

# Remdésivir inefficace : comment la Commission européenne s'est laissée séduire par Gilead

Covid-19

Par Etienne Champion

Publié le 05/12/2020 à 12:00

Depuis le 20 novembre, l'OMS déconseille le Remdésivir pour traiter le Covid. En octobre, la Commission européenne avait signé un contrat pour permettre aux États européens d'acheter jusqu'à 1,2 milliard de dollars de ce traitement. L'institution s'est-elle fait berné ? Nous lui avons posé la question.

## I LES RÉSULTATS DE L'OMS : FIN DE PARTIE POUR LE REMDÉSIVIR ?

Un tournant dans l'interminable feuilleton de la course au traitement contre le Covid-19 ? Vendredi 20 novembre, l'Organisation mondiale de la santé a rendu un avis négatif contre le Remdésivir, produit par le laboratoire américain Gilead, faute de preuves quant à son efficacité.

La [recommandation de l'OMS](#) estime que "les éléments de preuve ne laissent entrevoir aucun effet significatif sur la mortalité, le recours à la ventilation mécanique, l'accélération de l'amélioration de l'état clinique et d'autres résultats sanitaires importants du côté du patient." Elle s'appuie sur les résultats de quatre essais cliniques internationaux – 7.000 patients au total – notamment Solidarity, l'étude de l'OMS, dont les résultats préliminaires ont été publiés le 15 octobre. Ceux-ci statuaient déjà en défaveur du Remdésivir.

L'enjeu de ces annonces est de taille et les regards se tournent vers la Commission européenne. Au mois d'octobre, cette dernière a en effet conclu un contrat avec le laboratoire Gilead, qui permet toujours aux États européens d'acheter jusqu'à 1,2 milliard de dollars de Remdésivir. De l'argent jeté par les fenêtres ?

## II COMMENT LA COMMISSION EUROPÉENNE A FAIT CONFIANCE À GILEAD

Reprenons la chronologie des événements. Le registre de transparence de la Commission [accessible [ici](#)] rend compte des rencontres entre la commissaire européenne à la santé, Stella Kyriakides, et la direction de Gilead. Dès le 7 avril, il est question de "discussions sur les potentiels traitements et les essais cliniques en cours". À cette époque, la France et l'Europe remettent leurs choix de traitement à *Discovery* et *Solidarity*, les deux grandes études dites "randomisées" de l'OMS dont la crédibilité méthodologique est attendue comme juge de paix.

Rencontres entre la commissaire européenne à la santé, Stella Kyriakides, et la direction de Gilead.  
Source : Registre de transparence de la Commission européenne.

Le 29 avril, les résultats d'une autre étude, sur le sol américain, des *National Institutes of Health* (dite "ACTT-1") sont rendus publics : s'ils ne montrent aucun effet sur la mortalité, ils évoquent une efficacité relative du Remdésivir, sur la durée de rétablissement clinique. Deux jours plus tard, tout s'accélère pour Gilead : la FDA, l'agence américaine des médicaments, délivre une autorisation de mise sur le marché d'urgence et le patron de la firme, Daniel O'Day, annonce faire œuvre de charité en... "donnant" tout son stock aux patients américains.

Retour en Europe. Le 6 mai, une visioconférence a lieu entre la commissaire à la Santé et Gilead. Les deux parties évoquent "*les besoins des États membres et la distribution du Remdésivir en cas d'autorisation de mise sur le marché.*" Nous voici le 25 juin, bonne nouvelle pour Gilead : le Remdésivir devient le premier traitement à recevoir une autorisation conditionnelle de mise sur le marché européen par l'Agence européenne des médicaments (EMA). 6 juillet, nouvelle visioconférence : Stella Kyriakides et Gilead planchent sur "*la future stratégie pharmaceutique*" des deux bords. Côté français, le 15 juillet, la France s'aligne et accorde une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) au Remdésivir. 28 juillet : la commissaire européenne Stella Kyriakides [passe un contrat](#) à hauteur de 63 millions d'euros avec Gilead, pour 33.380 patients, via l'instrument d'aide d'urgence (ESI). Un fonds qui puise dans le budget de l'Union européenne, géré de manière centralisée par la Commission pour faire face à la crise sanitaire. En août et en septembre, la Commission livre ces stocks aux États qui le demandent, dont la France.

