : A Randomized Controlled Trial. <i>Ann Intern Med</i>. 2022;175(2):234-243.</p>

Reason for exclusion	Citation
Wrong intervention	<p>Temesgen Z, Burger CD, Baker J, et al. Lenzilumab in hospitalised patients with COVID-19 pneumonia (LIVE-AIR): a phase 3, randomised, placebo-controlled trial. <i>Lancet Respir Med</i>. 2022;10(3):237-246.</p> <p>Branch-Elliman W, Ferguson R, Doros G, et al. Subcutaneous sarilumab for the treatment of hospitalized patients with moderate to severe COVID19 disease: A pragmatic, embedded randomized clinical trial. <i>PLoS One</i>. 2022;17(2):e0263591.</p> <p>Perlin DS, Neil GA, Anderson C, et al. Randomized, double-blind, controlled trial of human anti-LIGHT monoclonal antibody in COVID-19 acute respiratory distress syndrome. <i>J Clin Invest</i>. 2022;132(3):e153173.</p> <p>Kalil AC, Mehta AK, Patterson TF, et al. Efficacy of interferon beta-1a plus remdesivir compared with remdesivir alone in hospitalised adults with COVID-19: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. <i>Lancet Respir Med</i>. 2021;9(12):1365-1376.</p> <p>Menichetti F, Popoli P, Puopolo M, et al. Effect of High-Titer Convalescent Plasma on Progression to Severe Respiratory Failure or Death in Hospitalized Patients With COVID-19 Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. <i>JAMA Netw Open</i>. 2021;4(11):e2136246.</p> <p>Rosas IO, Diaz G, Gottlieb RL, et al. Tocilizumab and remdesivir in hospitalized patients with severe COVID-19 pneumonia: a randomized clinical trial. <i>Intensive Care Med</i>. 2021;47(11):1258-1270.</p> <p>Marconi VC, Ramanan AV, de Bono S, et al. Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial. <i>Lancet Respir Med</i>. 2021;9(12):1407-1418.</p> <p>Ader F, Peiffer-Smadja N, Poissy J, et al. An open-label randomized controlled trial of the effect of lopinavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir plus IFN-beta-1a and hydroxychloroquine in hospitalized patients with COVID-19. <i>Clin Microbiol Infect</i>. 2021;27(12):1826-1837.</p> <p>Lundgren JD, Grund B, Barkauskas CE, et al. A Neutralizing Monoclonal Antibody for Hospitalized Patients with Covid-19. <i>N Engl J Med</i>. 2021;384(10):905-914.</p> <p>Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, et al. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. <i>N Engl J Med</i>. 2021;384(9):795-807.</p> <p>Mazzotta V, Cozzi Lepri A, Colavita F, et al. Viral load decrease in SARS-CoV-2 BA.1 and BA.2 Omicron sublineages infection after treatment with monoclonal antibodies and direct antiviral agents. <i>J Med Virol</i>. 2023;95(1):e28186.</p> <p>Cacho J, Nicolas D, Bodro M, et al. Use of remdesivir in kidney transplant recipients with SARS-CoV-2 Omicron infection. <i>Kidney Int</i>. 2022;102(4):917-921.</p> <p>Kilcoyne A, Jordan E, Zhou A, et al. Clinical and economic benefits of lenzilumab plus standard of care compared with standard of care alone for the treatment of hospitalized patients with COVID-19 in the United States from the hospital perspective. <i>J Med Econ</i>. 2022;25(1):160-171.</p> <p>Bertuccio P, Degli Antoni M, Minisci D, et al. The impact of early therapies for COVID-19 on death, hospitalization and persisting symptoms: a retrospective study. <i>Infection</i>. 2023;6:1-12</p> <p>Green ACA, Curtis HJ, Higgins R, et al. Trends, variation, and clinical characteristics of recipients of antiviral drugs and neutralising monoclonal antibodies for covid-19 in community settings: retrospective, descriptive cohort study of 23.4 million people in OpenSAFELY. <i>BMJ Med</i>. 2023;2(1):e000276.</p> <p>Scotto R, Buonomo AR, Iuliano A, et al. Remdesivir Alone or in Combination with Monoclonal Antibodies as an Early Treatment to Prevent Severe COVID-19 in Patients with Mild/Moderate Disease at High Risk of Progression: A Single Centre, Real-Life Study. <i>Vaccines (Basel)</i>. 2023;11(2):200.</p> <p>Lasagna A, Albi G, Figini S, et al. Long-COVID in Patients with Cancer Previously Treated with Early Anti-SARS-CoV-2 Therapies in an Out-of-Hospital Setting: A Single-Center Experience. <i>Cancers (Basel)</i>. 2023;15(4):1269.</p>

Reason for exclusion	Citation
Wrong intervention	<p>Raad II, Hachem R, Masayuki N, et al. International multicenter study comparing COVID-19 in patients with cancer to patients without cancer: Impact of risk factors and treatment modalities on survivorship. <i>eLife</i>. 2023;12:e81127.</p> <p>Biscarini S, Villa S, Genovese C, et al. Safety Profile and Outcomes of Early COVID-19 Treatments in Immunocompromised Patients: A Single-Centre Cohort Study. <i>Biomedicines</i>. 2022;10(8):2002.</p> <p>Jia X, Cao S, Lee AS, et al. Anti-nucleocapsid antibody levels and pulmonary comorbid conditions are linked to post-COVID-19 syndrome. <i>JCI Insight</i>. 2022;7(13):e156713.</p> <p>Hall VG, Al-Alahmadi G, Solera JT, et al. Outcomes of SARS-CoV-2 Infection in Unvaccinated Compared With Vaccinated Solid Organ Transplant Recipients: A Propensity Matched Cohort Study. <i>Transplantation</i>. 2022;106(8):1622-1628.</p>
Wrong setting	<p>Hadadi A, Ajam A, Montazeri M, et al. Effects of Remdesivir on in-Hospital and Late Outcomes of Patients With Confirmed or Clinically Suspected COVID-19: A Propensity Score-Matched Study. <i>Acta Medica Iranica</i>. 2022;60(7):407-412.</p> <p>Popescu C, Andrei AI, Ciresa A, Sturza F, Duna F, Popescu GA. Early Use of Remdesivir in Obese Male Patients with Covid-19 Can Improve the Prognosis. <i>Farmacia</i>. 2022;70(1):76-80.</p> <p>Taghavi, M. R., Tavanaei Tamanaei, T., Oghazian, M. B., Tavana, E., Mollazadeh, S., Niloofer, P., Oghazian, S., Hoseinzadeh, A., Hesari, A., Ansari Mohseni, M., Rezaei, S., Haresabadi, M. Effectiveness of Fortified Garlic Extract Oral Capsules as Adjuvant Therapy in Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019: A Triple-Blind Randomized Controlled Clinical Trial. <i>Curr Ther Res Clin Exp</i>. 2023;98:100699.</p> <p>Bansode S, Singh PK, Tellis M, et al. A Comprehensive Molecular and Clinical Investigation of Approved Anti-HCV Drugs Repurposing against SARS-CoV-2 Infection: A Glaring Gap between Benchside and Bedside Medicine. <i>Vaccines (Basel)</i>. 2023;11(3):515.</p> <p>Galal MW, Ahmed M, Shao Y, et al. The Use of Mebendazole in COVID-19 Patients: An Observational Retrospective Single Center Study. <i>Adv Virol</i>. 2022;2022:3014686.</p> <p>Amoushahi A, Moazam E, Tabatabaei AR, et al. Efficacy and Safety of Inhalation of Nebulized Ethanol in COVID-19 Treatment: A Randomized Clinical Trial. <i>Cureus</i>. 2022;14(12):e32218.</p> <p>Mortaz E, Jamaati H, Dezfuli NK, et al. Changes in PD-1- and CTLA-4-bearing blood lymphocytes in ICU COVID-19 patients treated with Favipiravir/Kaletra or Dexamethasone/Remdesivir: a pilot study. <i>Iran J Allergy Asthma Immunol</i>. 2023;22(1):99-109.</p> <p>Kasiri H, Ghazaiean M, Rouhani N, Naderi-Behdani F, Ghazaiean M, Ghodssi-Ghassemabadi R. The effects of colchicine on hospitalized COVID-19 patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. <i>J Investig Med</i>. 2023;71(2):124-131.</p> <p>Tam AR, Zhang RR, Lung KC, et al. Early Treatment of High-Risk Hospitalized Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Patients With a Combination of Interferon Beta-1b and Remdesivir: A Phase 2 Open-label Randomized Controlled Trial. <i>Clin Infect Dis</i>. 2023;76(3):e216-e226.</p> <p>Mousapour P, Hamidi Farahani R, Mosaed R, Asgari A, Hazrati E. Efficacy and safety of acetylcysteine for the prevention of liver injury in COVID-19 intensive care unit patients under treatment with remdesivir. <i>Gastroenterol Hepatol Bed Bench</i>. 2022;15(3):241-248.</p> <p>Mohiuddin Chowdhury ATM, Kamal A, Abbas KU, et al. Efficacy and Outcome of Remdesivir and Tocilizumab Combination Against Dexamethasone for the Treatment of Severe COVID-19: A Randomized Controlled Trial. <i>Front Pharmacol</i>. 2022;13:690726.</p> <p>Panda PK, Singh BO, Moirangthem B, et al. Antiviral Combination Clinically Better Than Standard Therapy in Severe but Not in Non-Severe COVID-19. <i>Clin Pharmacol</i>. 2021;13:185-195.</p>

