

30 décembre 2020

Réponse en
continu

COVID-19 et anticorps monoclonaux neutralisant le SARS-CoV-2

Une production de l'Institut
national d'excellence en santé
et en services sociaux (INESSS)

Cette réponse en continu a été préparée par les professionnels scientifiques de la Direction de l'évaluation et de la pertinence des modes d'intervention en santé et de la Direction de l'évaluation des médicaments et des technologies à des fins de remboursement de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

RESPONSABILITÉ

L'INESSS assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitif de ce document au moment de sa publication. Les positions qu'il contient ne reflètent pas forcément les opinions des personnes consultées aux fins de son élaboration.

MISE À JOUR

Suivant l'évolution de la situation, les conclusions de cette réponse rapide pourraient être appelées à changer.

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2020

Bibliothèque et Archives Canada, 2020

ISBN : 978-2-550-88335-7

© Gouvernement du Québec, 2020

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). COVID-19 et anticorps monoclonaux neutralisant le SARS-CoV-2. Québec, Qc : INESSS; 2020. 58 p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

COVID-19 et anticorps monoclonaux neutralisants le SARS-CoV-2

CONTEXTE

Le présent document ainsi que les constats qu'il énonce ont été rédigés en réponse à une interpellation du ministère de la Santé et des Services sociaux dans le contexte de la crise sanitaire liée à la maladie à coronavirus (COVID-19) au Québec. L'objectif est de réaliser une recension des données publiées et de mobiliser les savoirs clés afin d'informer les décideurs publics et les professionnels de la santé et des services sociaux. Bien que les constats reposent sur un repérage exhaustif des données scientifiques publiées, l'évaluation de la qualité méthodologique des études et une appréciation du niveau de preuve scientifique par paramètre clinique d'intérêt, le processus ne repose pas sur une méthode systématique ni une validation externe selon les normes habituelles à l'INESSS. Par ailleurs, les positions ne découlent pas d'un processus de consultation élaboré. Dans les circonstances d'une telle crise de santé publique, l'INESSS reste à l'affût de toutes nouvelles données, qu'elles soient de nature scientifique ou contextuelle, susceptibles de lui faire modifier cette réponse.

POSITIONS DE L'INESSS

(Susceptibles de changer selon l'évolution des données scientifiques)

L'INESSS, en s'appuyant sur la documentation scientifique disponible au moment de sa rédaction, les positions d'autres organisations et sur les consultations menées, et malgré l'incertitude existante dans cette documentation et dans la démarche utilisée, estime que :

PROPHYLAXIE

- Aucune donnée ne permet actuellement de soutenir l'usage du bamlanivimab ni la combinaison casirivimab/imdevimab en dehors d'un protocole de recherche en prévention de l'infection par le SRAS-CoV2.

TRAITEMENT

COVID-19 confirmée, patients non hospitalisés

- Le manque de robustesse des données scientifiques disponibles à ce jour et la difficulté d'apprécier la généralisabilité des bénéfices cliniques rapportés pour la prévention des hospitalisations en contexte canadien ne soutiennent pas pour le moment l'utilisation de routine du bamlanivimab ni la combinaison casirivimab/imdevimab chez les patients ayant un diagnostic confirmé de COVID-19 avec des symptômes d'intensité légère à modérée dont la condition clinique n'exige pas une hospitalisation. Les efforts doivent se poursuivre pour que soient enrôlés des patients dans les protocoles de recherche en cours pour mieux en apprécier les effets.

COVID-19 confirmée, patients hospitalisés

- Aucune donnée ne permet de soutenir l'usage du bamlanivimab ni la combinaison casirivimab/imdevimab en dehors d'un protocole de recherche

chez les sujets ayant un diagnostic confirmé de COVID-19 dont la condition clinique exige une hospitalisation.

D'autres essais cliniques sont en cours de réalisation. Ils permettront notamment de mieux apprécier les effets potentiels des anticorps neutralisant la protéine S du SARS-CoV-2 dans le traitement des personnes ayant la COVID-19 dont l'intensité des symptômes associée à l'infection par le SARS-CoV-2 ne requiert pas une hospitalisation.

Pour un résumé de l'état actuel des connaissances par population ainsi que le niveau de preuve scientifique de différents paramètres d'efficacité et d'innocuité se référer au tableau résumé ci-dessous.

RÉSUMÉ DE L'ÉTAT ACTUEL DES CONNAISSANCES ET DU NIVEAU DE PREUVE SCIENTIFIQUE				
Paramètres d'intérêts	Médicaments visés	Nombre d'études et devis	Sens de l'énoncé de preuve scientifique	Niveau de preuve scientifique
Prophylaxie pré- ou post- exposition				
Tous paramètres confondus	Bamlanivimab	Aucune	∅	Insuffisant
	Casirivimab/imdevimab	Aucune	∅	Insuffisant
Traitement-COVID-19 confirmée, sujets non hospitalisés				
Évolution de la charge virale	Bamlanivimab	1 ECRA (Analyse intermédiaire d'une étude de phase II)	Pas de diminution statistiquement significative avec la dose de 700 mg recommandée par Santé Canada. Diminution statistiquement significative de la charge virale au jour 11, uniquement pour la dose de 2 800 mg de bamlanivimab	Insuffisant
	Casirivimab/imdevimab	1 ECRA (Analyse intermédiaire d'une étude de phase I-II)	Diminution de la charge virale au jour 7 sans démonstration que la différence est statistiquement ou cliniquement significative	Insuffisant
Évolution des symptômes	Bamlanivimab	1 ECRA (Analyse intermédiaire d'une étude de phase II)	Amélioration de faible ampleur de la sévérité symptômes entre les jours 2 et 6 après traitement	Insuffisant
	Casirivimab/imdevimab	Aucune	∅	Insuffisant
Consultations médicales, consultations aux urgences ou hospitalisation	Bamlanivimab	1 ECRA (Analyse intermédiaire d'une étude de phase II)	Diminution du risque de consultation aux urgences ou d'une hospitalisation sans démonstration que la différence est statistiquement significative	Insuffisant
	Casirivimab/imdevimab	1 ECRA (Analyse intermédiaire d'une étude de phase I-II)	Diminution du nombre de consultations liées à l'évolution de la COVID-19 sans démonstration que la différence est statistiquement ou cliniquement significative	Insuffisant
Mortalité	Bamlanivimab	1 ECRA (Analyse intermédiaire d'une étude de phase II)	Aucun décès rapporté	Insuffisant
	Casirivimab/imdevimab	Aucune	∅	Insuffisant
Traitement-COVID-19 confirmée, sujets hospitalisés				
Tous paramètres confondus	Bamlanivimab	Aucune publiée mais ECRA arrêté prématurément pour futilité	∅	Insuffisant
	Casirivimab/imdevimab	Aucune	∅	Insuffisant

RÉSUMÉ DE L'ÉTAT ACTUEL DES CONNAISSANCES ET DU NIVEAU DE PREUVE SCIENTIFIQUE				
Paramètres d'intérêts	Médicaments visés	Nombre d'études et devis	Sens de l'énoncé de preuve scientifique	Niveau de preuve scientifique
Traitement-COVID-19 confirmée, sujets non hospitalisés				
Innocuité	Bamlanivimab	1 ECRA (Analyse intermédiaire d'une étude de phase II)	Pas d'apparition d'effets indésirable majeurs comparativement au groupe placebo	Insuffisant
	Casirivimab/imdevimab	1 ECRA (Analyse intermédiaire d'une étude de phase I-II)	Pas d'apparition d'effets indésirable majeurs comparativement au groupe placebo	Insuffisant

PRÉSENTATION DE LA DEMANDE

En octobre dernier, les résultats de l'analyse intermédiaire d'un ECRA à double insu de phase II sur les bénéfices potentiels du bamlanivimab (LyCoV555), un anticorps monoclonal neutralisant la protéine de spicule (S) du SARS-CoV-2, chez des sujets COVID-19 non hospitalisés, ont été publiés [Chen *et al.*, 2020]. À la suite de cette publication, le bamlanivimab a été autorisé pour un usage d'urgence aux États-Unis¹. Le 20 novembre dernier, Santé Canada², via l'Arrêté d'urgence concernant l'importation, la vente et la publicité de drogues à utiliser relativement à la COVID-19, a autorisé la commercialisation sous condition du bamlanivimab pendant un an. Cette autorisation est pour le traitement, par perfusion intraveineuse (IV) sur une heure, des adultes et des patients pédiatriques âgés de 12 ans ou plus atteints de la COVID-19 au stade léger à modéré, qui pèsent au moins 40 kg et qui courent un risque élevé de progression vers un stade sévère ou l'hospitalisation. La dose recommandée par Santé Canada est de 700 mg. Également, la FDA³ a émis une autorisation d'usage d'urgence d'une association de deux autres anticorps monoclonaux neutralisant la protéine S, le casirivimab et l'imdevimab. Cette autorisation étant basée sur des données préliminaires d'un essai clinique de phase II suggérant que ce traitement réduirait les besoins d'hospitalisation ou de visite aux urgences chez des sujets atteints de COVID-19 d'intensité légère à modérée dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation.

À la demande du MSSS, l'INESSS a réalisé une réponse rapide sur le bamlanivimab et les autres anticorps neutralisant la protéine S du SARS-CoV-2, autorisés par des agences réglementaires dans le contexte de l'actuelle crise sanitaire, en prévention ou dans le traitement de la COVID-19. Il a été convenu d'assurer une veille scientifique pour actualiser l'état des connaissances le cas échéant.

¹ <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-monoclonal-antibody-treatment-covid-19> (page consultée le 24 novembre 2020)

² <https://hpr-rps.hres.ca/reg-content/sommaire-decision-reglementaire-detailTwo.php?linkID=RDS00719> (page consultée le 24 novembre 2020)

³ <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-monoclonal-antibodies-treatment-covid-19>

1. MÉTHODOLOGIE

Questions d'évaluation

Comparativement aux standards de soins, est-ce que les anticorps neutralisants le SARS-CoV-2, tel que le bamlanivimab et la combinaison casirivimab/imdevimab sont efficaces et sécuritaires pour

- prévenir l'infection et les manifestations cliniques de la COVID-19 ?
- traiter les sujets (adulte, enfant, femme enceinte) COVID-19 confirmés dont l'état à l'amorce n'exige pas une hospitalisation ?
- traiter les sujets (adulte, enfant, femme enceinte) COVID-19 confirmés dont l'état à l'amorce exige une hospitalisation ?

Quelle est la position des sociétés savantes, des agences règlementaires, des agences de santé publique et des agences d'évaluation des technologies en santé sur l'usage des anticorps neutralisant tel que le bamlanivimab et la combinaison casirivimab/imdevimab dans le traitement de la COVID-19?