Nous voici en octobre, et son contexte de risque de deuxième vague. Gilead souhaite fournir l'Europe mais sans signer un accord avec chacun des États. Le laboratoire et la Commission européenne procèdent alors d'une autre façon. Ils signent, le 8 octobre, un "[accord de passation conjointe de marché](#)". Explications : ce "contrat-cadre" fournit aux États européens un accès privilégié au Remdésivir mais c'est à chacun d'entre eux de régler la note via leurs budgets nationaux. Le montant maximal des potentiels achats européens à Gilead grâce à ce contrat ? 1,2 milliard de dollars, à raison de 2.440 dollars par patient traité, selon Reuters. Un montant élevé, quand on sait que son coût de fabrication est estimé à 5.58 dollars, selon [les calculs d'une équipe de chercheurs](#). Par crainte d'une pénurie, de nombreux États européens ont passé commande. Soit 640.000 doses (il faut six doses pour traiter un patient), comme le relate [l'enquête du Monde](#).

Mais en plus d'être chers, ces traitements vont devenir encombrants. Une semaine après la signature du contrat-cadre par la Commission européenne, les résultats préliminaires de l'essai clinique *Solidarity* annoncés par l'OMS le 15 octobre soulignent l'inefficacité du Remdésivir.

La Commission n'était donc pas au courant de ces résultats à venir ? Dans [une enquête sur les méthodes de Gilead](#), le magazine américain *Science* a interrogé un porte-parole de la Commission. Selon lui, les mauvais résultats de *Solidarity* dont Gilead a eu connaissance dès le 23 septembre, n'ont pas été révélés lors des négociations ayant donné lieu au contrat du 8 octobre. Et la Commission n'en a été informée que... le lendemain de la signature de son contrat avec Gilead.

De son côté, la firme américaine s'est justifiée de ce silence auprès de la Commission en affirmant n'avoir reçu à l'époque que des données trop "*fortement expurgées*" pour lui transmettre. Dans [Le Monde](#) la virologue française Marie-Paule Kieny, qui a participé à *Solidarity*, juge la situation : "*Il y a un problème de transparence si la société Gilead – qui connaissait les résultats – n'a pas signalé à la Commission européenne leur existence. Il est aussi regrettable que la Commission n'ait pas pris des renseignements auprès de l'OMS sur l'avancée du plus gros essai mené avec le Remdésivir.*"

### III LA "MÉTHODE" GILEAD : SOLIDARITY A TORT, L'ÉTUDE "ACTT-1" A RAISON

Depuis le désaveu de l'OMS, Gilead continue de défendre le Remdésivir mordicus. Pour cela, la stratégie de Gilead repose sur deux piliers : la relativisation des données de *Solidarity* pour l'un, et la promotion

systématique de l'essai dirigé par les instituts de santé américains (dit "ACTT-1") pour l'autre. Celui qui a permis l'autorisation de mise sur le marché de son traitement aux États-Unis et en Europe.

Pour relativiser la portée de *Solidarity* le jour de la sortie de ses résultats préliminaires, le 15 octobre, le laboratoire a mis en cause leur validité en affirmant qu'"on ne sait pas si des données concluantes peuvent être tirées des résultats de l'étude". Dans une [lettre ouverte](#), le 22 octobre, le médecin en chef du laboratoire conteste la rigueur méthodologique de l'OMS en expliquant que ses tests ont été effectués dans des "régions du monde qui ne participent généralement pas aux études mondiales", et évoque "la variabilité de la mise en œuvre de l'étude, des contrôles standards des soins et des populations de patients entre les sites d'essai." Il vante par ailleurs l'étude américaine "ACTT-1" avec ténacité : "Nous savons d'après l'essai "ACTT-1" que le Remdésivir conduit à une récupération plus rapide de cinq jours chez les patients hospitalisés."

Cet argument des "cinq jours de récupération gagnés chez les patients hospitalisés" via l'étude ""ACTT-1"" est devenu l'alpha et l'oméga de la rhétorique de Gilead. Le groupe l'a également utilisé à travers les médias. Dans [le magazine L'Express](#) le 2 novembre, deux cadres du groupe américain, Diana Brainard et Michel Joly, affirment : "L'essai dirigé par les National Institutes of Health ("ACTT-1") démontre que notre traitement réduit de cinq jours la durée des symptômes." De même, ils déconsidèrent à leur tour les résultats de *Solidarity* : "Nous restons très prudents quant à l'interprétation des résultats de *Solidarity*. Nous préférons attendre qu'ils soient publiés dans une revue scientifique et validés par des pairs indépendants. (...) Pour enrôler autant de patients dont les systèmes de soins diffèrent, ils ont dépriorisé la collecte rigoureuse de données."

Ampoule de Remdésivir.