Reason for exclusion	Citation
Wrong setting	<p>Gupta S, Dixit PK, Ghana P, et al. Open-label randomized control trial of hydroxychloroquine in patients with moderate to severe coronavirus disease 2019 infection. <i>Med J Armed Forces India</i>. 2021;77(Suppl 2):S305-S311.</p> <p>Mahajan L, Singh AP, Gifty. Clinical outcomes of using remdesivir in patients with moderate to severe COVID-19: A prospective randomised study. <i>Indian J Anaesth</i>. 2021;65(Suppl 1):S41-S46.</p> <p>Aryan H, Farahani RH, Chamanara M, et al. Evaluation of the efficacy of oral nano-silymarin formulation in hospitalized patients with COVID-19: A double-blind placebo-controlled clinical trial. <i>Phytother Res</i>. 2022;36(10):3924-3931.</p> <p>Essai CATCO (Canadian Treatments for COVID-19); pour le Réseau de recherche clinique de l'Association pour la microbiologie médicale et l'infectiologie Canada (AMMI Canada) le Groupe canadien de recherche en soins intensifs (CCCTG). Remdésivir chez les patients hospitalisés pour la COVID-19 au Canada: essai clinique randomisé et contrôlé. <i>CMAJ</i>. 2022;194(20):E713-E723.</p> <p>Guzman-Esquivel J, Galvan-Salazar HR, Guzman-Solorzano HP, et al. Efficacy of the use of mefenamic acid combined with standard medical care vs. standard medical care alone for the treatment of COVID-19: A randomized double-blind placebo-controlled trial. <i>Int J Mol Med</i>. 2022;49(3):29.</p> <p>Shohan M, Nashibi R, Mahmoudian-Sani MR, et al. The therapeutic efficacy of quercetin in combination with antiviral drugs in hospitalized COVID-19 patients: A randomized controlled trial. <i>Eur J Pharmacol</i>. 2022;914:174615.</p> <p>Fakharian A, Barati S, Mirenayat M, et al. Evaluation of adalimumab effects in managing severe cases of COVID-19: A randomized controlled trial. <i>Int Immunopharmacol</i>. 2021;99:107961.</p> <p>Martin-Onraet A, Barrientos-Flores C, Vilar-Compte D, Perez-Jimenez C, Alatorre-Fernandez P. Use of remdesivir for COVID-19 in patients with hematologic cancer. <i>Clin Exp Med</i>. 2022;12:1-8.</p> <p>Hajimoradi M, Sharif Kashani B, Dastan F, et al. Remdesivir associated sinus bradycardia in patients with COVID-19: A prospective longitudinal study. <i>Front Pharmacol</i>. 2022;13:1107198.</p> <p>Rajme-Lopez S, Martinez-Guerra BA, Zalapa-Soto J, et al. Early Outpatient Treatment With Remdesivir in Patients at High Risk for Severe COVID-19: A Prospective Cohort Study. <i>Open Forum Infect Dis</i>. 2022;9(10):ofac502.</p> <p>Aksak-Was BJ, Chober D, Serwin K, et al. Remdesivir Reduces Mortality in Hemato-Oncology Patients with COVID-19. <i>J Inflamm Res</i>. 2022;15:4907-4920.</p> <p>Kim T, Joo DH, Lee SW, Lee J, Lee SJ, Kang J. Real-World Efficacy of Regdanvimab on Clinical Outcomes in Patients with Mild to Moderate COVID-19. <i>J Clin Med</i>. 2022;11(5):1412.</p> <p>Gupta V, Ingawale S, Bhondve A, et al. Clinical Study of Use of Remdesivir and Tocilizumab in Severely Ill COVID-19 Patients. <i>J Assoc Physicians India</i>. 2021;69(7):14-19.</p> <p>Elec AD, Oltean M, Goldis P, et al. COVID-19 after kidney transplantation: Early outcomes and renal function following antiviral treatment. <i>Int J Infect Dis</i>. 2021;104:426-432.</p>
Wrong study design	<p>Fintzi J, Bonnett T, Sweeney DA, et al. Deconstructing the Treatment Effect of Remdesivir in the Adaptive Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Trial-1: Implications for Critical Care Resource Utilization. <i>Clin Infect Dis</i>. 2022;74(12):2209-2217.</p> <p>Department of Error: Remdesivir and 3 other drugs for hospitalised patients with COVID-19: final results of the WHO Solidarity randomised trial and updated meta-analyses. <i>Lancet</i>. 2022;400(10362).</p>

Reason for exclusion	Citation
Wrong study design	<p>Ohsfeldt R, Kelton K, Klein T, et al. Cost-Effectiveness of Baricitinib Compared With Standard of Care: A Modeling Study in Hospitalized Patients With COVID-19 in the United States. <i>Clin Ther.</i> 2021;43(11):1877-1893.e4.</p> <p>Bauer RN, Teterina A, Shivram H, et al. Prognostic value of severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 viral load and antibodies in patients hospitalized with COVID-19. <i>Clin Transl Sci.</i> 2023;16(6):1049-1062.</p> <p>Pilgram L, Appel KS, Ruethrich MM, et al. Use and effectiveness of remdesivir for the treatment of patients with covid-19 using data from the Lean European Open Survey on SARS-CoV-2 infected patients (LEOSS): a multicentre cohort study. <i>Infection.</i> 2023;51(4):1033-1049.</p> <p>Potter GE, Bonnett T, Rubenstein K, et al. Temporal Improvements in COVID-19 Outcomes for Hospitalized Adults: A Post Hoc Observational Study of Remdesivir Group Participants in the Adaptive COVID-19 Treatment Trial. <i>Ann Intern Med.</i> 2022;175(12):1716-1727.</p> <p>Olender SA, Walunas TL, Martinez E, et al. Remdesivir Versus Standard-of-Care for Severe Coronavirus Disease 2019 Infection: An Analysis of 28-Day Mortality. <i>Open Forum Infect Dis.</i> 2021;8(7):ofab278.</p> <p>Bajema KL, Wang XQ, Hynes DM, et al. Early Adoption of Anti-SARS-CoV-2 Pharmacotherapies Among US Veterans With Mild to Moderate COVID-19, January and February 2022. <i>JAMA Netw Open.</i> 2022;5(11):e2241434.</p> <p>Tran A, Rochweg B. In adults hospitalized with COVID-19, adding baricitinib vs. dexamethasone to remdesivir did not differ for MV-free survival. <i>Ann Intern Med.</i> 2022;175(10):JC115</p> <p>Marrone A, Nevola R, Sellitto A, et al. Remdesivir Plus Dexamethasone Versus Dexamethasone Alone for the Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Patients Requiring Supplemental O2 Therapy: A Prospective Controlled Nonrandomized Study. <i>Clin Infect Dis.</i> 2022;75(1):e403-e409.</p> <p>Rosenberg K. Remdesivir in The Treatment of COVID-19. <i>Am J Nurs.</i> 2021;121(1):55.</p> <p>Olender SA, Perez KK, Go AS, et al. Remdesivir for Severe Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Versus a Cohort Receiving Standard of Care. <i>Clin Infect Dis.</i> 2021;73(11):e4166-e4174.</p> <p>Mikulska M, Sepulcri C, Dentone C, et al. Triple combination therapy with 2 antivirals and monoclonal antibodies for persistent or relapsed SARS-CoV-2 infection in immunocompromised patients. <i>Clin Infect Dis.</i> 2023;77(2):28-286.</p> <p>Li X, Zhou L, Gaggl M, et al. Remdesivir for COVID-19 and acute kidney injury: disproportionality analysis of data from the U.S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System. <i>Int J Clin Pharm.</i> 2023;45(2):509-514.</p> <p>Shimizu H, Kawase J, Hayashi M, Imaizumi K, Ito Y, Okazawa M. COVID-19 symptom-onset to diagnosis and diagnosis to treatment intervals are significant predictors of disease progression and hospitalization in high-risk patients: A real world analysis. <i>Respir Investig.</i> 2023;61(2):220-229.</p> <p>Wu B, Luo M, Wu F, He Z, Li Y, Xu T. Acute Kidney Injury Associated With Remdesivir: A Comprehensive Pharmacovigilance Analysis of COVID-19 Reports in FAERS. <i>Front Pharmacol.</i> 2022;13:692828.</p> <p>Zhou Y, Li J, Wang L, Zhu X, Zhang M, Zheng J. Acute Kidney Injury and Drugs Prescribed for COVID-19 in Diabetes Patients: A Real-World Disproportionality Analysis. <i>Front Pharmacol.</i> 2022;13:833679.</p> <p>Rafaniello C, Ferrajolo C, Sullo MG, et al. Cardiac events potentially associated to remdesivir: An analysis from the european spontaneous adverse event reporting system. <i>Pharmaceuticals.</i> 2021;14(7):611.</p>

Reason for exclusion	Citation
Wrong study design	<p>Liao SH, Hung CC, Chen CN, et al. Assessing efficacy of antiviral therapy for COVID-19 patients: A case study on remdesivir with bayesian synthesis design and multistate analysis. <i>J Formos Med Assoc.</i> 2021;120(Suppl 1):S77-S85.</p> <p>Tang H, Zhou L, Li X, et al. Drug-induced liver injury associated with lopinavir-ritonavir in patients with COVID-19: a disproportionality analysis of U.S. food and drug administration adverse event reporting system (FAERS) data. <i>Int J Clin Pharm.</i> 2021;43(4):1116-1122.</p> <p>Touafchia A, Bagheri H, Carrie D, et al. Serious bradycardia and remdesivir for coronavirus 2019 (COVID-19): a new safety concerns. <i>Clin Microbiol Infect.</i> 2021;27(5):791.e5-791.e8.</p> <p>Watanabe JH, Kwon J, Nan B, Abeles SR, Mehta SR. Examination of Medication Use Patterns by Age Group, Comorbidity, and Month in COVID-19 Positive Patients in a Large Statewide Health System During the Pandemic in 2020. <i>J Pharm Technol.</i> 2022;38(2):75-87.</p> <p>Mastruzzo C, Commodari E, Grasso U, et al. Early Stage Combination Treatment with Methylprednisolone Pulse and Remdesivir for Severe COVID-19 Pneumonia. <i>Int J Environ Res Public Health.</i> 2023;20(2):1081.</p> <p>Gliga S, Lubke N, Killer A, et al. Rapid Selection of Sotrovimab Escape Variants in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Omicron-Infected Immunocompromised Patients. <i>Clin Infect Dis.</i> 2023;76(3):408-415.</p> <p>De Vito A, Colpani A, Saderi L, et al. Impact of Early SARS-CoV-2 Antiviral Therapy on Disease Progression. <i>Viruses.</i> 2022;15(1):71.</p> <p>Kilcoyne A, Jordan E, Thomas K, et al. Clinical and Economic Benefits of Lenzilumab Plus Standard of Care Compared with Standard of Care Alone for the Treatment of Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 19 (COVID-19) from the Perspective of National Health Service England. <i>ClinicoeconOutcomes Res.</i> 2022;14:231-247.</p> <p>Zhao Y, Zhang J, Zheng K, et al. Serious Cardiovascular Adverse Events Associated with Hydroxychloroquine/Chloroquine Alone or with Azithromycin in Patients with COVID-19: A Pharmacovigilance Analysis of the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). <i>Drugs Real World Outcomes.</i> 2022;9(2):231-241.</p> <p>Fusaroli M, Raschi E, Gatti M, De Ponti F, Poluzzi E. Development of a Network-Based Signal Detection Tool: The COVID-19 Adversome in the FDA Adverse Event Reporting System. <i>Front Pharmacol.</i> 2021;12:740707.</p> <p>Kikuchi K, Nangaku M, Ryuzaki M, et al. Survival and predictive factors in dialysis patients with COVID-19 in Japan: a nationwide cohort study. <i>Ren Replace Ther.</i> 2021;7(1):59.</p> <p>Elshaboury RH, Monk MM, Bebell LM, et al. Remdesivir use and outcomes during the FDA COVID-19 emergency use authorization period. <i>Ther Adv Infect Dis.</i> 2021;8:20499361211046669.</p> <p>Shields AM, Anantharachagan A, Arumugakani G, et al. Outcomes following SARS-CoV-2 infection in patients with primary and secondary immunodeficiency in the UK. <i>Clin Exp Immunol.</i> 2022;209(3):247-258.</p> <p>Villamarin M, Marquez-Algaba E, Esperalba J, et al. Preliminary Clinical Experience of Molnupiravir to Prevent Progression of COVID-19 in Kidney Transplant Recipients. <i>Transplantation.</i> 2022;106(11):200-2204.</p> <p>Panagopoulos P, Petrakis V, Trypsianis G, Papazoglou D. Early 3-day course of remdesivir in vaccinated outpatients with SARS-CoV-2 infection. A success story. <i>J Chemother.</i> 2022;34(8):550-553.</p>

Reason for exclusion	Citation
Wrong study design	<p>Gutierrez R, Mendez-Figueroa H, Biebighauser JG, Bhalwal A, Pineles BL, Chauhan SP. Remdesivir use in pregnancy during the SARS-CoV-2 pandemic. <i>J Matern Fetal Neonatal Med.</i> 2022;35(25):9445-9451.</p> <p>Wiley Z, Ross-Driscoll K, Wang Z, Smothers L, Mehta AK., Patzer RE. Racial and Ethnic Differences and Clinical Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Presenting to the Emergency Department. <i>Clin Infect Dis.</i> 2022;74(3):387-394.</p> <p>Huynh DN, Millan A, Quijada E, John D, Khan S, Funahashi T. Description and Early Results of the Kaiser Permanente Southern California COVID-19 Home Monitoring Program. <i>Perm J.</i> 2021;25:20.281.</p> <p>Garcia-Vidal C, Alonso R, Camon AM, et al. Impact of remdesivir according to the pre-admission symptom duration in patients with COVID-19. <i>J Antimicrob Chemother.</i> 2021;76(12):3296-3302.</p> <p>Singh A, Kamath A. Assessment of adverse events associated with remdesivir use for coronavirus disease 2019 using real-world data. <i>Expert Opin Drug Saf.</i> 2021;20(12):1559-1564.</p> <p>Rivera DR, Peters S, Panagiotou OA, et al. Utilization of COVID-19 Treatments and Clinical Outcomes among Patients with Cancer: A COVID-19 and Cancer Consortium (CCC19) Cohort Study. <i>Cancer Discov.</i> 2020;10(10):1514-1527.</p>

Appendix 4: Detailed Characteristics and ROB for Included Studies

Note that this appendix has not been copy-edited.