Type de revue de littérature : Revue rapide en continue

Repérage des publications :

La stratégie de recherche et le repérage des documents tirés de la littérature scientifique ont été réalisés par un conseiller en information scientifique en utilisant notamment les mots clés suivants : Mots clés utilisés : *treatment, COVID-19, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2*. La stratégie est disponible à l'annexe A. Un repérage hebdomadaire de la littérature scientifique par un conseiller en information scientifique a été effectué depuis la mise en place de la stratégie de recherche en mars 2020.

Pour la physiopathologie de la COVID-19 et les mécanismes d'action des anticorps neutralisant le SRAS-CoV-2, un professionnel scientifique a effectué le repérage scientifique en utilisant notamment les mots clés suivants : *clinical characteristics, clinical feature, immune dysregulation, COVID-19, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2, bamlanivimab, casirivimab, imdevimab, acute respiratory distress syndrome, ARDS, anti-inflammatory effect, immunomodulatory effect*.

Bases de données consultées (à partir du 17 mars 2020, mise à jour 21 décembre 2020) : MEDLINE, EMBASE, EBM Reviews, Tripdatabase, Cochrane, plateforme medRxiv, ClinicalTrials.

Autres sources de données (à partir du 17 mars 2020, mise à jour 21 décembre 2020) : Agences règlementaires canadienne (Santé Canada), américaine (FDA) et européenne (European medicines agency), agences de santé publique (Québec, Canada, France), agences d'évaluation des technologies en santé et sites web de ministères de la santé d'autres pays dont le système de santé se compare à celui Canada (p.ex. Royaume-Uni, Australie, Belgique, France), l'Agence canadienne d'évaluation des technologies en Santé (ACMETS), Organisation mondiale de la santé (OMS), *Centers for disease control* aux États-

Unis (CDC), sociétés savantes reconnues dans le domaine de l'infectiologie (p.ex. Infectious Diseases Societies of America), les National Institutes of Health (NIH) et la pédiatrie (p.ex. Société canadienne de pédiatrie, American Academy of Pediatrics). La monographie de produit du bamlanivimab a été consultée. Pour la combinaison casirivimab/imdevimab, aucune monographie n'est encore disponible. Le moteur de recherche Google a aussi été utilisé. Enfin, un consentement signé du fabricant du bamlanivimab a permis à l'INESSS d'avoir des échanges avec Santé Canada et l'ACMTS afin d'avoir accès à certaines informations et données additionnelles à celles de l'étude de Chen et coll. (analyse intermédiaire BLAZE-1).

Sélection des publications :

La sélection à partir du titre et du résumé des documents permettant de répondre aux questions d'évaluation, repérés par la recherche documentaire, a été effectuée par un seul professionnel scientifique. La sélection à partir de la lecture complète des articles scientifiques a été faite par un professionnel scientifique et validée par un second. Les critères de sélection pour inclure ou exclure les documents tirés de la littérature scientifique sont présentés au tableau 1 alors que ceux présentant des recommandations ou des informations sur les modalités d'usage des médicaments sont au tableau 2.

Pour les documents portant sur les anticorps neutralisant le SRAS-CoV-2, les études primaires (ECRA seulement) et les revues systématiques avec ou sans méta-analyse publiées en 2020 ont été retenues. Les bibliographies des revues retenues ont été utilisées pour repérer les sources primaires ou d'autres documents pertinents à la compréhension. Les revues systématiques avec ou sans méta-analyses ont été recensées principalement dans l'objectif d'identifier d'autres ECRA non repérés par la recherche systématique de la littérature dans les bases de données consultées.

Tableau 1 Critères d'inclusion et d'exclusion de la littérature scientifique

Inclusion	
Population	COVID-19 confirmée, COVID-19 suspectée, prophylaxie pré-post-exposition SARS-CoV-2
Intervention	Bamlanivimab, Casirivimab/Imdevimab en complément au standard de soins au moment de l'étude
Comparateur	Placebo, standards de soins, autre posologie ou durée
Paramètres d'intérêt	<u>Prophylaxie</u> RT-PCR négatif ; absence de symptômes et signe de la maladie <u>Traitement</u> Négativation du RT-PCR, diminution charge virale, évolution clinique sur une échelle ordinaire, visite à l'urgence, admission à l'hôpital, besoin en oxygénation/ventilation mécanique, admission aux soins intensifs, sortie de l'hôpital, sortie des soins intensifs, durée de séjour à l'hôpital ou aux soins intensifs, mortalité, effets indésirables
Langue	Les ECRA publiés dans d'autres langues ont été inclus si un résumé en anglais ou français était disponible et s'il était possible d'y extraire des données pertinentes uniques non disponibles dans d'autres sources. Le cas échéant, les données de ces ECRA ont été extraites du résumé.

Exclusion	
Population	Autres que COVID-19
Devis	Autre qu'un essai comparatif à répartition aléatoire (ECRA) ou une revue systématique avec ou sans méta-analyse
Intervention	Combinaison avec un autre médicament à visée thérapeutique
Paramètres d'intérêt	<u>Traitement</u> Effet sur les marqueurs inflammatoires sans autres paramètres d'intérêts inclus ci-haut (ces études sont référencées, mais non incluses dans l'analyse et la synthèse)

Tableau 2 Critères de sélection de la littérature grise

Population	COVID-19 ou prophylaxie pré/post-exposition au SARS-CoV-2 (Pour les modalités d'usage d'autres indications ont été considérées)
Intervention	Prévention ou prise en charge thérapeutique et suivi
Professionnels ciblés	Médecins
Paramètres d'intérêt	Recommandations, position sur l'usage du bamlanivimab ou de la combinaison casirivimab/imdevimab Modalités d'usage du bamlanivimab ou de la combinaison casirivimab/imdevimab
Contexte de soins et pays	Ambulatoire, milieu hospitalier, soins intensifs Canada et autres pays dont le système de santé est comparable à celui du Canada (France, Royaume-Uni, Australie, Belgique, États-Unis)
Type de documents	Guide de pratique clinique, position, opinion d'experts, ouvrage de référence, protocoles cliniques, monographies
Langue	Français, anglais
Mois de publication	À partir de mars 2020

Extraction des données scientifiques, appréciation de la preuve scientifique et synthèse

L'extraction des données scientifiques, répondant aux questions d'évaluation, tirées des essais comparatifs à répartition aléatoire (ECRA), a été faite par un professionnel scientifique et elles ont été validées par un second (annexe B, tableaux B-1 et B-2). Les résultats des revues systématiques avec méta-analyses qui ont été repérées ont aussi été extraits si la qualité méthodologique de la revue a été jugée comme étant acceptable. L'appréciation de la qualité méthodologique s'intègre à l'évaluation du niveau de preuve scientifique. En effet, l'analyse et l'appréciation du niveau de preuve scientifique sur les paramètres cliniques étudiés reposent sur l'examen de l'ensemble des données scientifiques disponibles selon quatre critères : les limites méthodologiques et scientifiques des études, la cohérence/fiabilité, l'impact clinique et la généralisabilité; ces étapes ont été effectuées par un professionnel scientifique. Un niveau de preuve scientifique global a été attribué selon une échelle à quatre

niveaux, soit élevé⁴, modéré⁵, faible⁶ et insuffisant⁷. Ce dernier reflète l'intégration des résultats des quatre critères d'appréciation de la preuve scientifique en vue de rapporter la confiance dans les résultats. Le tableau B-3 est présenté à l'annexe B. Pour l'état des connaissances scientifiques, une synthèse narrative textuelle a été réalisée [Lucas *et al.*, 2007].

Analyses statistiques

Considérant l'importance de l'information sur le nombre de sujets à traiter (NST) dans la prise de décision des cliniciens, l'INESSS, en utilisant les données brutes des études sur le paramètre des visites aux urgences ou hospitalisations, a effectué un calcul du NST avec un intervalle de confiance à 95 %, lorsque pertinent. Ce calcul a été effectué pour l'ensemble des participants ainsi que pour les sujets à haut risque d'évolution défavorable. Le risque relatif d'apparition de l'évènement a été calculé pour chaque population et le NST a ensuite été calculé selon la formule suivante [Furukawa *et al.*, 2002]:

- $NST = 1 / (PEER \times (1-RR))$ où PEER = *patient expected event rate*

Extraction des recommandations cliniques publiées, analyse et synthèse

L'extraction des recommandations cliniques publiées ainsi que celle des modalités d'usage des médicaments ont été faites par un professionnel scientifique et elles ont été validées par un second (Annexe C, tableau C-1). Une synthèse narrative a été effectuée en soulignant les similitudes et les divergences entre les différentes positions et informations recensées.

Processus de participation

Consultations : Un groupe de 17 experts (noms et affiliations à l'annexe D), qui proviennent de Québec, Montréal, Sherbrooke, Chaudières-Appalaches, Bas St-Laurent et Saguenay-Lac St-Jean, ont été invités :

- 6 microbiologistes-infectiologues
- 1 interniste-intensiviste
- 3 immunologues-allergologues
- 1 urgentologues-intensiviste
- 2 pédiatre-infectiologue
- 4 pharmaciens

⁴ Tous les critères ont obtenu une appréciation positive (limites méthodologiques, cohérence/fiabilité, impact clinique, généralisabilité). Les évaluateurs ont un haut niveau de confiance que l'effet estimé soit comparable aux objectifs de l'intervention. Il est peu probable que la conclusion tirée des données scientifiques sera fortement affectée par les résultats d'études futures.

⁵ La plupart des critères ont obtenu une appréciation positive dont les limites méthodologiques. Les évaluateurs ont un niveau de confiance modéré que l'effet estimé soit comparable aux objectifs de l'intervention. Il est assez probable que la conclusion tirée de ces données soit affectée par les résultats d'études futures.

⁶ Tous ou la plupart des critères ont obtenu une appréciation négative. Les évaluateurs ont un faible niveau de confiance que l'effet estimé soit comparable aux objectifs de l'intervention. Il est très probable que la conclusion tirée de ces données soit fortement affectée par les résultats d'études futures.

⁷ Les données disponibles sont insuffisantes. Les évaluateurs n'ont aucune confiance à propos du lien entre l'effet estimé et les objectifs de l'intervention.

Au cours de la semaine du 7 décembre 2020, date à laquelle seuls les résultats préliminaires de l'essai BLAZE-1 étaient publiés, 12 des 17 cliniciens invités ont accepté d'échanger sur les données scientifiques actuelles sur le bamlanivimab. Ils ont aussi été invités à discuter des enjeux d'applicabilité et d'acceptabilité pour différentes populations y compris les femmes enceintes et la population pédiatrique, mais aussi des enjeux/contraintes organisationnels reliés à l'identification des candidats potentiels, la prescription, la préparation, l'administration, le suivi et la prise en charge d'effets indésirables immédiat ou retardé. Ils ont ensuite été appelés à donner leur opinion sur la place de ces traitements contre la COVID-19. La version finale du document témoigne de ce processus consultatif, mais n'engage pas la responsabilité des personnes consultées. Les conflits d'intérêts et de rôles ont été déclarés et gérés conformément à la politique de prévention, d'identification, d'évaluation et de gestion des conflits d'intérêts et de rôles des collaborateurs de l'INESSS. Parmi les participants, certains participent à des essais cliniques en cours pour les sujets hospitalisés dû à la COVID-19 dont CONCOR-1, RECOVERY, REMA-CAP et SOLIDARITY, de même que ACTIV-2 (aucune information confidentielle n'a été transmise à l'INESSS ou aux autres participants sur les résultats préliminaires de cette étude en cours).