© dpa Picture-Alliance via AFP

La question mérite d'être posée : *Solidarity* souffre-t-elle de problèmes de rigueur ? Ces attaques de la part des cadres de Gilead ont provoqué la colère des scientifiques qui ont dirigé l'étude, dont la Française Marie-Paule Kieny. "C'est épouvantable de voir comment Gilead tente de dénigrer *Solidarity*, a-t-elle déclaré dans *Science*. (...) Prétendre que cet essai n'a aucune valeur parce qu'il se déroule dans des pays à faible revenu est une injure."

Philippe Froguel, professeur au CHU de Lille et à l'*Imperial College* de Londres, apporte à Marianne son éclairage : "C'est une technique très classique des grands labos pour décrédibiliser une étude, que Servier a utilisée dans l'affaire du Mediator : 'pile je gagne, face tu perds'. Une petite étude ? Elle est trop peu significative. Une grosse étude ? Ses critères sont trop peu rigoureux car parmi les patients certains viennent de pays trop lointains. Gilead parvient alors à mettre en doute les résultats de *Solidarity*."

"On peut trouver une efficacité à toute étude si l'on retient seulement les patients qui ont les yeux bleus et une jambe de bois." Marie-Paule Kieny

Quid, maintenant, du second argument massue de Gilead, ces "cinq jours de récupération gagnés chez les patients hospitalisés" que suggère l'étude "ACTT-1" ? Rappelons d'abord qu'elle a été menée en partenariat avec les instituts de santé américains. Mais surtout que, selon [une enquête](#) du *Washington Post*, les chercheurs du gouvernement chargés de l'étude ont modifié les critères d'évaluation du Remdésivir pendant son déroulement : "Le taux de mortalité comme mesure primaire des résultats a été retiré, remplacé par le temps que mettent les patients à se rétablir." Ce changement de critère (consultable [sur le site gouvernemental](#) qui supervise les essais cliniques américains) opéré deux semaines avant les autorisations émises par l'agence américaine des médicaments (FDA) et la première invocation de ces "cinq jours de récupération gagnés", avait suscité la consternation des spécialistes en essais cliniques interrogés par le *Washington Post*. Comme Henry Drysdale, expert en transparence des essais cliniques de l'Université d'Oxford : "Il est extrêmement inquiétant que ces résultats très importants aient été écartés du résultat principal."

Dans *Science*, Marie-Paule Kieny procède par métaphore pour décrire les biais de Gilead et son obstination à s'en remettre à l'étude américaine "ACTT-1" : *"On peut trouver une efficacité à toute étude si l'on retient seulement les patients qui ont les yeux bleus et une jambe de bois."*

## IV QUAND LA COMMISSION EUROPÉENNE REPREND LA DÉFENSE DE GILEAD

"ACTT-1" ou non, depuis, l'étude de l'OMS a fourni ses résultats. Dès lors, une question se pose : comment la Commission européenne, qui a signé un tel contrat avec Gilead, considère-t-elle les conclusions de l'OMS ? Contactée par *Marianne*, cette dernière s'explique : *"Nous prenons note que l'OMS a maintenant mis à jour ses lignes directrices sur l'utilisation du Remdésivir. L'Agence européenne des médicaments a demandé les données complètes de Solidarity à l'OMS et évaluera les preuves de l'essai Solidarity, ainsi que d'autres données disponibles, pour voir si des modifications sont nécessaires à son autorisation de mise sur le marché. Pour le moment, il n'y a aucun changement aux utilisations autorisées de Remdésivir."*

Si une nouvelle étude de l'Agence européenne des médicaments est en cours, la Commission européenne ne se déjuge pas sur le Remdésivir pour le moment. La virologue Marie-Paule Kieny n'a guère de doute sur la suite, comme elle l'explique à *Marianne* : *"Les données complètes de Solidarity viendront compléter prochainement les données préliminaires déjà publiées et renforceront sans nul doute les résultats déjà communiqués."*

© Yonhap News/Newscom/SIPA

La Commission européenne préfère donc justifier sa position et l'autorisation de mise sur le marché européen du Remdésivir en invoquant l'étude "ACTT-1" et l'argument des "cinq jours de récupération gagnés". Elle affirme à *Marianne* : *"L'autorisation de mise sur le marché conditionnelle du 3 juillet 2020 est basée sur un essai randomisé ("ACTT-1"), qui a montré une amélioration du temps de récupération chez les patients hospitalisés. Plus précisément, dans la population globale de l'étude, les patients traités par Remdésivir se sont rétablis après environ 11 jours, contre 15 jours pour les patients sous placebo."*