Table 19

Beigel, 2020 (ACTT-1) – Study Characteristics and ROB

Study details	Description
Characteristics	
Methods	Adaptive phase III, double-blind, placebo-controlled, multicentre RCT 1:1 randomization stratified by study site and disease severity at enrolment Time period: February 21, 2020, to April 19, 2020 Trial registration: NCT04280705
Participants	1,062 adult patients (≥ 18 years) with COVID-19 Inclusion criteria: <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 18 years old • Laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection by RT-PCR < 72 hours prior to randomization or ≥ 72 hours prior to randomization if unable to obtain sample or if patient had progressive disease consistent with SARS-CoV-2 • Agreement to not participate in another COVID-19 clinical trial through day 29 • Symptoms of any duration and at least one of the following (suggestive of lower respiratory tract infection): <ul style="list-style-type: none"> • Radiographic infiltrates by imaging • O2 saturation ≤ 94% on room air or requiring supplemental oxygen, mechanical ventilation, or ECMO Exclusion criteria: <ul style="list-style-type: none"> • Pregnant or breastfeeding • AST or ALT > 5 times ULN • eGFR < 30 mL/min (including patients receiving hemodialysis or hemofiltration) • Anticipated discharge from the hospital or transfer to another hospital that is not a study site within 72 hours • Allergy to study medication

Study details	Description	
Interventions	<p>Intervention 1 (n = 541): Remdesivir 200 mg given as an IV infusion on day 1 then 100 mg daily given as an IV infusion on days 2 to 10 or until hospital discharge or death</p> <p>Intervention 2 (n = 521): Matching placebo given as an IV infusion on day 1 then as an IV infusion on days 2 to 10. A placebo of normal saline of equal volume was given at the European sites and some non-European sites due to a shortage of matching placebo supplies.</p> <p>Both groups get: Supportive care according to the standard of care for the trial site hospital. Details of selected nonstudy drugs received are reported in Table S2 of the original study, including <i>Corticosteroids, Convalescent plasma, Anti-IL-6 medication, Non-trial interferon, Non-trial antiviral.</i></p>	
Outcomes	<p>Primary: Time to recovery</p> <p>Key secondary outcome</p> <ul style="list-style-type: none"> • Clinical status on an eight-point ordinal scale on day 15 <p>Other secondary outcomes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Time to improvement of one or 2 categories from the baseline clinical status ordinal scale • Clinical status as assessed on the ordinal scale at days 3, 5, 8, 11,15, 22, and 29 • Mean change in status on the ordinal scale from day 1 to days 3, 5, 8, 11, 15, 22, and 29 • Time to discharge or NEWS-2 of ≤ 2 (maintained for 24 hours), whichever occurred first • Change in NEWS from day 1 to days 3, 5, 8, 11,15, 22, and 29 • Days of supplemental oxygen, with noninvasive ventilation or high-flow oxygen, and with invasive ventilation of ECMO up to day 29 • Incidence and duration of new oxygen use, of non- invasive ventilation or high-flow oxygen, and of invasive ventilation or ECMO up to day 29 • Number of days of hospitalization up to day 29 • Mortality at 14 and 28 days after enrolment • Grade 3 and 4 adverse events and serious adverse events • Discontinuation or temporary suspension of infusions • Changes in assessed laboratory values over time. 	
Country and setting	73 study locations from 10 countries: US, Denmark, the UK, Greece, Germany, Korea, Mexico, Spain, Japan, and Singapore	
Funding source from industry	Gilead Sciences provided remdesivir for use in this trial but did not provide any financial support	
Risk of bias		
Adequate sequence generation	Low	“Eligible patients were randomly assigned in a 1:1 ratio to receive either remdesivir or placebo. Randomization was stratified by study site and disease severity at enrollment.” Based on protocol/supplement, randomization was performed using a web-based Internet Data Entry System, Advantage eClinical. (page 1814)
Allocation concealment	Low	“Eligible patients were randomly assigned in a 1:1 ratio to receive either remdesivir or placebo. Randomization was stratified by study site and disease severity at enrollment.” Based on protocol/supplement, randomization was performed using a web-based Internet Data Entry System, Advantage eClinical. (page 1814)

Study details	Description	
Blinding of participants and personnel	Low	"double-blind": "A matching placebo was administered according to the same schedule and in the same volume as the active drug. A normal saline placebo was used at the European sites and at some non-European sites owing to a shortage of matching placebo; for these sites, the remdesivir and placebo infusions were masked with an opaque bag and tubing covers to maintain blinding." Appropriate method of blinding described. (page 1814)
Blinding of outcome assessors	Low	"double blind": "A matching placebo was administered according to the same schedule and in the same volume as the active drug. A normal saline placebo was used at the European sites and at some non-European sites owing to a shortage of matching placebo; for these sites, the remdesivir and placebo infusions were masked with an opaque bag and tubing covers to maintain blinding." Appropriate method of blinding described. It is likely all study personnel were blinded. (page 1814)
Incomplete outcome data Loss to follow-up/missing data	Low	There were 24 of 541 patients (4.4%) receiving remdesivir and 13 of 521 patients (2.5%) receiving placebo who did not complete the study. These numbers include patients who did not receive the study treatment as well as those who were withdrawn for various reasons.
Selective outcome reporting	Low	Comprehensive reporting of pre specified outcomes in the manuscript and supplement.
Other sources of bias	Low	None apparent

Table 20

Spinner, 2020 (GSD-US-540-5774) – Study Characteristics and ROB

Study details	Description
Characteristics	
Methods	<p>Randomized (1:1:1), open-label, phase 3, multicentre trial; randomization unstratified</p> <p>Time period: March 15, 2020, to April 18, 2020</p> <p>Trial registration: 04292730</p>
Participants	<p>N Randomized: 596</p> <p>Inclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Currently hospitalized and requiring medical care for COVID-19 • Aged ≥ 18 years (at all sites), or aged ≥ 12 and < 18 years of age weighing ≥ 40 kg (where permitted according to law and institutional review board [IRB] or independent ethics committee) • Willing and able to provide written informed consent (patients ≥ 18 years of age) or assent (legal guardian patient ≥ 12 and < 18 years of age) • SARS-CoV-2 infection confirmed by PCR ≤ 4 days before randomization • SpO₂ > 94% on room air at screening • Radiographic evidence of pulmonary infiltrates • Men and women of childbearing potential who engage in heterosexual intercourse must agree to use protocol specified method(s) of contraception. <p>Exclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Participation in any other clinical trial of an experimental drug treatment for COVID-19 • Concurrent treatment with other agents with actual or possible direct acting antiviral activity against SARS-CoV-2 < 24 hours prior to study drug dosing Remdesivir (RDV; GS-5734™) • Requiring mechanical ventilation at screening • ALT or AST > 5 x ULN • Creatinine clearance < 50 mL/min using the Cockcroft-Gault formula for patients ≥ 18 years of age and Schwartz Formula for patients < 18 years of age • Positive pregnancy test or breastfeeding • Known hypersensitivity to the study drug, the metabolites, or formulation
Interventions	<p>Intervention 1: Remdesivir 10 days (n = 197)</p> <p>200 mg of remdesivir intravenously on day 1, followed by 100 mg of remdesivir once daily for the subsequent 9 days, infused over 30 to 60 minutes.</p> <p>Intervention 2: Remdesivir 5 days (n = 199)</p> <p>200 mg of remdesivir intravenously on day 1, followed by 100 mg of remdesivir once daily for the subsequent 4 days, infused over 30 to 60 minutes.</p> <p>Intervention 3: Standard of Care</p> <p>Local standard of care. No details provided.</p> <p>Co-interventions: steroids, hydroxychloroquine, lopinavir-ritonavir, tocilizumab, and azithromycin, were all listed as being administered to some patients in all groups</p>

Study details	Description	
Outcomes	<p>Primary Outcome:</p> <ul style="list-style-type: none"> Clinical status on day 11 on a 7-point ordinal scale ranging from death (category 1) to discharged (category 7) <p>Secondary Outcomes:</p> <ul style="list-style-type: none"> Key secondary end point: proportion of patients with adverse events throughout the duration of the study. Prespecified exploratory outcomes were: (1) time to recovery (improvement from a baseline score of 2 to 5 to a score of 6 or 7 or from a baseline score of 6 to a score of 7); (2) time to modified recovery (improvement from a baseline score of 2 to 4 to a score of 5 to 7, improvement from a baseline score of 5 to a score of 6-7, or improvement from a baseline score of 6 to a score of 7); (3) time to clinical improvement (≥ 2-point improvement from baseline on the 7-point ordinal scale); (4) time to 1-point or larger improvement; and (5) time to discontinuation of any oxygen support. The proportion of patients with these outcomes was also assessed on days 5, 7, and 11. Other exploratory outcomes were duration of hospitalization, duration of different modes of respiratory support, and all-cause mortality. 	
Country and setting	105 hospitals in the US, Europe, and Asia (France, Germany, Hong Kong, Italy, Korea, Netherlands, Singapore, Spain, Switzerland, Taiwan, UK, US)	
Funding source from industry	This study was sponsored by Gilead Sciences.	
Risk of bias		
Adequate sequence generation	Low	<p>“Randomization was not stratified. The randomization list was created and validated by the interactive web response system (IWRS) vendor. A dummy randomization list was provided in Microsoft Excel format to the biostatistician employed by the study sponsor for review.” (page 1049)</p> <p>Low ROB for randomization but the lack of stratification in a multicentre study is a concern.</p>
Allocation concealment	Low	<p>“A separate list of sequential patient numbers within each treatment group was generated by the IWRS vendor. The randomization had a block size of 6. Based on the treatment from the randomization list, the IWRS provided the next sequential patient number to the site along with the treatment group assignment. The appropriate number of vials of open-label study drug were assigned to the patient. Sites did not have access to the randomization list and could not know the sequence of treatments.” (page 1049) The web-based platform indicates central randomization.</p>
Blinding of participants and personnel	Unclear	<p>“Treatment was open label because the sponsor had an insufficient number of placebo containing vials to support this trial.” All outcomes of interest were objective, but performance and attrition bias could still be operating and affect some outcomes.</p>