Validation et assurance qualité

Une validation du document a été effectuée par la coordination scientifique et la direction responsable de sa production. Une validation de la cohérence avec le gabarit de réponse en continu et de la transparence des aspects méthodologiques a été réalisée sous la responsabilité de la Vice-présidence scientifique de l'INESSS par le Bureau – Méthodologie et éthique. Une validation finale de la réponse en continu a été effectuée par la Vice-présidence scientifique de l'INESSS. Le document n'a pas fait l'objet d'une lecture externe.

2. SOMMAIRE DES RÉSULTATS

2.1. ÉTAT ACTUEL DES CONNAISSANCES SCIENTIFIQUES

2.1.1. Présentation clinique de la maladie

La COVID-19 est une maladie causée par le virus SARS-CoV-2 qui infecte préférentiellement les cellules qui expriment à leur surface l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (de l'anglais ACE 2) [Letko *et al.*, 2020; Zhou *et al.*, 2020] présente majoritairement dans le tractus respiratoire, mais aussi le tube digestif, les reins et le cœur [Zou *et al.*, 2020; Li *et al.*, 2003]. Une fois le virus à l'intérieur de la cellule, toute la machinerie cellulaire et le matériel protéique et génomique sont détournés en faveur de la production de protéines virales puis de la réplication de l'ARN qui sont nécessaires à la fabrication de nouvelles copies du virus [Fehr et Perlman, 2015].

Dès les premiers signes d'infection, la réponse immunitaire innée constitue une barrière essentielle contre les dommages liés à la multiplication virale. Déclenchée par la reconnaissance de signatures moléculaires virales ou cellulaires, cette réponse converge vers la production de cytokines et chimiokines pro-inflammatoires ainsi que d'interférons de type I, une étape qui permet notamment le recrutement d'autres cellules immunitaires puis la mobilisation et la coordination de la réponse nécessaire pour contenir et enrayer l'infection.

Il a été démontré que la forme grave de la COVID-19 est associée à une pneumonie interstitielle puis à des dommages alvéolaires pouvant précipiter un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). La diminution de la perfusion sanguine provoque un dysfonctionnement d'un ou plusieurs organes et parfois un syndrome de défaillance multiviscérale (SDMV) menant au décès [Yang *et al.*, 2020]. Les données actuellement disponibles indiquent que le développement de cette forme sévère de COVID-19 pourrait être causé par la survenue d'un syndrome de libération de cytokines pro-inflammatoires (*cytokine release syndrome*, CRS) [Liu *et al.*, 2020]. Ce dernier est une réponse aberrante du système immunitaire; il a été mis en évidence dans diverses pathologies infectieuses, dont certaines infections respiratoires humaines causées par des coronavirus [Channappanavar et Perlman, 2017]. Cette cascade inflammatoire peut mener à un choc cytokinique lorsque la production de cytokines en excès est auto-entretenu. Ce phénomène d'inflammation massive entraîne une augmentation importante de la perméabilité vasculaire; l'entrée de fluides et de cellules sanguines dans les alvéoles mène à l'aggravation de la dyspnée et à la survenue d'une détresse respiratoire.

2.1.2. Plausibilité biologique

Depuis le début de la pandémie, les anticorps monoclonaux dirigés contre la protéine de spicule (S) du SARS-CoV-2, empêchant le virus de se lier au récepteur ACE2 et prévenant l'entrée du virus puis la réplication dans les cellules humaines ont émergé comme agents prophylactiques et thérapeutiques potentiels contre la COVID-19. Des études pré-cliniques avec des anticorps neutralisants la protéine S ont rapporté des résultats prometteurs avec une réduction marquée de la charge virale des voies respiratoires chez le hamster ou le macaque

[Baum *et al.*, 2020; Jones, 2020]. Bien que les anticorps monoclonaux soient conceptuellement similaires au [plasma convalescent](#), il est toutefois plus facile de quantifier des doses standardisées d'anticorps monoclonaux à fort potentiel neutralisant lorsque des formes recombinantes sont générées en laboratoire puis commercialisées. Ainsi, les anticorps monoclonaux neutralisant la protéine de spicule SARS-CoV-2 ont été identifiés comme une option thérapeutique potentielle aussi bien en prophylaxie que pour le traitement de personnes atteintes de COVID-19 dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation.

Données précliniques

Le LyCo555 (bamlanivimab), le REGN10933 et le REGN10987 (casirivimab et imdevimab) ont été initialement identifiés à partir d'échantillons de plasma prélevés de sujets s'étant remis de la COVID-19. Ensuite, les lymphocytes B mémoires des sujets ayant des anticorps à fort potentiel neutralisant ont été isolés à partir d'échantillons sanguins puis des lignées cellulaires produisant en grande quantité ces anticorps recombinants ont été générées en laboratoire.

Développé par Eli Lilly & Co en partenariat avec AbCellera Biologics Inc. et la division allergie, immunologie et transplantation du NIH, le bamlanivimab est un anticorps monoclonal IgG1 neutralisant la protéine de spicule (S) du SARS-CoV-2, empêchant cette dernière de se lier au récepteur ACE2 et prévenant ainsi l'entrée du virus et sa réplication dans les cellules humaines [Eli Lilly Canada Inc, 2020]. *In vitro*, le bamlanivimab neutralise le SARS-CoV-2 à une concentration inhibitrice à 50 % (CI₅₀) de 0,03 µg/mL et une CI₉₀ estimée à 0,09 µg/mL⁸. Une étude chez le macaque a montré que l'administration du bamlanivimab a permis de réduire la réplication du SARS-CoV-2 au niveau des voies respiratoires supérieures et inférieures [Jones, 2020].

Conçus par Regeneron Pharmaceuticals, le casirivimab et le imdevimab sont aussi des anticorps monoclonaux recombinants de type IgG1. *In vitro*, le casirivimab, l'imdevimab et la combinaison casirivimab/imdevimab neutralisent le SARS-CoV-2 à une CI₅₀ de 0,006 µg/mL, 0,006 µg/mL et 0,005 µg/mL, respectivement. *In vivo*, la combinaison casirivimab/imdevimab a été évaluée sur des macaques infectés par le SARS-COV-2. Un jour après l'infection des macaques, des doses de 25 mg/kg et de 150 mg/kg (n=4 pour chaque dose) ont entraîné une réduction de 1 à 2 logs de l'ARN viral dans les écouillons nasopharyngés et oraux au jour 4 ainsi qu'une réduction de l'atteinte pulmonaire, comparativement au placebo⁹.

Données de pharmacocinétiques

Le profil pharmacocinétique du bamlanivimab est attendu pour être conforme à celui d'autres anticorps monoclonaux IgG1. Il n'est pas affecté par l'âge entre 18 et 86 ans, le sexe, la race, la sévérité de la maladie, ou le poids dans un intervalle compris entre 41 kg et 173 kg¹⁰. Le bamlanivimab n'étant pas éliminé par l'urine, l'insuffisance rénale ne devrait pas affecter l'exposition à l'anticorps. En revanche, les sujets atteints d'insuffisance hépatique légère ont eu une élimination 20 % supérieure, comparativement aux sujets avec une fonction hépatique

⁸ <https://www.fda.gov/media/143603/download> (page consultée le 2 décembre 2020)

⁹ <https://www.fda.gov/media/143892/download> (page consultée le 2 décembre 2020)

¹⁰ <https://www.fda.gov/media/143603/download> (page consultée le 2 décembre)

normale; une différence statistiquement significative, mais pas cliniquement significative. Aucune donnée n'est disponible chez des sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée ou sévère.

D'après une modélisation et une simulation pharmacocinétiques et pharmacodynamiques préliminaires dans la population de l'étude de phase II ayant reçu une dose de bamlanivimab compris entre 700 et 7 000 mg, la réduction de la charge virale dans cet intervalle de doses d'anticorps formait une courbe dose-réponse aplatie. Par ailleurs, le poids corporel n'a eu aucun effet cliniquement significatif sur la réduction de la charge virale chez les adultes atteints de la COVID-19 pesant entre 41 kg et 173 kg [Eli Lilly Canada Inc, 2020].

Le profil pharmacocinétique de la combinaison casirivimab/imdevimab est aussi attendu pour être conforme à celui d'autres anticorps monoclonaux IgG1. Selon l'information tirée de la *fact sheet* de la FDA, l'effet de différentes covariables (âge, sexe, race, poids, gravité de la maladie, insuffisance hépatique) sur la pharmacocinétique du casirivimab et de l'imdevimab est inconnu¹¹. L'insuffisance rénale ne devrait pas avoir d'impact sur la pharmacocinétique du casirivimab et de l'imdevimab car les anticorps monoclonaux de poids moléculaire > 69 kDa sont connus pour ne pas subir d'élimination rénale. De même, la dialyse ne devrait pas avoir un impact sur la pharmacocinétique du casirivimab et de l'imdevimab. Le casirivimab et l'imdevimab sont des anticorps monoclonaux qui ne sont pas excrétés par voie rénale ou métabolisés par les enzymes du cytochrome P450 ; par conséquent, les interactions avec des médicaments excrétés par les reins ou qui sont des substrats, des inducteurs ou des inhibiteurs des enzymes du cytochrome P450 sont peu probables. Pour la pharmacodynamie, le casirivimab et l'imdevimab ont été évalués à des doses de 1 200 et 4 000 mg (soit jusqu'à 3,33 fois la dose recommandée de 1 200 mg) chez des sujets non hospitalisés atteints de COVID-19. Une dose réponse aplatie a été observée à ces deux doses de casirivimab et d'imdevimab pour ce qui a trait à la charge virale et aux paramètres cliniques.

2.1.3. Données cliniques sur l'efficacité dans le contexte de la COVID-19

Depuis l'instauration en mars 2020 de la recherche systématique en continu de la littérature scientifique sur les médicaments à visé thérapeutique, 33 550 notices ont été recensées dont une analyse intermédiaire d'un ECRA de phase II où l'intervention étudiée portait sur un anticorps monoclonal neutralisant la protéine de spicule du SARS-CoV-2, le bamlanivimab [Chen *et al.*, 2020] et une analyse intermédiaire d'un ECRA de phases I-II où l'intervention étudiée portait sur la combinaison de deux anticorps monoclonaux neutralisant la protéine de spicule du SARS-CoV-2, le casirivimab et l'imdevimab [Weinreich *et al.*, 2020]. Ces études sont décrites ci-dessous en fonction du type de prise en charge, soit le traitement de sujets dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation. Seuls les paramètres d'intérêts sur l'évolution de la charge virale, l'amélioration ou la résolution des symptômes ou d'évolution clinique, le pronostic, l'innocuité ou la mortalité sont présentés.