Au moins 220 millions d'euros empochés

*"C'est cynique, mais Gilead est dans son rôle en signant des contrats en sachant que les résultats sont négatifs, ils font comme toutes les entreprises : tout ce qui n'est pas illégal pour se vendre est du registre du possible. Le vrai problème, c'est que la Commission ait donné son feu vert dans ces conditions"*, résume Philippe Froguel. Comment expliquer une telle confiance de la part de la Commission européenne envers Gilead ? Le registre de transparence de la Commission [consultable [ici](#)] nous renseigne sur le budget annuel de Gilead en lobbying auprès des instances européennes : environ 800.000 euros, en 2019. Mais il s'agit de pratiques courantes pour la Commission, d'un montant comparable à ceux des autres labos : 300.000 euros pour AbbVie et 800.000 pour Pfizer sur la même période.

Les regards se tournent désormais vers l'exécutif européen, alors que les annonces de *Solidarity* risquent de mettre un coup d'arrêt aux commandes de Remdésivir. Et que Gilead risque de ne pas atteindre le pactole potentiel de 1,2 milliard de dollars. L'enquête du [Monde](#) dénombre 640.000 doses déjà vendues, lesquelles ont rapporté plus de 220 millions d'euros à Gilead. Toujours selon le quotidien, trente-sept pays, dont certains n'appartenant pas à l'Union européenne mais que la Commission a incorporé au contrat, ont apposé leur signature avec Gilead. Et il est désormais impossible pour eux de renoncer à celles-ci, ni de renégocier les prix durant les six prochains mois. La Belgique par exemple, [a dépensé 4.3 millions d'euros](#) via ce contrat, et la commande a été passée après les résultats négatifs de *Solidarity*, rendus le 15 octobre. Dans la presse, le ministre de la Santé belge a expliqué qu'il ne prenait en compte *"que les directives européennes"*, celle de la Commission et de l'Agence européenne du médicament, favorables au traitement.

## V LA FRANCE ET LE REMDÉSIVIR : FLOU ARTISTIQUE

Quid de la France dans tout cela ? Comme l'explique *Le Monde*, elle fait exception parmi la frénésie de commandes d'octobre. Notamment grâce à un garde-fou. La Haute Autorité de santé [a considéré le 17 septembre](#) que le service médical du Remdésivir était faible et que l'accès à son remboursement n'était pas justifié, en statuant sur les résultats de l'essai ACTT-1.

Reste que si la France n'a pas participé à cette commande groupée, les directives de la Direction générale de la santé (DGS) appuyées sur celles de la Commission européenne ont conduit, jusqu'à ce mois de novembre, à l'utilisation des stocks de Remdésivir payés par la Commission en juillet, malgré les avis négatifs de la Haute autorité de Santé. C'est ce que prouve une note de la DGS, signée par Jérôme Salomon, que *Marianne* publie ci-dessous. Datée du 14 octobre, elle invoque "*l'autorisation de mise sur le marché conditionnelle de la Commission européenne*", et annonce une "*mise à disposition des prescripteurs hospitaliers des doses allouées par la Commission européenne*". Cette note suggère aux hospitaliers de passer outre la fin de l'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) du traitement en France, qui a eu lieu le 23 octobre. Et évoque des livraisons de Remdésivir aux hôpitaux allant jusqu'au 1er novembre (semaine 44).

Note de la Direction générale de la Santé (DGS) en date du 14 octobre.  
© Document "Marianne".

D'où une situation plus que brumeuse sur le terrain, où des stocks de Remdésivir ont continué d'affluer jusqu'à début novembre malgré les résultats négatifs de l'annonce finale de l'OMS du 20 novembre. Un infectiologue parisien, très gêné par les consignes de prescription de Remdésivir du pharmacien-chef de son hôpital, témoigne auprès de *Marianne* : "*Certains hôpitaux parisiens utilisaient encore le Remdésivir jusqu'à fin novembre. Ces prescriptions qui s'assoient sur les recommandations de la Haute autorité de Santé et de l'OMS montrent l'influence de la démarche de la Commission européenne. Certains ont tout de même refusé le Remdésivir, d'autres y recourent toujours dans leur protocole de soin.*"

Des difficultés pour les soignants français qui ne perturberont que peu le géant américain. De son côté, alors que l'OMS vient d'annoncer l'inefficacité de sa molécule, il a vu son chiffre d'affaires trimestriel augmenter de 17 % à 6,58 milliards de dollars : près de 900 millions de dollars supplémentaires. 2020, une belle année pour Gilead au bout du compte.

À LIRE AUSSI : [Course aux vaccins : doses payées par les États européens, surdoses de cash pour les labos](#)

Par Etienne Champion