Study details	Description	
Blinding of outcome assessors	Low	"Treatment was open label because the sponsor had an insufficient number of placebo containing vials to support this trial." From the Supplement/Protocol it was noted: "Blinding of treatment assignments or data will not be performed in this study." All outcomes of interest were objective, so detection bias is less of a concern and lack of blinding did not likely influence assessment of the outcomes.
Incomplete outcome data Loss to follow-up/missing data	Unclear	If discharge and death are not considered as missing, then the percentages of missing patients in the treatment groups were 21 of 197 (11%) and 11 of 199 (6%). Excluding discharge and death, which are outcomes, the completion rate at 10 days was 172 of 197 (87.3%) and at 5 days was 180 of 199 (90.5%). There was no reporting of withdrawals or adverse events in the standard care group and all 200 patients were included in the analysis. Given that the analysis used the safety population it is unclear as to whether there was complete follow-up in the control group or if there were patients who terminated early for reasons other than discharge.
Selective outcome reporting	Unclear	Duration of hospitalization is one of the outcomes of interest. Authors only narratively reported it as no difference between groups without providing any data.
Other sources of bias	Low	None apparent

Table 21

Ali, 2022 (CATCO) – Study Characteristics and ROB

Study details	Description
Characteristics	
Methods	A pragmatic, multicentre open-label randomized (1:1) controlled trial. Randomization was unstratified. Time period: August 14, 2020, to April 1, 2021 Trial registration: NCT04330690
Participants	N Randomized: 1,282 (951 were also included in Solidarity) Inclusion criteria: <ul style="list-style-type: none"> • Adults admitted to participating hospitals with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection. Exclusion criteria: <ul style="list-style-type: none"> • allergy to study drug • anticipated transfer to a nonstudy site • expected to not survive beyond 24 hours • already receiving remdesivir at time of enrolment
Interventions	Intervention 1: N = 634 Remdesivir + standard of care. IV 200 mg on day 0 and 100 mg on days 1 through 9 or until hospital discharge or death. Intervention 2: N = 648 SoC available at the time. Co-interventions: All other care decisions were left to the treating physicians, including dexamethasone or tocilizumab or both for eligible patients. Baseline corticosteroid use, which was the standard of care for inpatients on oxygen, was similar across both groups.
Outcomes	Primary: <ul style="list-style-type: none"> • In-hospital mortality Secondary: <ul style="list-style-type: none"> • New need for mechanical ventilation (for those not ventilated at baseline) • Length of stay • Clinical severity of illness on days 3, 5, 8, 11, 15, 29 and 60 (including after discharge) according to the WHO Ordinal Scale • Oxygen-free and ventilator-free days at day 28 from time of randomization • Safety outcomes of special interest, including new hepatic dysfunction and new need for renal replacement therapy
Country and setting	Canada – 52 Canadian hospitals
Funding source from industry	Not industry sponsored. Funded by Canadian Institute of Health Research.

Study details	Description	
Risk of bias		
Adequate sequence generation	Low	"We performed randomization through the global Solidarity trial until Jan. 29, 2021, and then in Canada until Apr. 1, 2021, through a Web-based server after Solidarity ceased randomization to remdesivir." (page E243)
Allocation concealment	Low	Web-based server denotes central randomization.
Blinding of participants and personnel	Unclear	All outcomes of interest were objective, but performance and attrition bias could still be operating and affect some outcome. Lack of blinding does not seem to be a high-risk issue, but unclear risk.
Blinding of outcome assessors	Low	All outcomes of interest were objective, so detection bias is less of a concern and lack of blinding did not likely influence assessment.
Incomplete outcome data Loss to follow-up/missing data	Low	For remdesivir 14 of 634 randomized (2.2%) patients either did not receive or did not complete the intervention. For controls, 3 of 647 (0.5%) withdrew consent. All of these patients with the exception of one control were included in the analysis. (calculated from flow chart Figure 1 in published paper)
Selective outcome reporting	Low	Prespecified outcomes are reported in the results.
Other sources of bias	Low	None apparent

Table 22

Barratt-Due, 2021 (NOR-Solidarity) – Study Characteristics and ROB

Study details	Description
Characteristics	
Methods	<p>An independent, add-on, open-label, randomized (1:1:1) controlled trial to the WHO Solidarity study. Randomization was unstratified.</p> <p>Time period: March 28, 2020 to October 4, 2020</p> <p>Trial registration: NCT04321616</p>
Participants	<p>N Randomized: 185, with only 101 for eligible arms</p> <p>Inclusion criteria:</p> <p>Adults (≥ 18 years) with SARS-CoV-2 infection confirmed by PCR who were admitted to the hospital ward or intensive care unit (ICU) with no anticipated transfer to a nonstudy hospital within 72 hours of inclusion.</p> <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • acute occurrence of a comorbid condition in a 7-day period before inclusion • known intolerance to study drugs • participation in a potentially confounding trial • concomitant medications interfering with the study drugs
Interventions	<p>Treatment 1: N = 43</p> <p>Remdesivir +standard of care. IV 200 mg on day 1, then 100 mg daily up to 9 days</p> <p>Treatment 2: N = 58</p> <p>Standard of care – undefined.</p> <p>Co-interventions: Some patients received steroids, other immunomodulatory drugs, ACE inhibitors 2 Angiotensin II receptor blockers.</p>
Outcomes	<p>Primary:</p> <ul style="list-style-type: none"> • all-cause, in-hospital mortality <p>Secondary:</p> <ul style="list-style-type: none"> • receipt of invasive mechanical ventilation • time to first receipt and duration of mechanical ventilation • receipt and duration of treatment at an ICU • occurrence of suspected unexpected serious adverse reaction
Country and setting	Norway – 23 Norwegian hospitals
Funding source from industry	No industry funding. Primary funding source - National Clinical Therapy Research in the Specialist Health Services, Norway

Study details	Description	
Risk of bias		
Adequate sequence generation	Unclear	<p>Randomization was computer generated. The randomization lists were not stratified or blocked; thus, the randomization can be regarded as simple.</p> <p>There are 2 RCTs with 2 separate control groups, however, the allocation description in text does not clarify how the SoC is split between the 2 active treatments. Some patients receiving SoC act as controls for both active treatment groups, whereas some act in one or the other, giving a partial overlap of the 2 control groups.</p> <p>In addition, the number of patients allocated to remdesivir and control are quite unequal (49 vs. 34).</p> <p>For AE outcomes, authors combined the 2 control groups, which broke the original randomization as there were 2 separate trials.</p>
Allocation concealment	Low	Web based platform denotes central randomization.
Blinding of participants and personnel	Unclear	Open-label without a placebo control. All outcomes of interest were objective, but performance and attrition bias could still be operating and affect some outcome. Lack of blinding does not seem to be a high-risk issue, but unclear risk.
Blinding of outcome assessors	Low	<p>“Despite being a randomized controlled trial with blinded analyses of all relevant data, it did not include a placebo group” (page 8 in published paper)</p> <p>Reported outcomes were objective. Detection bias likely not an issue. Lack of blinding is low ROB.</p>
Incomplete outcome data Loss to follow-up/missing data	Low	5 of 58 (8.6%) randomized remdesivir patients and 5 of 43 (11.6%) control patients did not complete 3 months of follow-up. (excluding death, calculated from the flow chart Figure 1 in published paper)
Selective outcome reporting	Low	Prespecified outcomes in the methods section are reported in the results.
Other sources of bias	Low	None apparent

Table 23

Nevalainen, 2022 (SOLIDARITY Finland) – Study Characteristics and ROB

Study details	Description
Characteristics	
Methods	A pragmatic, parallel 1:1 randomized open-label multicentre trial. Randomization was unstratified Time period: July 23, 2020, to January 27, 2021 Trial registration: NCT04978259
Participants	N Randomized: 208 Inclusion criteria: <ul style="list-style-type: none"> patients ≥18 years of age with a PCR-confirmed diagnosis of COVID-19 requiring hospitalization Exclusion criteria: <ul style="list-style-type: none"> had an estimated life expectancy of <3 months another acute severe condition during the past week liver enzyme levels more than 5 times the upper reference limit severe kidney failure pregnant or breastfeeding participated in another trial
Interventions	Treatment 1: N = 114 Remdesivir + standard of care. Remdesivir was started on either the day of hospital admission or the first or second full day of hospitalization or later. 200 mg was administered intravenously on the first day and 100 mg per day until discharge or for a maximum duration of 10 days Treatment 2: N = 94 Standard of care (undefined) Co-interventions: 69.4% and 76.6% received dexamethasone
Outcomes	Primary: <ul style="list-style-type: none"> long-term recovery (analyses were also stratified by the need of oxygen therapy at randomization) and symptoms Secondary: <ul style="list-style-type: none"> to assess exertional dyspnea, and the EQ-5D-5L and the visual analogue scale (VAS) scale to measure mobility, self-care, usual daily activities, general pain/discomfort, anxiety/depression, and an overall impression of health (Supplementary) recorded in-hospital deaths in the Castor system and obtained subsequent death dates up to March 2022 from the Digital and Population Data Services Agency (Helsinki, Finland).
Country and setting	Finland – 11 Finnish hospitals

Study details	Description	
Funding source from industry	<p>Not industry funded.</p> <p>The Academy of Finland (335527; KAOT), Foundation of the Finnish Anti-Tuberculosis Association (KAOT), Helsinki University Hospital (TYH2022330; KAOT), Päivikki and Sakari Sohlberg Foundation (KAOT), Sigrid Jusélius Foundation (KAOT), Tampere Tuberculosis Foundation (J.R. and KAOT), and Tampere University Hospital State Research Funding (9AC085; J.R.) funded this study. WHO provided the study drug (remdesivir), donated by Gilead Sciences. The funders had no role in the design and conduct of the study; collection, management, analysis, and interpretation of the data; preparation, review, or approval of the manuscript; and the decision to submit the manuscript for publication.</p>	
Risk of bias		
Adequate sequence generation	Low	"We randomized patients (and collected data) using web-based Castor EDC software" (page 4 of published paper). Computer based randomization.
Allocation concealment	Low	Web-based platform denotes central randomization.
Blinding of participants and personnel	Unclear	"open-label multicenter trial comparing the local standard of care (SoC) and SoC with intravenous remdesivir" (page 4 of published paper). Outcomes of interest are objective. However, performance and attrition bias may be operating and affect some outcomes, and so in general ROB is unclear.
Blinding of outcome assessors	Low	Outcomes of interest are objective, and detection bias is likely not an issue and outcome assessment not likely to be affected by lack of blinding.
Incomplete outcome data Loss to follow-up/missing data	Low	For the mortality analysis 13 of 114 patients (11.4%) receiving remdesivir and 6 of 94 patients (6.4%) receiving standard care did not complete follow-up. Of these patients 8 and 4 were unable to be contacted. Mortality data were collected, however, from Digital and Population Data Services Agency and would not rely on patient contact. (calculated from Figure 1 in published paper)
Selective outcome reporting	Low	All patients and short-term outcomes are in the WHO solidarity study. This study mainly focused on long-term outcomes.
Other sources of bias	Low	None apparent. "The SOLIDARITY Finland recruited patients to the remdesivir trial until the WHO halted the trial"