¹¹ <https://www.fda.gov/media/143892/download> (page consultée le 2 décembre)

Bamlanivimab

Bamlanivimab en prophylaxie

En date du 21 décembre 2020, aucune étude publiée n'a été retracée par la recherche de la littérature scientifique sur les bénéfices cliniques associés à l'usage de bamlanivimab en prophylaxie pré- ou post- exposition au SARS-CoV-2.

Un ECRA à double insu de phase III¹², (BLAZE-2), est cependant en cours afin d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du bamlanivimab, comparativement à un placebo, en prophylaxie pré-exposition. Cette étude qui vise à enrôler 2 400 participants adultes s'effectue sur des résidents et du personnel qualifié en soins infirmiers dans des établissements de soins de longue durée pour lequel le risque d'exposition au SARS-CoV-2 est élevé. L'étude devrait être complétée pour juin 2021 et le paramètre d'intérêt principal correspond à la proportion de sujets infectés par le SARS-CoV-2.

Appréciation de la preuve scientifique sur l'effet du bamlanivimab en prévention de la COVID-19

L'état actuel des connaissances scientifiques ne permet pas d'apprécier l'effet d'une injection IV de bamlanivimab en prophylaxie pré- ou post- exposition au SARS-CoV-2.

Niveau de preuve scientifique : insuffisant

Bamlanivimab chez des sujets non hospitalisés

Description des études retenues

En date du 21 décembre 2020, les résultats de l'analyse intermédiaire d'un ECRA de phase II, multicentrique à double insu avec des sujets adultes COVID-19 non hospitalisés chez lesquels le bamlanivimab a été utilisé pour en apprécier les bénéfices potentiels a été répertorié [Chen *et al.*, 2020]. Cet essai clinique (BLAZE-1), dont les caractéristiques et les résultats sont présentés respectivement dans les tableaux B-1 et B-2 de l'annexe B, a été réalisé dans 41 centres aux États-Unis et est divisé en trois parties. Cet essai de phase II n'a pas été conçu à la base pour définir une population cible. La partie A est celle dont les résultats publiés sont évalués dans la présente réponse en continu. Elle vise à évaluer l'efficacité et l'innocuité de trois doses de bamlanivimab, en monothérapie, comparativement à un placebo. La partie B vise à évaluer l'efficacité et l'innocuité d'une combinaison de deux anticorps monoclonaux se liant à des épitopes différents de la protéine S du SARS-CoV-2 (LY-CoV555 ou bamlanivimab et Ly-CoV016 ou etesevimab) à raison de 2 800 mg chacun comparativement à un placebo. La partie C vise à comparer les mêmes traitements que dans la partie B, mais uniquement chez des sujets à haut risque d'évolution vers une COVID-19 de stade sévère. Les participants inclus dans l'analyse intermédiaire de BLAZE-1 étaient des sujets adultes non hospitalisés avec une infection au SARS-CoV-2 confirmée par RT-PCR ayant été testés positifs dans les 72 heures avant l'administration. Au moment de l'administration, les

¹² <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04497987> (page consultée le 2 décembre 2020)

participants présentaient un ou plusieurs symptômes léger(s) à modéré(s) parmi la fièvre, la toux, les maux de gorge, un malaise, les céphalées, une douleur musculaire, des symptômes gastro-intestinaux ou un essoufflement à l'effort. Ils ont reçu une injection unique par voie intraveineuse (IV) de 700 mg, 2 800 mg ou 7 000 mg de bamlanivimab, ou un placebo composé d'une solution de chlorure de sodium à 0,9 % sans immunoglobuline de type IgG1. Le paramètre principal était l'évolution de la charge virale initiale au jour 11 (\pm 4 jours) après les résultats d'un test positif SARS-CoV-2. Les paramètres secondaires étaient notamment l'évolution des symptômes, l'évolution clinique définie par le taux d'hospitalisation (composite visite à l'urgence et hospitalisation) ou de décès, et l'innocuité. Le seuil de signification pour le paramètre principal était de 0,05 (test bilatéral) et il n'y a pas eu d'ajustement pour la multiplicité des analyses. Ainsi, les analyses statistiques des paramètres secondaires étaient exploratoires. La population à l'étude contenait 11,7 % de sujets de 65 ans et plus et 44,5 % de sujets avec un indice de masse corporelle (IMC) \geq 30. Par ailleurs, 68,6 % des participants avaient des facteurs de risque pour une évolution vers une COVID-19 sévère, basé sur des informations contextualisées à la population états-unienne. La publication rapportant les résultats de l'analyse intermédiaire de la partie A de l'essai clinique de phase II, ainsi que les données complémentaires obtenues d'autres sources comportent certaines limites. D'une part, il y avait certains déséquilibres entre les groupes pour ce qui a trait à l'âge et aux comorbidités au départ de l'étude. D'autre part, plusieurs analyses effectuées par les auteurs n'étaient pas initialement prévues dans le plan statistique et l'absence d'ajustement pour la multiplicité des analyses augmente les chances de résultats attribuables au hasard, particulièrement dans une étude qui a utilisé de multiples paramètres, temps de mesures et sous-groupes dans les analyses. Par ailleurs, les méthodes utilisées pour certaines analyses exploratoires (par ex. corrélation entre charges virales et hospitalisation) ne semblent pas toujours appropriées par rapport aux mesures effectuées et au plan statistique initial. De plus, le fait que la majorité des participants, y compris ceux du groupe placebo, aient efficacement éliminé le virus au jour 11, fait qu'il est peu probable que la différence de charge virale au jour 11 soit un paramètre d'efficacité cliniquement pertinent. Enfin, ayant été réalisé aux États-Unis où les critères d'hospitalisation pourraient différer de ceux au Canada, il est difficile d'apprécier la généralisabilité des résultats du paramètre « hospitalisation ».

Évolution de la charge virale

L'évolution de la charge virale au jour 11 (\pm 4 jours) était un paramètre d'intérêt primaire.

Lors de l'admission des participants à l'étude, la charge virale moyenne était de 2,25 millions de copies d'ARN viral chez les sujets du groupe bamlanivimab, contre 2,41 millions chez les sujets du groupe placebo. Onze jours après le traitement, les auteurs ont rapporté une diminution statistiquement significative de la charge virale chez les sujets ayant reçu une dose de 2 800 mg de bamlanivimab, comparativement au placebo (Différence de charge virale sur une échelle logarithmique : -0.53 [IC 95%: -0,98; -0.08]; valeur de $p = 0,02$). En d'autres termes, la charge virale du groupe ayant reçu 2 800 mg de bamlanivimab a diminué de 4 logs, soit d'un facteur 10 000, comparativement au groupe placebo où la charge virale a diminué de 3,47 logs, soit d'un facteur 2 951. Cela représente une division statistiquement significative environ 3,4 fois plus importante avec une dose de 2 800 mg de bamlanivimab avec un intervalle de confiance à 95 % compris entre 1,2 et 9,5. La diminution de la charge virale

n'était toutefois pas statistiquement significative, comparativement au placebo, pour les doses de 700 mg (Différence de charge virale sur une échelle logarithmique : -0.20 [IC 95%: -0,66; 0.25]; valeur de $p = 0,38$), de 7 000 mg (Différence de charge virale sur une échelle logarithmique: 0.09 [IC 95%: -0,37; 0.55]; valeur de $p = 0,70$) ou pour l'ensemble des doses combinées de bamlanivimab (Différence : -0.22 [IC 95%: -0,60; 0.15]; valeur de p non documentée) [Chen *et al.*, 2020]. Par ailleurs, après 11 jours, la charge virale de tous les participants de l'étude, y compris ceux du groupe placebo, a diminué en moyenne de 3,81 logs, soit d'un facteur 6 456.

L'évolution de la charge virale a également été mesurée après 3 jours de traitement avec une diminution, comparativement au placebo, pour les doses de 2 800 mg et l'ensemble des doses combinées de bamlanivimab. Au jour 7, aucune différence n'a été observée entre les différentes doses de bamlanivimab et le placebo [Chen *et al.*, 2020]. Pour chacune des doses de bamlanivimab évaluées, la différence maximale de diminution de la charge virale, comparativement au placebo, a été observée après 3 jours de traitement.

Évolution des symptômes

L'évolution de la sévérité des symptômes¹³ des participants était un paramètre d'intérêt secondaire. Ce paramètre a été évalué à l'aide d'un questionnaire concernant les symptômes de toux, essoufflement, sensation de fièvre, fatigue, courbatures et douleurs, maux de gorge, frissons et maux de tête.

Les auteurs ont rapporté une diminution de faible ampleur du score de sévérité des symptômes¹⁴ des sujets du groupe bamlanivimab (toutes doses confondues), comparativement au groupe placebo, dès deux jours après le traitement (-0.79 [IC 95% : -1,35 ; -0.24]) et jusqu'au jour 6 (-0.79 [IC 95% : -1,35 ; -0.23]). Basée sur un questionnaire avec une échelle de 24 points, une diminution maximale de la sévérité des symptômes de 1,04 points a été observée après 4 jours de traitement avec le bamlanivimab (toutes doses confondues), comparativement au placebo (-1,04 [IC 95% : -1,60 ; -0.49]). Les scores de sévérité des symptômes ont continué à être meilleurs chez les sujets du groupe bamlanivimab, comparativement au groupe placebo, des jours 7 à 11, bien qu'à ce stade la majorité des participants des deux groupes étaient complètement rétablis ou avaient seulement des symptômes légers [Chen *et al.*, 2020]. Par ailleurs, selon les données complémentaires obtenues d'autres sources, après 22 jours de suivi, le délai médian jusqu'à l'amélioration des symptômes était de 6 jours chez les sujets du groupe bamlanivimab (pour chacune des trois doses de bamlanivimab), contre 8 jours chez les sujets du groupe placebo. L'amélioration des symptômes ayant été définie comme le passage de symptômes modérés ou sévères à légers ou absents, ou de symptômes légers à absents.

Hospitalisation ou consultation aux urgences

Le taux d'hospitalisation ou de consultation aux urgences des participants était un paramètre

¹⁴ Score de 0 à 24 comprenant 8 domaines classés de 0 (aucun symptôme) à 3 (symptômes sévères).

d'intérêt secondaire.

Vingt-neuf jours après le traitement, un nombre moins important d'hospitalisations ou de consultations aux urgences a été observé chez les sujets du groupe bamlanivimab (toutes doses confondues), comparativement au groupe placebo (1,6 % (5/309) contre 6,3 % (9/143)). Dans le détail, 1 % (1/101) des sujets ayant reçu 700 mg de bamlanivimab a été hospitalisé, contre 1,9 % (2/107) dans le groupe ayant reçu 2 800 mg et 2,0 % (2/101) dans le groupe ayant reçu 7 000 mg. Aucune valeur p ou intervalle de confiance à 95 % n'a été publié pour ce paramètre [Chen *et al.*, 2020]. Selon les données complémentaires obtenues d'autres sources qui ne considéraient que les hospitalisations, 1,6 % (5/309) des sujets du groupe bamlanivimab (toutes doses confondues) ont été hospitalisés, contre 4,9 % (7/143) dans le groupe placebo. Par ailleurs, seul un sujet du groupe placebo a été admis aux soins intensifs, contre aucun dans le groupe bamlanivimab.

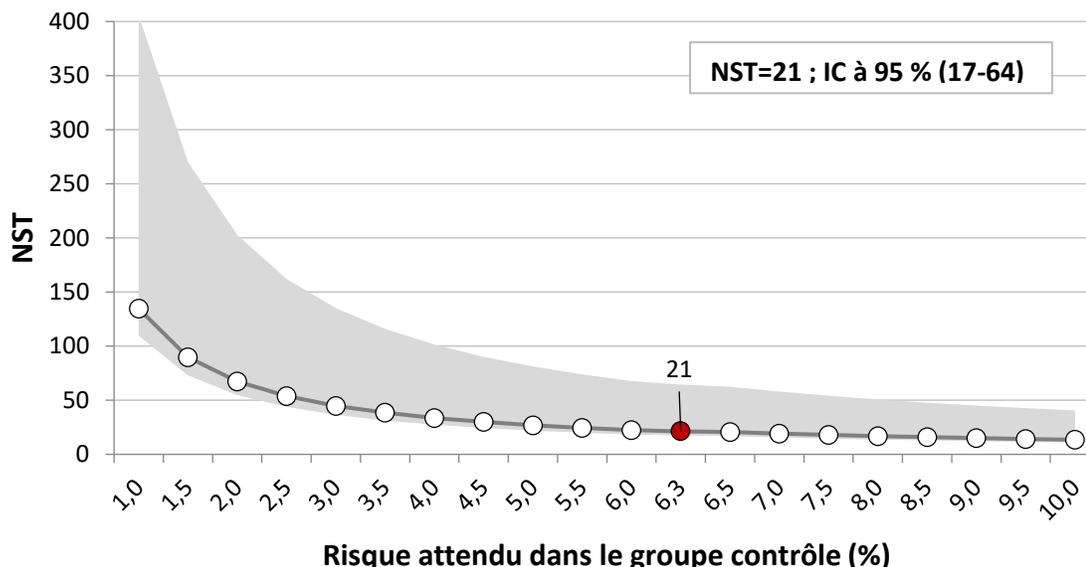
Malgré la nature exploratoire de ces résultats, l'INESSS a estimé le nombre de sujets qu'il faudrait traiter (NST) avec du bamlanivimab (toutes doses confondues) pour éviter une hospitalisation ou une visite aux urgences de plus que s'ils recevaient le placebo. Ainsi, il faudrait traiter 21 sujets avec le bamlanivimab pour obtenir une hospitalisation ou une consultation aux urgences en moins que dans le groupe placebo¹⁵ (NST = 21 [IC 95% : 17; 64]). L'intervalle de confiance obtenue rapporte qu'il faudrait traiter 17 personnes, dans le meilleur des cas, à 64 personnes, dans le pire des cas, avec du bamlanivimab pour obtenir une hospitalisation ou une consultation aux urgences en moins, comparativement au groupe placebo. Le NST calculé est dépendant du risque des événements du composite (hospitalisation ou consultation à l'urgence) dans le groupe référence. Ainsi, le NST peut prendre des valeurs très différentes selon le risque attendu dans la population comme illustré à la figure 1. On y constate que plus le risque est faible dans la population, plus le NST devient important et l'incertitude entourant le résultat devient grande.

Une analyse post-hoc réalisée sur des participants à haut risque de progression vers une forme de la maladie plus sévère¹⁶ a rapporté que 4,2 % de ces personnes ont été hospitalisées ou ont consulté aux urgences dans le groupe bamlanivimab (toutes doses confondues), comparativement à 14,6 % dans le groupe placebo [Chen *et al.*, 2020]. Cette étude n'a toutefois pas été conçue (pas de puissance statistique) pour ces analyses de sous-groupes qui sont donc exploratoires.

¹⁵ Calculs effectués par l'INESSS

¹⁶ Selon les données obtenues d'autres sources, les facteurs de risque de COVID-19 sévère ont été définis comme l'âge de 65 ans ou plus, un indice de masse corporelle de 35 kg/m² ou plus, ou "au moins une maladie coexistante parmi une maladie rénale chronique, le diabète, une maladie immunosuppressive, un traitement immunosuppresseur, un âge ≥ 55 ans avec une maladie cardiovasculaire, un âge ≥ 55 ans avec une hypertension, un âge ≥ 55 ans avec une maladie pulmonaire obstructive chronique.

Figure 1. Nombre de sujets à traiter calculé par l'INESSS à partir des données de Chen et coll. en fonction du risque de référence dans la population ciblée.

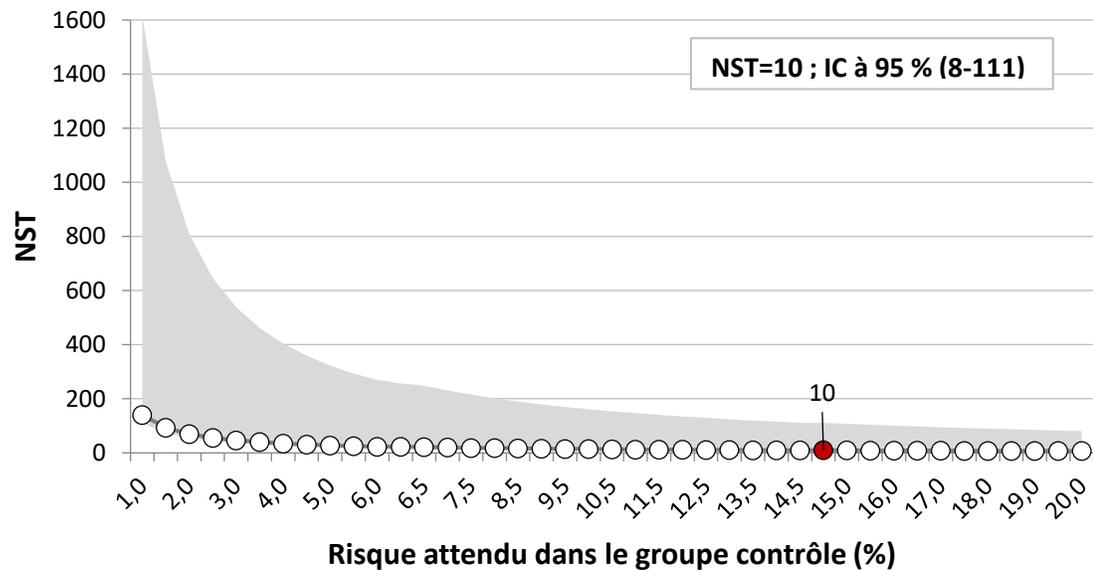


Malgré la nature exploratoire de ces résultats, l'INESSS a aussi estimé le nombre de sujets à haut risque de progression vers une forme sévère qu'il faudrait traiter avec du bamlanivimab (toutes doses confondues) pour éviter une hospitalisation, ou une consultation aux urgences, de plus que s'ils recevaient le placebo. Ainsi, il faudrait traiter 10 sujets pour obtenir une hospitalisation ou une consultation aux urgences en moins que dans le groupe placebo¹⁷ (NST = 10 [IC 95% : 8 ; 111]). L'intervalle de confiance obtenue rapporte qu'il faudrait traiter 8 personnes, dans le meilleur des cas, à 111 personnes, dans le pire des cas, avec du bamlanivimab pour obtenir une hospitalisation ou une consultation aux urgences en moins, comparativement au groupe placebo. Comme souligné précédemment, le NST peut prendre des valeurs très différentes selon le risque attendu dans la population. La figure 2 illustre le NST pour la population à haut risque selon la population à l'étude en fonction du risque d'hospitalisation ou d'une consultation à l'urgence. Plus le risque est faible dans la population, plus le NST devient important et plus grande est l'incertitude entourant ce résultat.

Une corrélation entre une diminution plus lente de la charge virale et l'hospitalisation a également été rapportée par les auteurs. Au jour 7, la charge virale de tous les sujets hospitalisés était supérieure à la charge virale médiane des sujets non hospitalisés, tous groupes confondus (toutes les doses de bamlanivimab et placebo) [Chen *et al.*, 2020]. Toutefois, ces données exploratoires proviennent d'une analyse non prévue dans le plan statistique initial.

¹⁷ Calculs effectués par l'INESSS

Figure 2. Nombre de sujets à traiter pour les sujets à haut risque d'évolution défavorable calculé par l'INESSS à partir des données de Chen et coll. en fonction du risque de référence dans la population ciblée.



Mortalité

Aucun décès n'a été rapporté dans l'étude de Chen et coll. [Chen *et al.*, 2020].

Appréciation de la preuve scientifique sur l'effet du bamlanivimab chez les sujets COVID-19 dont l'état ne requiert pas une hospitalisation

Évolution de la charge virale

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'une analyse intermédiaire d'un ECRA de phase II à double insu, avec 452 sujets, suggère qu'une injection IV de bamlanivimab à raison de 700 mg (n = 101 contre n =143 dans le groupe placebo), comparativement à un placebo, permet de réduire la charge virale au jour 11 (+/- 4 jours) des personnes atteintes de la COVID-19 avec des symptômes d'intensité légère à modérée dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation, mais la diminution n'est pas statistiquement significative.

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'une analyse intermédiaire d'un ECRA de phase II à double insu, avec 452 sujets, suggère qu'une injection IV de bamlanivimab à raison de 2 800 mg (n = 107 contre n =143 dans le groupe placebo), comparativement à un placebo, pourrait réduire la charge virale au jour 11 (+/- 4 jours) des personnes atteintes de la COVID-19 avec des symptômes d'intensité légère à modérée dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation.

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'une analyse intermédiaire d'un ECRA de phase II à double insu, avec 452 sujets, suggère qu'une injection IV de bamlanivimab à raison de 7 000 mg (n = 101 contre n =143 dans le groupe placebo), comparativement à un placebo, ne permet pas de réduire la charge virale au jour 11 (+/- 4 jours) des personnes atteintes de la COVID-19 avec des symptômes d'intensité légère à modérée dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation.

Niveau de preuve scientifique: insuffisant

Le niveau de preuve scientifique est susceptible d'évoluer suite à la publication de l'étude complétée, de même que la finalisation d'autres études en cours.

Évolution des symptômes

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'une analyse intermédiaire d'un ECRA de phase II à double insu, avec 452 sujets, suggère qu'une injection IV de bamlanivimab (toutes doses confondues), comparativement à un placebo, pourrait réduire la sévérité des symptômes entre les jours 2 et 6 ainsi que la durée avant une amélioration des symptômes chez des personnes atteintes de la COVID-19 avec des symptômes d'intensité légère à modérée dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation.