Table 24

Ader, 2022 (DisCoVeRy) – Study Characteristics and ROB

Study details	Description
Characteristics	
Methods	<p>A phase III, open-label, adaptive, multicentre, randomized (1:1), controlled trial</p> <p>Stratified on severity of disease and on European administrative region</p> <p>Time period: March 22, 2020, to January 21, 2021</p> <p>Trial registration: NCT04315948</p>
Participants	<p>N Randomized: 857</p> <p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • aged 18 years or older, admitted to hospital with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection and illness of any duration with at least one of the following: clinical assessment (evidence of rales or crackles on examination) and oxygen saturation (SpO₂) of 94% or less on room air; or requirement of supplemental oxygen, high-flow oxygen devices, noninvasive ventilation, or mechanical ventilation <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • had liver enzymes (alanine aminotransferase or aspartate aminotransferase) more than 5 times the upper limit of normal • a stage 4 severe chronic kidney disease or requiring dialysis (estimated glomerular filtration rate less than 30 mL/min) • transfer within 72 h to another hospital that was not a study site was anticipated • pregnant or breastfeeding • had contraindication to any study medication including allergy • treated with one of the evaluated antiviral drugs in the past 29 days • used ribavirin either in the past 29 days or concomitantly to random assignment
Interventions	<p>Treatment 1: N = 429</p> <p>Remdesivir + standard of care.</p> <p>Remdesivir administered intravenously at a loading dose of 200 mg on day 1 followed by a 100 mg, 1-h infusion once daily for a total duration of 10 days. Cessation was allowed after 5 days if the patients was discharged from the hospital. Median duration of treatment was 9 days (IQR 5–10).</p> <p>Treatment 2: N = 428</p> <p>Co-interventions: Corticosteroids and anticoagulants were added to the standard of care: dexamethasone 6 mg once daily for 10 days or until discharge; dexamethasone 20 mg once daily for 5 days, followed by 10 mg once daily for 5 days for acute respiratory distress syndrome; anticoagulation were administered according to local protocols for venous thromboembolism prophylaxis or therapy.</p> <p>Other supportive treatments, such as immunomodulatory agents, were allowed in all groups and left to the investigator's discretion.</p>

Study details	Description	
Outcomes	<p>Primary:</p> <ul style="list-style-type: none"> clinical status at day 15 as measured on the seven-point ordinal scale of the WHO Master Protocol <p>Secondary:</p> <ul style="list-style-type: none"> clinical status and change from baseline of the clinical status at days 3, 5, 8, 11, and 29 time to an improvement of one and 2 categories as measured on the seven-point ordinal scale or hospital discharge until day 29 change from baseline of the National Early Warning Score 2 (NEWS-2) at days 3, 5, 8, 11, 15, and 29 time to NEWS-2 of 2 or lower or hospital discharge until day 29 time to hospital discharge until day 29 and duration of hospitalization time to new mechanical ventilation, ECMO, or death until day 29 oxygenation and ventilator-free days until day 29 in-hospital mortality and mortality at days 28 and 90 the cumulative incidence of any grade 3 or 4 adverse events or of any serious adverse event and the grade changes in the biological and inflammatory patterns of patients over time 	
Country and setting	France 48 sites (39 centres), Belgium (3 sites), Austria (3 sites), Portugal (2 sites), and Luxembourg (one site)	
Funding source from industry	<p>No industry funding. Received funding from European Union's Horizon 2020 research and innovation programme (Europe); Austrian Group Medical Tumor (Austria); Belgian Health Care Knowledge Centre (Belgium); Fonds Erasme-COVID-Université Libre de Bruxelles (Belgium).</p> <p>REACTing, a French multidisciplinary collaborative network working on emerging infectious diseases (France); Ministry of Health (France); Domaine d'intérêt majeur One Health Île-de-France (France); European Regional Development Fund (Luxembourg); Ministry of Health (Portugal); Agency for Clinical Research and Biomedical Innovation (Portugal).</p>	
Risk of bias		
Adequate sequence generation	Low	"Randomisation was done in the electronic case report form to ensure appropriate allocation concealment and used computer-generated blocks of various sizes; it was stratified on severity of disease at inclusion and on European administrative region" (page 211 of published paper)
Allocation concealment	Low	"Randomisation was done in the electronic case report form to ensure appropriate allocation concealment" (page 211 of published paper)
Blinding of participants and personnel	Unclear	"Allocated treatment was not masked to participants nor study investigator." (page 211 of published paper). Although outcomes are objective, lack of blinding may lead to risk of performance and attrition bias that could affect some outcomes.
Blinding of outcome assessors	Low	Outcomes of interest are objective, and detection bias unlikely to affect outcomes.

Study details	Description
Incomplete outcome data Loss to follow-up/missing data	Low 406 of 429 (94.6%) and 418 of 428 (97.7%) received at least one dose of intervention. No other information on how many complete the study. (calculated from flow chart Figure 1 in published paper)
Selective outcome reporting	Low Prespecified outcomes in the methods section are reported in the results.
Other sources of bias	Low None apparent. (Note: Trial was stopped early. The decision was endorsed by the DisCoVeRy steering committee on January 19, 2021, with subsequent cessation of patient recruitment on January 21, 2021.)

Appendix 5: Reported Results on Outcomes of Interest With Conclusions From Authors of Included Studies

Note that this appendix has not been copy-edited.

In [Table 25](#), the reported results on the efficacy outcomes of interest from the randomized controlled trial are presented as in [Table 8](#). In addition, concluding comments by the study investigators are provided as reported in the RCT. This provides a summary of the perspective of the investigators on the results of their study. However, even though the RCT report has been peer-reviewed, caution in reading these comments must be exercised since investigators may have overinterpreted the associations and causality of their results.

Table 25

Reported Results on Efficacy Outcomes of Interest With Study Authors' Conclusion

Reported results on outcomes of interest	Authors' conclusion
Duration of hospitalization (days)	
Beigel, 2020 (ACTT-1)¹³	
Duration of initial hospitalization, (follow-up 29 days), median (IQR) Remdesivir + SoC (n = 541): 12 (6 to 28) Placebo + SoC (n = 521): 17 (8 to 28) Difference of medians (95% CI): -5.0 (-7.7 to -2.3)	"The initial length of hospital stay was shorter in the remdesivir group than in the placebo group (median, 12 days vs. 17 days)" (page 1820)

Reported results on outcomes of interest	Authors' conclusion
Spinner, 2022 (GSD-US-540-5774)¹⁴	
No data available, narrative description.	"There were no significant differences between the remdesivir and SoC groups in duration of oxygen therapy or hospitalization." (page 1053)
Ali, 2022 (CATCO)⁸	
<p>Duration of hospital stay median (IQR)</p> <p>Remdesivir (n = 634): 10 (6 to 18)</p> <p>SoC (n = 647): 9 (6 to 17)</p> <p>Difference in medians: 0 (-1 to 0)</p> <p>Duration of hospital stay for survivors, median (IQR), n = 1,005^b</p> <p>Remdesivir : 9 (6 to 17)</p> <p>SoC: 9 (6 to 16)</p> <p>Difference in medians: 0 (-1 to 0)</p> <p>Duration of hospital stay for nonsurvivors, median (IQR)</p> <p>n = 262^b</p> <p>Remdesivir: 12 (5 to 20)</p> <p>SoC: 11 (6 to 20)</p> <p>Difference in medians: 0 (-2 to 2)</p>	"Duration of hospital stay was not different between the 2 groups, and we observed no difference in duration of hospital stay for survivors." (page E246)
Nevalainen, 2022 (SOLIDARITY Finland)¹⁰	
<p>Reported duration of inpatient days as a baseline characteristic and not an outcome (n = 208) and after 1 year (n = 181), median (IQR)</p> <p>Baseline, n = 208</p> <p>Remdesivir (n = 114): 8 (6 to 11)</p> <p>SoC (n = 94): 8.5 (6 to 15)</p> <p>After 1 year, n = 181</p> <p>Remdesivir (n = 114): 8 (6 to 11)</p> <p>SoC (n = 94): 8 (6 to 14)</p>	Not analyzed as an outcome. No interpretation.
ICU admission	
Barratt-Due, 2021 (NOR-Solidarity)⁹	
<p>Admitted to ICU, % (95% CI)^c</p> <p>Remdesivir + SoC (n = 42): 19.0 (95% CI, 9.2 to 32.6)</p> <p>SoC (n = 57): 19.3 (95% CI, 10.5 to 30.8)</p> <p>RD% = -0.3 (95% CI, -15.9 to 15.4)</p>	"We found no effects of remdesivir or HCQ on the rate of ICU admission." (page 5)

Reported results on outcomes of interest	Authors' conclusion
Nevalainen, 2022 (SOLIDARITY Finland)¹⁰	
<p>ICU treatment was reported as a characteristic of patients at baseline and at 1 year, n (%)</p> <p>Baseline, n = 208 Remdesivir (n = 114): 12 (10.5%) SoC (n = 94): 11 (11.7%)</p> <p>After 1 year, n = 181 Remdesivir (n = 114): 10 (10.2%) SoC (n = 94): 10 (12.0%)</p>	<p>Not analyzed as an outcome. No interpretation.</p>
Longueur du séjour en USI	
Barratt-Due, 2021 (NOR-Solidarity)⁹	
<p>Remdesivir (n = 42) was compared to SoC (n = 87). Results were reported as cumulative probability plots and the claim was made that for the duration of ICU stay, the plots showed no differences between the treatments.</p>	<p>"Duration of ICU stay and...showed no differences between the treatments." (page 6)</p>
Time to clinical improvement	
Beigel, 2020 (ACTT-1)¹³	
<p>Median time to recovery in days was defined as the first day on which the patient satisfied one of the following 3 categories from the ordinal scale: 1 = hospitalized, not requiring supplemental oxygen – no longer requires ongoing medical care; 2 = not hospitalized, limitation on activities and/or requiring home oxygen; and 3 = not hospitalized, no limitations on activities.</p> <p>Day 1 through Day 29, median (IQR) Remdesivir + SoC (n = 541) 10 (9 to 11) Placebo + SoC (n = 521) 15 (13 to 18)</p> <p>Median time to clinical improvement (95% CI) in days.</p> <ol style="list-style-type: none"> Improvement of one category on ordinal scale Remdesivir + SoC (n = 541): 7.0 (95% CI, 6.0 to 8.0) Placebo + SoC (n = 521): 9.0 (95% CI, 8.0 to 11.0) HR = 1.23 (95% CI, 1.08 to 1.41) Improvement of 2 categories on ordinal scale Remdesivir + SoC (n = 541): 11.0 (95% CI, 10.0 to 13.0) Placebo + SoC (n = 521): 14.0 (95% CI, 13.0 to 15.0) HR = 1.29 (95% CI, 1.12 to 1.48) Discharge or NEWS-2 ≤ 2 for 24 hours Remdesivir + SoC (n = 541): 8.0 (95% CI, 7.0 to 9.0) Placebo + SoC (n = 521): 12.0 (95% CI, 10.0 to 15.0) HR = 1.27 (95% CI, 1.10 to 1.46) 	<p>"Patients in the remdesivir group had a shorter time to improvement of one or of 2 categories on the ordinal scale from baseline than patients in the placebo group." (page 1820)</p> <p>"Patients in the remdesivir group had a shorter time to discharge or to a National Early Warning Score of 2 or lower than those in the placebo group." (page 1820)</p>