Niveau de preuve scientifique: insuffisant

Le niveau de preuve scientifique est susceptible d'évoluer suite à la publication de l'étude complétée, de même que la finalisation d'autres études en cours.

Hospitalisation ou consultation aux urgences

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'une analyse intermédiaire d'un ECRA de phase II à double insu, avec 452 sujets, suggère qu'une

injection IV de bamlanivimab (toutes doses confondues), comparativement à un placebo, pourrait réduire le risque d'hospitalisation ou de consultation aux urgences au jour 29 chez des personnes atteintes de la COVID-19 avec des symptômes d'intensité légère à modérée dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation.

Hospitalisation ou consultation aux urgences : NST¹⁸ = 21 [IC 95%: 17; 64].

Hospitalisation ou consultation aux urgences chez les sujets à haut risque : NST¹⁹ = 10 [IC 95%: 8; 111].

Niveau de preuve scientifique: insuffisant

Le niveau de preuve scientifique est susceptible d'évoluer suite à la publication de l'étude complétée, de même que la finalisation d'autres études en cours.

Mortalité

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'une analyse intermédiaire d'un ECRA de phase II à double insu, avec 452 sujets, ne permet pas de se prononcer sur l'impact de ce traitement sur la mortalité des personnes atteintes de la COVID-19 avec des symptômes d'intensité légère à modérée dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation.

Niveau de preuve scientifique: insuffisant

Le niveau de preuve scientifique est susceptible d'évoluer suite à la publication de l'étude complétée, de même que la finalisation d'autres études en cours.

Bamlanivimab chez des sujets hospitalisés

En date du 21 décembre 2020, aucune étude publiée n'a été retracée par la recherche de la littérature scientifique sur les bénéfices cliniques associés à l'usage de bamlanivimab pour des sujets COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation.

Un ECRA à double insu de phase III²⁰, ACTIV-3, réalisé par le NIH via le *National Institute of Allergy and Infectious Diseases* (NIAID), qui avait pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du bamlanivimab chez des sujets COVID-19 hospitalisés a été arrêtée prématurément pour futilité sans que les résultats n'aient été publiés à ce jour. Cette étude visait à enrôler 10 000 participants adultes hospitalisés ayant recours, ou non, à une oxygénothérapie non invasive. L'étude aurait dû être complétée pour juillet 2021 et les paramètres d'intérêts principaux étaient la sévérité des besoins en oxygène sur une échelle de 1 à 7, les complications extrapulmonaires et dysfonctionnements respiratoires sur une échelle de 1 à 7, et la durée avant le rétablissement défini par un congé de l'hôpital suivi de deux semaines en vie au domicile.

¹⁸ Calculé par l'INESSS

¹⁹ Calculé par l'INESSS

²⁰ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04501978> (page consultée le 02 décembre 2020)

Appréciation de la preuve scientifique sur l'effet du bamlanivimab chez les sujets COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation à cause de la COVID-19

L'état actuel des connaissances scientifiques ne permet pas d'apprécier l'effet d'une injection IV de bamlanivimab chez des sujets COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation.

Niveau de preuve scientifique : insuffisant

Casirivimab/Imdevimab

Casirivimab/imdevimab en prophylaxie

En date du 21 décembre 2020, aucune étude publiée n'a été retracée par la recherche de la littérature scientifique sur les bénéfices cliniques associés à l'usage de la combinaison casirivimab/imdevimab en prophylaxie pré- ou post- exposition au SARS-CoV-2

Un ECRA à double insu de phase III²¹ est cependant en cours afin d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de la combinaison casirivimab/imdevimab, comparativement à un placebo, en prophylaxie post- exposition. Cette étude qui vise à enrôler 2 000 participants s'effectue sur des participants de 12 ans et plus ayant été en contact avec une personne testée positive au SARS-CoV-2 par RT-PCR. L'étude devrait être complétée pour août 2021 et le paramètre d'intérêt principal correspond à la proportion de sujets positifs au SARS-CoV-2 par RT-PCR.

Appréciation de la preuve scientifique sur l'effet de la combinaison casirivimab/imdevimab en prévention de la COVID-19

L'état actuel des connaissances scientifiques ne permet pas d'apprécier l'effet d'une injection IV de la combinaison casirivimab/imdevimab en prophylaxie pré- ou post- exposition au SARS-CoV-2.

Niveau de preuve scientifique : insuffisant

Casirivimab/imdevimab chez des sujets non hospitalisés

Description des études retenues

En date du 21 décembre 2020, les résultats de l'analyse intermédiaire d'un ECRA de phase I-II, multicentrique à double insu avec des sujets adultes COVID-19 non hospitalisés chez lesquels la combinaison casirivimab/imdevimab a été utilisée pour en apprécier les bénéfices potentiels a été répertorié [Weinreich *et al.*, 2020]. Cet essai clinique, dont les caractéristiques et les résultats sont présentés respectivement dans les tableaux B-1 et B-2 de l'annexe B, a été réalisé dans plusieurs centres aux États-Unis et englobe les phases I, II et III de l'étude NCT04425629²². Seule une analyse intermédiaire des phases I et II dont les résultats ont été

²¹ <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04452318?term=Regeneron&cond=Covid19&draw=2&rank=6> (page consultée le 02 décembre 2020)

²² <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04425629?term=Regeneron&cond=Covid19&draw=2&rank=1> (page consultée le 02 décembre 2020)

publiés sont inclus dans la présente réponse en continu. Les participants inclus dans l'analyse intermédiaire de Weinreich et coll. étaient des sujets adultes non hospitalisés avec une infection au SARS-CoV-2 confirmée, par RT-PCR ou un test antigénique, ayant été testés positifs dans les 72 heures avant l'administration. Les participants ont reçu une injection unique par voie intraveineuse (IV) de 2,4 g, ou 8,0 g de la combinaison casirivimab/imdevimab, ou un placebo composé d'une solution de saline sans immunoglobuline de type IgG1, une perfusion d'une heure. Le paramètre principal était la variation moyenne de la charge virale, pondérée dans le temps du jour 1 au jour 7 après les résultats d'un résultat de RT-PCR positif pour le SARS-CoV-2. Les paramètres secondaires étaient notamment le nombre de visites médicales liées à la COVID-19 à l'intérieur des 29 jours de suivi (englobant une téléconsultation, une consultation physique, une visite aux urgences ou une hospitalisation) et l'innocuité. Dans la population à l'étude, 64 % des participants présentaient au moins un facteur de risque pour une hospitalisation liée à la COVID-19 parmi les suivants : âge > 50 ans, obésité, maladie cardiovasculaire dont l'hypertension, maladie pulmonaire chronique dont l'asthme, maladie métabolique chronique dont le diabète, maladie chronique des reins dont les personnes sous dialyse, maladie chronique du foie, immunosuppression ou sous immunosuppresseur. La publication rapportant les résultats de l'analyse intermédiaire des phases I et II comporte certaines limites. D'une part, aucune puissance statistique n'a été prédéfinie pour cette analyse et il n'y a pas eu d'ajustement pour la multiplicité des analyses pour ce qui a trait aux intervalles de confiances à 95 %. Par ailleurs, le paramètre d'intérêt principal est peu pertinent d'un point de vue clinique et seulement 83 % des participants ont pu être inclus dans l'analyse sur ce paramètre du fait de l'absence de résultats PCR au départ de l'étude pour les 17 % restants. Également, le paramètre secondaire sur les visites médicales liées à la COVID-19 au jour 29 est trop vaste surtout en l'absence de détails sur les raisons des consultations médicales et la proportion qui se sont soldées par une hospitalisation. Enfin, ayant été réalisé aux États-Unis où les critères d'hospitalisation pourraient différer de ceux au Canada, il est difficile d'apprécier la généralisabilité des résultats du paramètre « hospitalisation ».

Un ECRA à double insu de phase I/II/III²³ est cependant en cours afin d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de la combinaison casirivimab/imdevimab, comparativement à un placebo, chez des personnes atteintes de COVID-19 à un stade léger à modéré dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation. Cette étude qui vise à enrôler 2 104 participants s'effectue sur des sujets adultes ayant été déclarés positifs au SARS-CoV-2 par RT-PCR dans les 72 heures avant leur enrôlement. L'étude devrait être complétée pour décembre 2020 et le paramètre d'intérêt principal correspond à la proportion de sujets présentant des effets indésirables (réactions d'hypersensibilité, anaphylactiques ou liées à l'injection) pour l'étude phase I ou la proportion de sujets ayant eu recours à au moins une consultation médicale en lien avec la COVID-19 pour l'étude de phase III. L'autorisation d'usage d'urgence émise par la FDA a notamment été justifiée par le fait que comparativement au placebo, la combinaison casirivimab/imdevimab était associée à une réduction plus importante de la charge virale

²³ <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04425629?term=Regeneron&cond=Covid19&draw=2&rank=1> (page consultée le 02 décembre 2020)

(-0,36 log copies/ml; valeur de $p < 0,0001$) ainsi qu'à une diminution des hospitalisations ou consultations aux urgences des sujets à haut risque d'évolution vers une COVID-19 de stade sévère (3 % (4/151) contre 9 % (7/178))²⁴. Par ailleurs, une durée médiane de 5 jours avant une amélioration des symptômes a été observée chez les sujets du groupe casirivimab/imdevimab, comparativement à 6 jours chez les sujets du groupe placebo²⁵.

Évolution de la charge virale

La variation moyenne de la charge virale, pondérée dans le temps du jour 1 au jour 7, était un paramètre d'intérêt primaire.

Après 7 jours de traitement, les auteurs ont rapporté une diminution de la charge virale, en \log_{10} copies/ml, chez les sujets ayant reçu la combinaison casirivimab/imdevimab, comparativement au placebo, aussi bien pour la dose de 2,4 g d'anticorps (Diff. : -0,25 [IC 95% : -0,60 ; 0,10]), que pour la dose de 8,0 g d'anticorps ((Diff. : -0,56 [IC 95% : -0,91 ; -0,21]), que pour les deux doses combinées d'anticorps (Diff. : -0,41 [IC 95% : -0,71 ; -0,10]) [Weinreich *et al.*, 2020]. L'absence d'ajustement pour la multiplicité des analyses pour ce qui a trait aux intervalles de confiance à 95 % ne permet toutefois de déterminer si ces différences observées sont statistiquement significatives alors que la pertinence clinique du paramètre sélectionnée n'a pas été démontrée à ce jour.

Visites médicales liées à la COVID-19

Le taux de visites médicales liées à la COVID-19, englobant les téléconsultations, les consultations physiques, les visites aux urgences ou les hospitalisations, était un paramètre d'intérêt secondaire.

Après 29 jours de suivi, un nombre moins important de visites médicales liées à la COVID-19 a été observé chez les sujets du groupe casirivimab/imdevimab (toutes doses confondues), comparativement au groupe placebo (3,3 % (6/182) contre 6,5 % (6/93)). Dans le détail, 3,3 % (3/92) des sujets ayant reçu 2,4 g de la combinaison d'anticorps ont eu une visite médicale liée à la COVID-19, contre 3,3 % (3/90) dans le groupe ayant reçu 8,0 g. La différence observée entre les groupes est toutefois de faible ampleur, alors que le manque de précisions sur le type de visite médicale, la raison et l'issue de ces dernières ne permet de se prononcer sur la pertinence clinique des résultats associés à ce paramètre composite. Compte tenu de ses limites, aucun NST n'a été calculé par l'INESSS à partir de ces données préliminaires.

²⁴ <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-monoclonal-antibodies-treatment-covid-19> (page consultée le 2 décembre 2020)

²⁵ <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/statement-on-casirivimab-plus-imdevimab-eua> (page consultée le 3 décembre 2020)

Appréciation de la preuve scientifique sur l'effet de la combinaison casirivimab/imdevimab chez les sujets COVID-19 dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation

Évolution de la charge virale

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'une analyse intermédiaire d'un ECRA de phase I-II à double insu, avec 275 sujets, suggère qu'une injection IV de la combinaison casirivimab/imdevimab à raison de 2,4 g (n = 70 contre n = 78 dans le groupe placebo), comparativement à un placebo, permet de réduire la charge virale après 7 jours de traitement chez des personnes atteintes de la COVID-19 dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation, bien qu'il ne soit pas possible de déterminer si la différence observée est statistiquement significative.

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'une analyse intermédiaire d'un ECRA de phase I-II à double insu, avec 275 sujets, suggère qu'une injection IV de la combinaison casirivimab/imdevimab à raison de 8,0 g (n = 73 contre n = 78 dans le groupe placebo), comparativement à un placebo, permet de réduire la charge virale après 7 jours de traitement chez des personnes atteintes de la COVID-19 dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation, bien qu'il ne soit pas possible de déterminer si la différence observée est statistiquement significative.

Niveau de preuve scientifique : insuffisant

Le niveau de preuve scientifique est susceptible d'évoluer suite à la publication de l'étude complétée, de même que la finalisation d'autres études en cours

Visites médicales liées à la COVID-19

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'une analyse intermédiaire d'un ECRA de phase I-II à double insu, avec 275 sujets, suggère qu'une injection IV de la combinaison casirivimab/imdevimab (toutes doses confondues), comparativement à un placebo, pourrait réduire le risque de visites médicales (englobant les téléconsultations, les consultations physiques, les visites aux urgences ou les hospitalisations) liées à la COVID-19 à l'intérieur des 29 jours de suivi chez des personnes atteintes de la COVID-19 dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation.

Niveau de preuve scientifique : insuffisant

Le niveau de preuve scientifique est susceptible d'évoluer suite à la publication de l'étude complétée, de même que la finalisation d'autres études en cours

Casirivimab/imdevimab chez des sujets hospitalisés

En date du 21 décembre 2020, aucune étude publiée n'a été retracée par la recherche de la littérature scientifique sur les bénéfices cliniques associés à l'usage de la combinaison casirivimab/imdevimab pour des sujets COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation.

Un ECRA à double insu de phase I/II/III²⁶ est cependant en cours afin d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de la combinaison casirivimab/imdevimab, comparativement à un placebo, chez des personnes atteintes de COVID-19 et hospitalisées. Cette étude qui vise à enrôler 2 970 participants s'effectue sur des sujets adultes hospitalisés ayant recours, ou non, à une oxygénothérapie, invasive ou non invasive. L'étude devrait être complétée pour janvier 2021 et le paramètre d'intérêt principal correspond à la proportion de sujets présentant des effets indésirables (réactions d'hypersensibilité, anaphylactiques ou liées à l'injection) pour l'étude phase I ou la proportion de sujets avec une amélioration du statut clinique d'au moins 1 point sur une échelle de 7 points²⁷ pour l'étude de phase III. Bien qu'il faille attendre la publication de l'étude en cours, la fiche descriptive fournie à la FDA par le fabricant²⁸ rapporte que la combinaison casirivimab/imdevimab n'a pas démontré de bénéfice clinique chez les sujets hospitalisés pour la COVID-19 et qu'elle pourrait être associée avec une détérioration de l'évolution clinique chez les sujets sous oxygénothérapie à haut débit ou sous ventilation mécanique.

Appréciation de la preuve scientifique sur l'effet de la combinaison casirivimab/imdevimab chez les sujets COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation

L'état actuel des connaissances scientifiques ne permet pas d'apprécier l'effet d'une injection IV de la combinaison casirivimab/imdevimab chez des sujets COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation.

Niveau de preuve scientifique : insuffisant

2.1.4. Données cliniques sur l'innocuité

Bamlavinimab

Bien qu'un essai de phase 1 ait été réalisé, les résultats n'ont pas fait l'objet d'une publication par le fabricant. Selon la monographie du produit, aucune analyse sur l'immunogénicité n'a encore été effectuée. Des échantillons ont toutefois été recueillis et conservés à cette fin. Les analyses auront lieu dès que des épreuves de dosage des anti-anticorps validés seront disponibles [Eli Lilly Canada Inc, 2020].

En date du 21 décembre 2020, seule l'analyse intermédiaire d'un ECRA multicentrique à double insu de phase 2 a été répertoriée pour la dimension innocuité [Chen *et al.*, 2020]. Aucun effet indésirable grave lié au traitement n'a été observé et les réactions indésirables les plus importantes associées au bamlanivimab sont les réactions liées à la perfusion, et ce pendant la période de suivi prévu dans l'essai. Les réactions d'hypersensibilité et les réactions anaphylactiques, bien que documentées au sein de la publication, n'ont pas été soulevées

²⁶ <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04426695?term=Regeneron&cond=Covid19&draw=2&rank=2> (page consultée le 02 décembre 2020)

²⁷ Échelle de 7 points utilisée : Mort; Hospitalisé sous ventilation mécanique invasive ou ECMO; Hospitalisé sous ventilation non invasive ou oxygénation à haut débit; Hospitalisé sous oxygénation à faible débit; Hospitalisé sans support en oxygène avec soins médicaux; Hospitalisé sans support en oxygène ni soins médicaux; Non hospitalisé.

²⁸ <https://www.fda.gov/media/143892/download> (page consultée le 02 décembre 2020)

comme inquiétantes par les auteurs. D'après la monographie, il n'y a pas eu d'augmentation nette de l'hypersensibilité ou des réactions anaphylactiques lorsque les trois doses de bamlanivimab ont été comparées au placebo. [Eli Lilly Canada Inc, 2020]. Cependant, selon l'état actuel des connaissances scientifiques de ce nouveau produit, on ne peut exclure la possibilité d'autres effets indésirables qui surviendrait au-delà du suivi dans l'essai clinique.

Selon la monographie, le bamlanivimab est contre-indiqué en présence d'hypersensibilité à ce médicament ou à un des ingrédients de sa formulation [Eli Lilly Canada Inc, 2020]. Bien que l'étude de Chen et coll. ne rapporte pas d'effet indésirable grave lié au traitement, la monographie recommande toutefois une vigilance particulière en indiquant que des effets indésirables sévères et inattendus sont susceptibles d'être observés.[Eli Lilly Canada Inc, 2020]. Par ailleurs, les interactions médicamenteuses ou les interactions du bamlanivimab avec la nourriture, le comportement ou les analyses de laboratoires n'ont pas été établies à ce jour et aucune donnée n'est disponible quant à l'usage de bamlanivimab chez des personnes recevant déjà des anticorps monoclonaux pour d'autres indications [Eli Lilly Canada Inc, 2020].

Casirivimab/imdevimab

Un ECRA à double insu de phase I/II/III²⁹ est présentement en cours afin d'évaluer notamment l'innocuité de la combinaison casirivimab/imdevimab, comparativement à un placebo, chez des personnes atteintes de COVID-19 de stade léger à modéré dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation.

En date du 21 décembre 2020, seule l'analyse intermédiaire d'un ECRA multicentrique à double insu de phase 1-2 a été répertoriée pour la dimension innocuité [Weinreich *et al.*, 2020]. Aucun effet indésirable grave lié au traitement n'a été observé et le nombre de réactions indésirables de grade 2 ou plus liés à une réaction d'hypersensibilité ou à l'injection était comparable entre les groupes casirivimab/imdevimab et placebo (1,1 % contre 2,2 %, respectivement). Le nombre de réactions indésirables de grade 3 ou 4 était également comparable entre les groupes casirivimab/imdevimab et placebo (0,6 % contre 1,1 %, respectivement) [Weinreich *et al.*, 2020]. Selon la fiche descriptive³⁰ fournie à la FDA par le fabricant, il n'y aurait aucune contre-indication particulière à l'usage de cette combinaison d'anticorps. Toutefois, comme pour tous les anticorps monoclonaux en général, des réactions d'hypersensibilité, des réactions anaphylactiques ou des réactions liées à l'injection sont susceptibles de se produire et une vigilance particulière est recommandée. Dans l'avis de la FDA il est mentionné la survenue de réactions d'hypersensibilité, de réactions liées à l'injection ainsi que d'une réaction anaphylactique résolue à la suite d'un traitement avec de l'épinéphrine, une information tirée de l'analyse d'un essai clinique de phase I/II, non publié,

²⁹ <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04425629?term=Regeneron&cond=Covid19&draw=2&rank=1> (page consultée le 02 décembre 2020)

³⁰ <https://www.fda.gov/media/143892/download> (page consultée le 2 décembre 2020)

réalisé sur 799 sujets non hospitalisés atteints de COVID-19. Aucun autre effet indésirable grave lié au traitement n'a cependant été observé.

Appréciation de la preuve scientifique sur l'innocuité du bamlanivimab chez les sujets COVID-19 dont l'état requiert une hospitalisation

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'une analyse intermédiaire d'un ECRA de phase II à double insu, suggère qu'une injection IV de bamlanivimab semble sécuritaire chez des adultes atteints de la COVID-19 avec des symptômes d'intensité légère à modérée dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation. Toutefois, on ne peut exclure la possibilité d'effets indésirables qui surviendrait au-delà du suivi (29 jours) de l'analyse intermédiaire de l'essai clinique.

Niveau de preuve scientifique : insuffisant

Appréciation de la preuve scientifique sur l'innocuité de la combinaison casirivimab/imdevimab dans un contexte de COVID-19

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'une analyse intermédiaire d'un ECRA de phase II à double insu, suggère qu'une injection IV de la combinaison casirivimab/imdevimab semble sécuritaire chez des adultes atteints de la COVID-19 dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation. Toutefois, on ne peut exclure la possibilité d'effets indésirables qui surviendrait au-delà du suivi (29 jours) de l'analyse intermédiaire de l'essai clinique

Niveau de preuve scientifique : insuffisant

2.1.5. Positions d'autres organisations et modalités d'usage

Depuis l'instauration en mars 2020 de la recherche systématique en continu de la littérature scientifique sur les médicaments à visée thérapeutique, 33 550 notices ont été recensées dont 528 contenant des positions ou des modalités d'usage. De ce nombre six documents présentant des prises de position quant à l'usage du bamlanivimab et un document sur l'usage de la combinaison casirivimab/imdevimab ont été répertoriés.