Reported results on outcomes of interest	Authors' conclusion
Spinner, 2022 (GSD-US-540-5774) ¹⁴	
<p>Categories of the WHO 7-point ordinal scale: 1 = death; 2 = hospitalized, requiring invasive mechanical ventilation or ECMO; 3 = hospitalized, requiring noninvasive ventilation or use of high-flow oxygen devices; 4 = hospitalized, requiring low-flow supplemental oxygen; 5 = hospitalized, not requiring supplemental oxygen but requiring ongoing medical care (related or not to COVID-19); 6 = hospitalized, not requiring supplemental oxygen or ongoing medical care; and 7 = not hospitalized.</p> <ol style="list-style-type: none"> Time to clinical improvement (\geq 2-point improvement from baseline on the 7-point ordinal scale) in days, within 28 days^d <ul style="list-style-type: none"> 10-day remdesivir (n = 193): 8 (4 to 14) 5-day remdesivir (n = 191): 6 (5 to 14) SoC (n = 200): 8 (5 to 22) 10-day vs .SoC: HR = 1.16 (95% CI, 0.93 to 1.43) 5-day vs. SoC: HR = 1.15 (95% CI, 0.93 to 1.42) Time to clinical improvement (\geq 1-point improvement from baseline on the 7-point ordinal scale) in days, within 28 day^{sd} <ul style="list-style-type: none"> 10-day remdesivir (n = 193): 7 (4 to 12) 5-day remdesivir (n = 191): 6 (4 to 9) SoC (n = 200): 7 (4 to 14) 10-day vs. SoC: HR = 1.10 (95% CI, 0.90 to 1.36) 5-day vs. SoC: HR = 1.19 (95% CI, 0.97 to 1.47) Time to recovery (improvement from a baseline score of 2 to 5, to a score of 6 or 7; or from a baseline score of 6 to a score of 7) in days, within 28 days^d <ul style="list-style-type: none"> 10-day remdesivir (n = 193): 8 (4 to 13) 5-day remdesivir (n = 191): 6 (5 to 10) SoC (n = 200): 7 (4 to 15) 10-day vs. SoC: HR = 1.11 (95% CI, 0.90 to 1.37) 5-day vs. SoC: HR = 1.18 (95% CI, 0.96 to 1.45) 	<p>“There were no significant differences between the 5-day or 10-day remdesivir groups and standard care for any of the exploratory end points—time to 2-point or greater improvement in clinical status, time to 1-point or greater improvement in clinical status, time to recovery, time to modified recovery, and time to discontinuation of oxygen support” (page 1053)</p>

Reported results on outcomes of interest	Authors' conclusion
<p>4. Time to modified recovery (improvement from a baseline score of 2 to 4 to a score of 5 to 7; improvement from a baseline score of 5 to a score of 6 to 7; or improvement from a baseline score of 6 to a score of 7) in days, within 28 days^d</p> <p>10-day remdesivir (n = 193): 7 (4 to 12) 5-day remdesivir (n = 191): 6 (4 to 9) SoC (n = 200): 7 (4 to 14) 10-day vs. SoC: HR = 1.10 (95% CI, 0.90 to 1.36) 5-day vs. SoC: HR = 1.19 (95% CI, 0.96 to 1.46)</p> <p>5. Time to discontinuation of oxygen (to room air) in days, within 28 days^d</p> <p>10-day remdesivir (n = 193): 4 (2 to 6) 5-day remdesivir (n = 191): 5 (3 to 7) SoC (n = 200): 6 (4 to 14) 10-day vs. SoC: HR = 1.93 (95% CI, 1.11 to 3.36) 5-day vs. SoC: HR = 1.31 (95% CI, 0.79 to 2.18)</p>	
<p>Ader, 2022 (DisCoVeRy)¹²</p>	
<p>Categories of the WHO 7-point ordinal scale were: 1 = not hospitalized, no limitations on activities; 2 = not hospitalized, limitation on activities; 3 = hospitalized, not requiring supplemental oxygen; 4 = hospitalized, requiring supplemental oxygen; 5 = hospitalized, on noninvasive ventilation or high-flow oxygen devices; 6 = hospitalized, on invasive mechanical ventilation or ECMO; and 7 = death.</p> <p>1. Days to improvement of 2 categories on the 7-point ordinal scale or hospital discharge in days, within 29 days Remdesivir (n = 414): 12 (8 to 24) SoC (n = 418): 11 (7 to 26) HR 0.92 (95% CI, 0.79 to 1.08)</p> <p>2. Days to NEWS-2 ≤ 2 or hospital discharge in days, within 29 days Remdesivir (n = 414): 11 (7 to 24) SoC (n = 418): 11 (6 to 29) HR = 1.03 (95% CI, 0.88 to 1.21)</p> <p>3. Days to hospital discharge in days, within 29 days Remdesivir (n = 414): 15 (10 to 29) SoC (n = 418): 13 (8 to 29) HR (95% CI): HR 0.94 (95% CI, 0.80 to 1.11)</p>	<p>No significant difference between the groups was observed for these outcomes.</p> <p>“In this randomised controlled trial, the use of remdesivir for the treatment of hospitalised patients with COVID-19 was not associated with clinical improvement at day 15 or day 29” (page 219 from ref 12)</p>

Reported results on outcomes of interest	Authors' conclusion
Time to ventilation	
Barratt-Due, 2021 (NOR-Solidarity)⁹	
Time to receipt of mechanical ventilation Remdesivir + SoC (n = 58) vs. SoC (n = 43): RR = 1.4 (95% CI, 0.4 to 5.8) HR = 1.3 (95% CI, 0.5 to 3.4)	"We found no effects of remdesivir on ... and the time to receipt of mechanical ventilation." (pages 5-6)
Progression to high-flow oxygen or NIPPV	
Beigel, 2020 (ACTT-1)¹³	
New use of new noninvasive ventilation or high-flow oxygen use during the study, day 29 Remdesivir + SoC (n = 307): 52 (17%; 95% CI, 13 to 22) Placebo + SoC (n = 266): 64 (24%; 95% CI, 19 to 30) RD% = -7 (95% CI, -14 to -1)	"Among the 573 patients who were not receiving noninvasive ventilation, high-flow oxygen, invasive ventilation, or ECMO at baseline, the incidence of new noninvasive ventilation or high-flow oxygen use was lower in the remdesivir group than in the placebo group" (page 1820)
Ali, 2022 (CATCO)⁸	
Need for new oxygen ^e ; defined as being on oxygen on day 2 and no oxygen therapy on day 1 Remdesivir (n = 634): 16 (22.5%) SoC (n = 647): 16 (29.6%) RR = 0.76 (95% CI, 0.42 to 1.38) RD% = -7.1 (95% CI, -2.3 to 8.5)	No interpretation
Need for mechanical ventilation (invasive mechanical ventilation or ECMO/VV-ECMO)	
Ali, 2022 (CATCO)⁸	
Need for new mechanical ventilation ^{c,e} (n = 1,168), defined as being on invasive ventilation from day 2 onward, but not on day 1 Remdesivir (n = 575): 46 (8.0%) SoC (n = 593): 89 (15.0%) RR = 0.53 (95% CI, 0.38 to 0.75) RD% = -7.0 (95% CI, -10.6 to -3.4)	"The benefit of treatment was most apparent for preventing the need for mechanical ventilation, suggesting probable added value for patients with less severe disease to avoid progression during hospital stay." (page E247)
Beigel, 2020 (ACTT-1)¹³	
New use of mechanical ventilation or ECMO during study, day 29 Remdesivir + SoC (n = 402): 52 (13%, 95% CI, 10 to 17) Placebo + SoC (n = 364): 82 (23%, 95% CI, 19 to 27) Difference: -10 (95% CI, -15 to -4)	"The incidence of new mechanical ventilation or ECMO use among the 766 patients who were not receiving these interventions at enrollment was lower in the remdesivir group than in the placebo group." (page 1820)

Reported results on outcomes of interest	Authors' conclusion
Spinner, 2022 (GSD-US-540-5774)¹⁴	
<p>Number of patients hospitalized requiring invasive mechanical ventilation or extracorporeal membrane oxygenation: second category on the 7-point ordinal scale (0 for all groups at baseline)</p> <p>Day 11 10-day remdesivir (n = 193): 1 (0.5%) 5-day remdesivir (n = 191): 0 (0%) SoC (n = 200): 4 (2%)</p> <p>Day 14 10-day remdesivir (n = 193): 1 (0.5%) 5-day remdesivir (n = 191): 0% SoC (n = 200): 5 (3%)</p> <p>Day 28 10-day remdesivir (n = 193): 1 (0.5%) 5-day remdesivir (n = 191): 0 (0%) SoC (n = 200): 4 (2%)</p>	<p>No specific interpretation on this.</p> <p>The overall conclusion on the distribution of the 7-point ordinal scale was “Among patients with moderate COVID-19, those randomized to a 10-day course of remdesivir did not have a statistically significant difference in clinical status compared with standard care at 11 days after initiation of treatment. Patients randomized to a 5-day course of remdesivir had a statistically significant difference in clinical status compared with standard care, but the difference was of uncertain clinical importance” (page 1056)</p>
Need for intubation	
Beigel, 2020 (ACTT-1)¹³	
<p>The combined number of subjects with respiratory failure or acute respiratory failure was 47 for remdesivir and 80 for placebo. Endotracheal intubations and serious adverse events (without a respiratory serious adverse event) were summarized as respiratory failures (Day 29)</p> <p>Remdesivir + SoC (n = 532): 39 (7.3%) Placebo + SoC (n = 516): 66 (12.8%)</p>	<p>“Our data also suggest that treatment with remdesivir may have prevented the progression to more severe respiratory disease, as shown by the lower proportion of serious adverse events due to respiratory failure among patients in the remdesivir group, as well as a lower incidence of new oxygen use among patients who were not receiving oxygen at enrollment and a lower proportion of patients needing higher levels of respiratory support during the study.” (page 1821)</p>

CI = confidence interval; ECMO = extracorporeal membrane oxygenation; HR = hazard ratio; ICU = intensive care unit; IQR = interquartile range; MD = mean difference; NA = not applicable; NEWS-2 = National Early Warning Score 2; NIPPV = noninvasive positive-pressure ventilation; OR = odds ratio; RD = risk difference; RR = relative risk; SoC = standard of care.

- ^a Additional calculations based on the reported data were made to derive effect estimates and/or aid in identifying statistical significance.
- ^b Number of patients in each arm were not reported, only total number available.
- ^c Unclear follow-up, we assumed 28 days, as it was related to hospitalization and study is part of the WHO Solidarity trial.
- ^d Estimates were from competing risk models and cause-specific proportional hazard models (with death as the competing risk).
- ^e Unclear whether new oxygen was high-flow or not.

In [Table 26](#), the reported results on the safety outcomes of interest from the randomized controlled trial are presented as in [Table 9](#). In addition, concluding comments by the study investigators are provided as reported in the RCT. This provides a summary of the perspective of the investigators on the results of their study. However, even though the RCT report has been peer-reviewed, caution in reading these comments must be exercised since investigators may have overinterpreted the associations and causality of their results.

Table 26

Reported Results on Safety Outcomes of Interest With Study Authors' Conclusion

Reported results on outcomes of interest	Authors' conclusion
Death	
Beigel, 2020 (ACTT-1)¹³	
1. Mortality through day 15, n (%) Remdesivir + SoC (n = 541): 35 (6.5%) Placebo + SoC (n = 532): 61 (11.5%) HR (95% CI): HR = 0.55 (95% CI, 0.36 to 0.83)	“The between group differences in mortality varied considerably according to baseline severity. However, the interaction tests suggest greater benefit (with respect to recovery and mortality) in lower ordinal score categories (7-point ordinal scale). This should not be interpreted as conclusively showing a lack of efficacy in higher ordinal score categories.” (page 1820)
2. Mortality over the entire study period, by day 29, n (%) Remdesivir (n = 541): 59 (10.9%) SoC (n = 532): 77 (14.5%) HR = 0.73 (95% CI, 0.52 to 1.03)	
Spinner, 2022 (GSD-US-540-5774)¹⁴	
Death on 7-category scale, n (%)	“All 9 deaths through day 28 occurred in patients aged 64 years or older, and none was attributed to remdesivir treatment.” (page 1054)
1. Day 11 10-day remdesivir (n = 193): 2 (1%) 5-day remdesivir (n = 191): 0 (0%) SoC (n = 200): 4 (2%)	
2. Day 14 10-day remdesivir (n = 193): 2 (1%) 5-day remdesivir (n = 191): 1 (1%) SoC (n = 200): 4 (2%)	
3. Day 28 10-day remdesivir (n = 193): 3 (1.6%) 5-day remdesivir (n = 191): 2 (1%) SoC (n = 200): 4 (2%)	

Reported results on outcomes of interest	Authors' conclusion
Ali, 2022 (CATCO)⁸	
<p>1. All-cause, in-hospital mortality, n = 1,267 (15 patients had missing hospital mortality and length of stay: 6 patients were still in hospital and 9 withdrew consent)^b Remdesivir (n = 626): 117 (18.7%) SoC (n = 641): 145 (22.6%) RR = 0.83 (95% CI, 0.67 to 1.03) RD% = -3.9 (95% CI, -8.3 to 1.03)</p> <p>2. Mortality by 60 days, n = 1,052 (230 patients withdrew consent or were lost to follow-up after discharge) Remdesivir (n = 512): 127 (24.8) SoC (n = 539): 152 (28.2) RR = 0.88 (95% CI, 0.72 to 1.07) RD% = -3.4 (95% CI, -8.8 to 1.9)</p>	<p>“Among 1,282 patients admitted with COVID-19 to 52 hospitals in Canada, in-hospital mortality of patients treated with remdesivir was lower than that of control patients. Small, regional trials are at high risk of being underpowered to detect modest, but important, treatment effects, and international collaboration is fundamental.</p> <p>This trial found that in Canadian patients in hospital with COVID- 19, remdesivir, in combination with standard care, improved secondary outcomes of need for mechanical ventilation in patients not ventilated at entry, compared with standard care alone, while being underpowered to detect a difference in mortality. Understanding which patient populations would have the largest benefit should be the focus of future meta-analyses.” (page E247)</p>
Barratt-Due, 2021 (NOR-Solidarity)⁹	
<p>1. Mortality during hospitalization, % (95% CI) Remdesivir + SoC (n = 42): 7.1 (1.8 to 17.5) SoC (n = 57): 7.0 (95% CI, 2.2 to 15.6) RR = 1.0 (95% CI, 0.2 to 4.6) HR = 1.0 (95% CI, 0.4 to 2.9)</p> <p>2. Mortality at day 28, % (95% CI) Remdesivir + SoC (n = 42): 2.4 (95% CI, 0.1 to 10.1) SoC (n = 57): 5.3 (95% CI, 1.3 to 13.1) RD% = -2.9 (95% CI, -10.3 to 4.5)</p> <p>3. Mortality at day 60, % (95% CI) Remdesivir +SoC (n = 42): 7.1 (95% CI, 1.8 to 17.5) SoC (n = 57): 5.3 (95% CI, 1.3 to 13.1) RD% = 1.9 (95% CI, -7.8 to 11.6)</p>	<p>“Neither remdesivir nor HCQ had any effect on mortality, the need for mechanical ventilation, or duration of hospital stay” (pages 6 to 7)</p>

Reported results on outcomes of interest	Authors' conclusion
Ader, 2022 (DisCoVeRy)¹²	
<p>1. Death at day 15: 7-point ordinal scale, n (%) Remdesivir (n = 414): 21 (5%) SoC (n = 418): 24 (6%) OR = 0.98 (95% CI, 0.77 to 1.25)</p> <p>2. Death at day 29: 7-point ordinal scale Remdesivir (n = 414): 34 (8%) SoC (n = 418): 38 (9%) OR = 1.11 (95% CI, 0.87 to 1.42)</p> <p>3. Death within 28 days Remdesivir (n = 414): 34 (8%) SoC (n = 418): 37 (9%) OR = 0.93 (95% CI, 0.57 to 1.52)</p> <p>4. In-hospital death Remdesivir (n = 420): 33 SoC (n = 423): 38 Adjusted OR: OR = 0.84 (95% CI, 0.51 to 1.37)</p> <p>5. Mortality at 3 months Remdesivir (n = 420): 43 SoC (n = 423): 49 Adjusted OR: OR = 0.87 (95% CI, 0.56 to 1.36)</p>	<p>"In this randomised controlled trial, the use of remdesivir for the treatment of hospitalised patients with COVID-19 was not associated with clinical improvement at day 15 or day 29, nor with a reduction in mortality." (page 219 in ref 12)</p> <p>"Remdesivir did not have a significant effect on in-hospital mortality nor on mortality at 3 months." (page 764 in ref 11)</p>
Nevalainen, 2022 (SOLIDARITY Finland)¹⁰	
<p>1. Mortality during hospitalization^b Remdesivir (n = 103): 1 (0.9%) SoC (n = 88): 4 (4.3)</p> <p>2. At 1 year, n = 181 Remdesivir (n = 103): 5 (4.4%) SoC (n = 88): 5 (5.3%) RR = 0.82 (95% CI, 0.25 to 2.76) RD% = -0.9 (95% CI, -7.9 to 5.3)</p>	<p>No comparison interpretation between groups. "Patients experienced much lower in-hospital mortality rates in Finland (2.4%) than in the global trial (15.0%) and were therefore a potentially more suitable patient population (likely earlier phase of the disease) for an antiviral drug." (page 3)</p>
SAEs and grade 3 or 4 AEs, total	
Beigel, 2020 (ACTT-1)¹³	
<p>1. At least 1 SAE, 29 days, n (%) Remdesivir + SoC (n = 532): 131 (24.6%) Placebo + SoC (n = 516): 163 (31.6%) P = 0.010</p> <p>2. Grade 3 and 4 AEs Remdesivir + SoC (n = 532): 273 (51.3%) Placebo + SoC (n = 516): 295 (57.2%) P = 0.058</p>	<p>No specific interpretation for these data.</p>

Reported results on outcomes of interest	Authors' conclusion
Spinner, 2022 (GSD-US-540-5774)¹⁴	
<p>1. Any SAE, 28 days, n (%)</p> <p>10-day remdesivir (n = 193): 10 (5%)</p> <p>5-day remdesivir (n = 191): 9 (5%)</p> <p>SoC (n = 200): 18 (9%)</p> <p>2. Any grade \geq 3 AE</p> <p>10-day remdesivir (n = 193): 24 (12%)</p> <p>5-day remdesivir (n = 191): 20 (10%)</p> <p>SoC (n = 200): 24 (12%)</p>	<p>"...the rates of grade 3 or higher adverse events and serious adverse events were not higher in the 10-day remdesivir group than in the 5-day remdesivir and standard care groups."(page 1055)</p>
Barratt-Due, 2021 (NOR-Solidarity)⁹	
<p>Patients with serious AEs^d, 28 days, n (%)</p> <p>Remdesivir (n = 42): 8 (15.4%)</p> <p>SoCe (n = 87): 13 (14.9%)</p>	<p>"Most other serious adverse events were related to respiratory failure and interpreted as attributable to disease Progression." (page 6)</p> <p>No interpretation for comparison.</p>
Ader, 2022 (DisCoVeRy)¹²	
<p>1. Any SAE, 29 days, n (%)</p> <p>Remdesivir (n = 410): 147 (35.9%)</p> <p>SoC (n = 423): 138 (32.6%)</p> <p>OR 1.77 (95% CI, 0.87 to 1.57)</p> <p>2. Grade 3 or 4 AE</p> <p>Remdesivir (n = 410): 143 (34.9%)</p> <p>SoC (n = 423): 150 (36.2%)</p> <p>OR = 0.98 (95% CI, 0.73 to 1.32)</p>	<p>"Among the 833 patients included in the safety analysis, no significant difference was evidenced in the occurrence of grade 3–4 adverse events nor of serious adverse events." (page 764 of ref 11)</p>
Withdrawal of treatment due to AEs	
Barratt-Due, 2021 (NOR-Solidarity)⁹	
<p>Withdrawal of treatment due to AEs</p> <p>Remdesivir + SoC (n = 42): 0</p> <p>SoCe (n = 87): 0</p>	<p>No interpretation. 0 events in both groups</p>
Spinner, 2022 (GSD-US-540-5774)¹⁴	
<p>Discontinuation of treatment because of AEs, N (%)</p> <p>10-day remdesivir (n = 93): 8 (4%)</p> <p>5-day remdesivir (n = 191): 4 (2%)</p> <p>SoC (n = 200): NR</p>	<p>No interpretation</p>

Reported results on outcomes of interest	Authors' conclusion
Beigel, 2020 (ACTT-1)¹³	
Discontinued due to AEs or SAEs, other than death leading to treatment discontinuation, n (%)	No interpretation
Remdesivir + SoC (n = 532): 52 (9.8%)	
Placebo + SoC (n = 516): 70 (13.6%)	
SAE – acute kidney injury	
Ali, 2022 (CATCO)⁸	
Day 5 serum creatinine ^f , mean ± SD; median (IQR), n = 936 ^g	"There was no difference in safety events of new dialysis, change in creatinine, or new hepatic dysfunction between the 2 groups." (page E242)
Remdesivir: 86.7 ± 78.0; 71 (IQR, 57 to 88.5)	
SoC: 87.7 ± 79.2; 69 (IQR, 57 to 87.5)	
MD = -0.92 (95% CI, -10.9 to 9.1)	
Median difference = -1 (95% CI, -4 to 2)	
New dialysis ^f : Defined as dialysis for those who were not on dialysis at baseline (16 patients were on dialysis on day 1 and were excluded), n (%)	
Remdesivir (n = 625): 16 (2.6%)	
SoC (n = 640): 15 (2.3%)	
RR = 1.09 (95% CI, 0.54 to 2.19)	
RD% = 0.2 (95% CI, -1.5 to 1.9)	
Spinner, 2022 (GSD-US-540-5774)¹⁴	
Creatinine clearance decrease ^f , n (%), up to 28 days	No specific interpretation for these outcomes.
1. Any grade	"Adverse events were experienced by 51% of patients in the 5-day remdesivir group, 59% in the 10-day remdesivir group, and 47% in the standard care group. The difference in proportions between the 5-day remdesivir group and standard care was not statistically significant (4.8%; 95% CI, -5.2% to 14.7%; P = .36), but the difference between the 10-day remdesivir group and standard care was significant (12.0%; 95% CI, 1.6% to 21.8%; P = .02)." (page 1054)
10-day remdesivir (n = 176): 45 (26%)	
5-day remdesivir (n = 178): 26 (15%)	
SoC (n = 183): 55 (30%)	
2. Grade 3 (30 to < 60 mL/min or 30% to < 50% decrease from baseline)	
10-day remdesivir (n = 176): 7 (4%)	
5-day remdesivir (n = 178): 4 (2%)	
SoC (n = 183): 9 (5%)	
3. Grade 4 (< 30 mL/min, ≥ 50% decrease from baseline, or dialysis needed)	
10-day remdesivir (n = 176): 2 (1%)	
5-day remdesivir (n = 178): 0 (0%)	
SoC (n = 183): 5 (3%)	

Reported results on outcomes of interest	Authors' conclusion	
Beigel, 2020 (ACTT-1)¹³		
Serious SAEs occurring in > 5 patients, n (%), 29 days	No interpretation for the specific SAE.	
1. Acute kidney Injury, under SAEs Remdesivir + SoC (n = 532): 7 (1.3%) Placebo + SoC (n = 516): 12 (2.3%)	"The most common nonserious adverse events occurring in at least 5% of all patients included decreased glomerular filtration rate, decreased hemoglobin level, decreased lymphocyte count, respiratory failure, anemia, pyrexia, hyperglycemia, increased blood creatinine level, and increased blood glucose level. The incidence of these adverse events was generally similar in the remdesivir and placebo groups." (page 1821)	
2. Renal failure, under SAEs Remdesivir + SoC (n = 532): 2 (0.4%) Placebo + SoC (n = 516): 5 (1.0%)		
3. Glomerular filtration rate decreased, under SAEs Remdesivir + SoC (n = 532): 5 (0.9%) Placebo + SoC (n = 516): 2 (0.4%)		
Nonserious AEs		
4. Creatinine renal clearance decreased Remdesivir + SoC (n = 532): 4 (0.8%) Placebo + SoC (n = 516): 6 (1.2%)		
5. Composite of glomerular filtration rate decreased, acute kidney injury, or renal failure Remdesivir + SoC (n = 532): 14 (2.6%) Placebo + SoC (n = 516): 17 (3.3%)		
6. Composite of glomerular filtration rate decreased, acute kidney injury, blood creatinine increased, or creatinine renal clearance decreased Remdesivir + SoC (n = 532): 85 (16.0%) Placebo + SoC (n = 516): 105 (20.3%)		
Ader, 2022 (DisCoVeRy)¹²		
SAE – acute kidney injury ^b , excluding acute renal failures defined based on the RIFLE classification; n (%), 29 days Remdesivir (n = 406): 12 (3%) SoC (n = 418): 15 (4%)	No specific interpretation for this outcome.	
SAE – acute liver injury		
Ali, 2022 (CATCO)⁸		
New hepatic dysfunction ⁱ , defined as acute liver function as clinically determined or ALT at day 5 more than twice ALT at day 1, n (%) Remdesivir (n = 625): 82 (13.1%) SoC (n = 642): 88 (13.7%) RR = 0.96 (95% CI, 0.72 to 1.26) RD% = -0.6 (95% CI, -4.4 to 3.1)	"There were no differences in secondary safety outcomes between intervention groups in serum creatinine on day 5, incidence of new dialysis or incidence of hepatic dysfunction." (page E246)	

Reported results on outcomes of interest	Authors' conclusion
Barratt-Due, 2021 (NOR-Solidarity)⁹	
SAE – hepatobiliary disorder Remdesivir +SoC (n = 42): 0 (0%) SoCe (n = 87): 1 (1.1%)	No interpretation
Ader, 2022 (DisCoVeRy)¹²	
Hepatobiliary disorders, including 3 kinds: cholangitis, hepatocellular injury, and hepatorenal syndrome ^f ; n (%) Remdesivir (n = 406): 1 (0%), hepatorenal syndrome SoC (n = 418): 2 (0%), 1 cholangitis and 1 hepatocellular injury	No interpretation
Spinner, 2022 (GSD-US-540-5774)¹⁴	
ALT increase, n (%), up to 28 days	Interpretation is available only for total AEs and SAEs, and not for the individual events. For total SAE: "Serious adverse events were less common in the remdesivir groups (5% in both 5-day and 10-day groups) than in the standard care group (9%), differences of -4.3% (95% CI, -9.7% to 0.9%; P = .11) for the 5-day remdesivir group vs standard care and -3.8% (95% CI, -9.3% to 1.4%; P = .17) for the 10-day remdesivir group vs standard care." (page 1054)
1. Any grade	
10-day remdesivir (n = 177): 57 (32%)	
5-day remdesivir (n = 179): 61 (34%)	
SoC (n = 182): 71 (39%)	
2. Grade 3 (> 5 to 10 times upper limit of normal)	
10-day remdesivir (n = 177): 6 (3%)	
5-day remdesivir (n = 179): 4 (2%)	
SoC (n = 182): 11 (6%)	
3. Grade 4 (> 10 times upper limit of normal)	
10-day remdesivir (n = 177): 0 (0%)	
5-day remdesivir (n = 179): 0 (0%)	
SoC (n = 182): 3 (2%)	
Aspartate aminotransferase (AST) increase, n (%), up to 28 days	
1. Any grade	
10-day remdesivir (n = 175): 56 (32%)	
5-day remdesivir (n = 177): 56 (32%)	
SoC (n = 182): 60 (33%)	
2. Grade 3 (> 5 to 10 times upper limit of normal)	
10-day remdesivir (n = 175): 2 (1%)	
5-day remdesivir (n = 177): 3 (2%)	
SoC (n = 182): 6 (3%)	
3. Grade 4 (> 10 times upper limit of normal)	
10-day remdesivir (n = 175): 0 (0%)	
5-day remdesivir (n = 177): 1 (1%)	
SoC (n = 182): 5 (3%)	

Reported results on outcomes of interest	Authors' conclusion
Beigel, 2020 (ACTT-1)¹³	
1. The combined number of patients with transaminases increased ^l , AST increased, or ALT increased; n (%) Remdesivir + SoC (n = 532): 32 (6%) Placebo + SoC (n = 516): 55 (11%)	No interpretation for these outcomes. Relevant conclusions are for most common nonserious adverse events
2. Liver function test increased ^h Remdesivir + SoC (n = 532): 3 (0.6%) Placebo + SoC (n = 516): 3 (0.6%)	“The most common nonserious adverse events occurring in at least 5% of all patients included decreased glomerular filtration rate, decreased hemoglobin level, decreased lymphocyte count, respiratory failure, anemia, pyrexia, hyperglycemia, increased blood creatinine level, and increased blood glucose level. The incidence of these adverse events was generally similar in the remdesivir and placebo groups.” (page 1821)
3. Hepatobiliary disorders: hyperbilirubinemia ^h Remdesivir + SoC (n = 532): 2 (0.4%) Placebo + SoC (n = 516): 3 (0.6%)	
SAE – thrombocytopenia	
Ader, 2022 (DisCoVeRy)¹²	
Thrombocytopenia, not defined under SAEs, n (%) Remdesivir (n = 406): 0 (0%) SoC (n = 418): 1 (0%)	No interpretation
Barratt-Due, 2021 (NOR-Solidarity)⁹	
Blood and lymphatic system disorders, not defined under SAEs, n (%) Remdesivir (n = 42): 0 (0%) SoC ^e (n = 87): 0 (0%)	No interpretation, 0 events for both groups
Spinner, 2022 (GSD-US-540-5774)¹⁴	
SAE – thrombocytopenia, n (%) 10-day remdesivir (n = 193): 0 (0%) 5-day remdesivir (n = 191): 0 (0%) SoC (n = 200): 0 (0%)	No interpretation, 0 events for both groups
Beigel, 2020 (ACTT-1)¹³	
Platelet count decreased ^k Remdesivir + SoC (n = 532): 6 (1.1%) Placebo + SoC (n = 516): 2 (0.4%)	No interpretation.

AE = adverse event; ALT = alanine transaminase; AST = aspartate aminotransferase; CI = confidence interval; HR = hazard ratio; IQR = interquartile range; MD = mean difference; OR = odds ratio; RD = risk difference; RR = relative risk; SAE = serious adverse event; SoC = standard of care; WDAE = withdrawal due to adverse event; RIFLE = Risk, Injury, Failure, Loss of kidney function, and End-stage kidney disease; NC = not calculated; NR = not reported.

^a Additional calculations based on the reported data were made to derive effect estimates and/or aid in identifying statistical significance.

- ^b Unclear follow-up, we assumed 28 days, as it was related to hospitalization and study is part of the WHO Solidarity trial.
- ^c All analyses were adjusted for disease severity at randomization. Deaths for days 3, 5, 8, and 11 were also provided in this study.
- ^d This study also provided the number of events, since a patient could have more than 1 event. These event numbers were 20 for SoC and 13 for remdesivir + SoC.
- ^e The SoC group is combination to 2 SoC groups considered in the study.
- ^f Outcome was not defined as serious or nonserious in the study report.
- ^g Number of patients in each group were not reported, only the total number available.
- ^h There were different numbers on acute kidney injury (15 of 406 [4%] for remdesivir and 18 of 418 [4%] for SoC) in the supplementary file, but they were not defined as SAEs.
- ⁱ Outcome not defined as SAE in the study report.
- ^j Outcome was defined as nonserious adverse event occurring in 5 or more patients.
- ^k Outcome considered under nonserious AEs.

Appendix 6: Detailed Characteristics and ROB for the WHO Solidarity Trial

Note that this appendix has not been copy-edited.

Table 27

WHO Solidarity Trial Consortium, 2022 (WHO Solidarity) – Study Characteristics and ROB

Study characteristics	Description
Methods	Simple, international, open-label, randomized trial (1:1). Randomization was unstratified Time period: March 22, 2021, to January 29, 2021 Trial registration: NCT04315948
Participants	N randomized: 8,320 Inclusion: Contraindication to any locally available study drug. Exclusion Criteria: <ul style="list-style-type: none"> • Protocol did not define exclusion criteria, but mentioned 3 possible contraindications to enrolment - serious chronic liver or heart disease, or pregnancy.
Interventions	Intervention 1: Remdesivir intravenous infusion, 200 mg on day 0 and 100 mg on days 1–9 Intervention 2: Local standard of care. (Undefined) Co-interventions: Investigators reported the percentage of use of selected nonstudy drugs in each groups. These drugs included: corticosteroids (most common), convalescent plasma, anti-IL-6 medication, nontrial interferon, and nontrial antiviral.
Outcomes	Primary outcome: <ul style="list-style-type: none"> • In-hospital mortality, subdivided by disease severity. Secondary outcomes: <ul style="list-style-type: none"> • Progression to ventilation if not already ventilated, and time to discharge from hospital. • Cause-specific mortality was not a primary or secondary outcome, although cardiac-related deaths are analysed in the appendix. • Composite analyses of ventilation or death in those not ventilated at entry.
Country and setting	WHO in collaboration with national co-ordinators and principal investigators in 35 countries (in Europe, Canada, Latin America, Asia, and Africa)
Funding source from industry	Gilead Science donated remdesivir, but had no role in other aspects of research.

Risk of bias		
Bias	Judgement	Support for judgement
Adequate sequence generation	Unclear	Randomization through computerized system - low risk. From published paper "For each drug, all patient characteristics were reasonably well balanced between the study drug and control groups" (page 1946) Lack of stratification by countries may still be a concern.
Allocation concealment	Low	Central randomization
Blinding of participants and personnel	Unclear	Although outcomes are objective, lack of blinding may lead to risk of performance and attrition bias that could affect some outcomes.
Blinding of outcome assessors	Low	Data analysis was blinded. Assessment of outcomes such as mortality and ventilation are objective so although study was open-label, the ROB is low.
Incomplete outcome data Loss to follow-up/ missing data	Low	"Of 4077 such patients allocated remdesivir, 3892 (95.5%) were taking remdesivir halfway through the scheduled treatment period, compared with 73 (1.8%) of 4057 such patients allocated compared to control." (page 1946)
Selective outcome reporting	High	All outcomes specified in the protocol are reported in the results. However, in the protocol under schedule of assessment they state under Schedule of Assessments "Report any serious and unexpected adverse reactions to study website" There was no reporting of adverse events which would be expected in an intervention study therefore judged high ROB.
Other sources of bias	Low	None apparent