Les recommandations des différentes organisations sont présentées dans le tableau de l'annexe C. Compte tenu de l'état actuel des connaissances, aucune ne se prononce en faveur de l'usage de routine de ces médicaments pour le traitement pharmacologique de sujets atteints de COVID-19 avec des symptômes d'intensité légère à modérée dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation [CADTH, 2020; CPTG, 2020; HAS, 2020; IDSA, 2020; National COVID-19 Clinical evidence taskforce, 2020; NIH, 2020]. Toutefois, l'*Infectious Disease Society of America* (IDSA) considère le bamlanivimab comme une option raisonnable chez les personnes non hospitalisées à haut risque d'évolution défavorable telles que les personnes de 65 ans et plus et les personnes avec des comorbidités [IDSA, 2020].

2.2. Perspective des cliniciens

Dans la semaine du 8 décembre dernier, une douzaine d'experts sur les dix-sept sollicités ont accepté de partager par écrit et/ou de discuter lors d'une rencontre virtuelle de l'état actuel des connaissances sur les anticorps monoclonaux neutralisant le SARS-CoV-2, en particulier le bamlanivimab, ainsi que les enjeux et les contraintes associés à l'usage de ces traitements en milieu ambulatoire.

BAMLANIVIMAB

Efficacité

De l'avis des experts consultés, le paramètre principal de l'étude BLAZE-1, soit la charge virale à 11 jours, était cliniquement peu intéressant. En effet, il est difficile d'établir un lien clair entre la diminution de la charge virale et les hospitalisations ou la mortalité, des paramètres jugés cliniquement importants particulièrement en période de pandémie où la pression est grande sur le système de santé. D'ailleurs, les investigateurs de l'étude BLAZE-1 indiquent dans la publication de Chen et coll. que la méthode utilisée pour mesurer la charge virale, soit par prélèvement naso-pharyngé, n'a pas été validée comme un prédicteur de l'évolution de la maladie. De plus, plusieurs cliniciens ont mentionné que la mesure de la charge virale au jour 11 est tardive, puisque l'évolution naturelle de l'infection est très favorable chez la majorité des sujets avec symptômes légers à modérés. De ce fait, plus de 99 % de la charge virale était éliminée chez tous les sujets à l'étude au jour 11, rendant impossible l'identification d'un bénéfice potentiel du bamlanivimab. Il a été souligné qu'à des fins de prévention et contrôle des infections, il est considéré en pratique qu'une personne avec une maladie jugée non sévère est guérie de la COVID-19 (non contagieuse) 10 jours après le début des symptômes.

Pour ce qui est du paramètre secondaire d'intérêt clinique, soit l'observation combinée des hospitalisations et des consultations aux urgences, certains cliniciens sont d'avis qu'il apparaît cliniquement significatif. Cependant, le faible nombre d'événements, la combinaison de deux paramètres qui n'ont pas la même portée clinique et le risque important de biais incitent à la prudence quant à l'interprétation de ce résultat. De plus, le taux d'hospitalisation du groupe de référence pourrait être différent au Canada, avec une prévalence d'hospitalisation probablement plus faible, puisque les critères pour y hospitaliser une personne sont différents de ceux aux États-Unis. Bien que les résultats semblent plus intéressants chez la population à risque d'évolution défavorable, l'étude n'avait pas la puissance statistique pour ce sous-groupe.

En ce qui a trait à la dose de bamlanivimab jugée efficace, il est possible que 700 mg soit suffisant pour avoir une saturation des épitopes et un plafonnement de l'effet. Toutefois, plusieurs experts mentionnent que l'effet dose-indépendant observé pourrait être dû au faible nombre de sujets inclus dans chaque groupe et donc, lié au hasard.

Enfin, il a été soulevé qu'en général, il est approprié de choisir des paramètres intermédiaires lors d'études de phase II, lesquelles sont généralement des essais de démonstration de faisabilité (*proof-of-concept*). Ce type d'études devrait, selon des experts consultés, servir surtout à valider la plausibilité biologique, ou dans une moindre mesure, établir un effet dose-

réponse et non à démontrer une efficacité clinique. Tous les experts s'entendent pour dire qu'il serait prudent d'attendre d'avoir des données plus convaincantes sur des paramètres cliniques intéressants.

Innocuité

Certains cliniciens ont mentionné qu'il est attendu que des réactions anaphylactiques surviennent avec l'administration du bamlanivimab, à une prévalence similaire à ce qui est habituellement observé avec les anticorps monoclonaux recombinants. Toutefois, il a été rappelé que la pandémie a permis d'observer que l'utilisation d'un même médicament chez une population différente (par exemple l'hydroxychloroquine) ne permettait pas nécessairement de transposer les données d'innocuité. Ainsi, les données actuellement disponibles concernant l'innocuité du bamlanivimab ne permettent pas d'écarter la possibilité d'effets indésirables moins fréquents, mais graves.

Population ciblée

La majorité des experts consultés sont d'avis que le niveau de preuve scientifique est jugé insuffisant pour émettre une recommandation quant à la population qui pourrait bénéficier du bamlanivimab, même en contexte d'éclosion. D'un point de vue populationnel, l'état actuel des connaissances scientifiques ne permet pas de positionner la molécule dans l'arsenal thérapeutique. Plusieurs cliniciens soulignent qu'il serait intéressant d'évaluer les populations qui pourraient le plus bénéficier de ce médicament dans un essai clinique de phase III comprenant un plus grand nombre de sujets et réalisé en contexte canadien, mais qu'actuellement on ne pouvait présumer d'une niche où ce traitement pourrait être offert faute de données scientifiques sur lesquelles s'appuyer. Pour ce qui est de la population pédiatrique spécifiquement, il a été mentionné que bien que le taux de sujets à risque d'évolution défavorable liée à la COVID soit faible, ceux-ci sont moins bien définis que chez les adultes. Donc, il est encore plus difficile d'identifier les personnes qui pourraient bénéficier du bamlanivimab chez la clientèle pédiatrique. De façon unanime, les experts consultés jugent que des données supplémentaires seraient requises pour bien définir la population cible et que le bamlanivimab ne devrait pas être administré en dehors d'un protocole de recherche.

Organisation des soins

Les experts consultés ont mentionné qu'il y a des enjeux organisationnels majeurs associés avec l'identification de la clientèle visée et l'administration des anticorps monoclonaux en milieu ambulatoire dans le contexte de la COVID-19 au Québec. Actuellement, les personnes SARS-CoV-2 positives avec symptômes légers, qui représentent une importante proportion des cas positifs, sont identifiées dans des cliniques de dépistage, sans évaluation médicale, et avec un délai d'obtention de résultat de test qui peut atteindre 24 à 48 heures. Il semble alors difficile de respecter les délais recommandés (dès que possible et moins de 10 jours) entre l'apparition des symptômes et l'administration du bamlanivimab. En ce qui a trait au professionnel de la santé qui pourrait prescrire ce médicament, le manque de connaissance de plusieurs cliniciens sur les anticorps monoclonaux pourrait poser un défi. De plus, puisque la population étudiée était en ambulatoire, l'administration du bamlanivimab provoquerait une circulation de personnes contagieuses au sein des établissements. De plus, par manque de

personnel, ces établissements n'ont pas la capacité d'accueillir ces personnes afin de recevoir une injection IV nécessitant une surveillance minimale. Il est en effet jugé impensable de recruter des professionnels de la santé pour gérer et superviser les injections, puisqu'actuellement, en temps de pandémie, les hôpitaux mobilisent tout son personnel soignant et les visites en externe sont limitées. Ainsi, les experts consultés sont d'avis qu'il serait très difficile d'établir une organisation des soins optimale, particulièrement pour un médicament dont les bénéfices potentiels sont encore très incertains et dont l'administration pourrait, dans le contexte actuel, avoir un effet délétère sur l'organisation des soins et du système de santé.

COMBINAISON CASIRIVIMAB/IMDEVIMAB

Tous les experts consultés sont d'avis qu'il n'y a pas de données cliniques supportant actuellement l'efficacité et l'innocuité de cette association et que les résultats obtenus avec le bamlanivimab, une monothérapie, ne devraient pas être transposés à ce traitement qui combine deux anticorps monoclonaux. Il faudra attendre les résultats d'études publiées pour pouvoir apprécier ses effets. Lors de la rencontre du mois de décembre, les résultats de l'analyse intermédiaire de l'ECRA de phase I-II, multicentrique à double insu étudiant l'effet de la combinaison casirivimab/imdevimab chez des sujets adultes COVID-19 non hospitalisés n'avaient pas été publiés.

3. DISCUSSION

Au terme des travaux de l'INESSS, il ressort qu'aucune donnée scientifique dans la littérature ne permet d'évaluer l'effet de la combinaison casirivimab/imdevimab ou du bamlanivimab en prophylaxie pré- ou post- exposition au SARS-CoV-2 ni chez les sujets COVID-19 confirmés dont l'état de santé requiert une hospitalisation.

Toutefois, en ce qui concerne les personnes atteintes de COVID-19 avec des symptômes d'intensité légère à modérée et qui ne sont pas hospitalisés, l'état actuel des connaissances scientifiques suggère qu'une injection IV de bamlanivimab pourrait réduire la charge virale au jour 11, et secondairement, la sévérité des symptômes après 2 à 6 jours et le risque d'hospitalisation ou de consultations aux urgences, particulièrement chez les personnes à risque d'évolution défavorable, bien que cette dernière observation provienne de l'analyse post-hoc d'un paramètre d'intérêt secondaire non prévue dans le plan statistique initial. Il est important de souligner que la majorité des participants, y compris ceux du groupe placebo, avaient efficacement éliminé le virus au jour 11, rendant peu probable que la différence de charge virale au jour 11 soit un paramètre cliniquement pertinent. Par ailleurs, certains déséquilibres étaient présents à la répartition aléatoire entre les 4 groupes en ce qui a trait aux caractéristiques de base des sujets. Également, plusieurs analyses effectuées n'étaient pas initialement prévues dans le plan statistique et l'absence d'ajustement pour la multiplicité des analyses statistiques augmente les chances de résultats attribuables au hasard, particulièrement dans une étude qui a utilisé de multiples paramètres, temps de mesures et sous-groupes dans les analyses. Similairement, une injection IV de la combinaison casirivimab/imdevimab chez des personnes non hospitalisées atteintes de la COVID-19 pourrait réduire la charge virale au jour 7 et secondairement le nombre de visites médicales liées à l'évolution de la COVID-19 après 29 jours de suivi dans un paramètre composite englobant les téléconsultations, les consultations physiques, les visites aux urgences ou les hospitalisations. Toutefois, l'absence d'ajustement pour la multiplicité des analyses pour ce qui a trait aux intervalles de confiance à 95 % n'a pas permis de déterminer si les différences observées étaient statistiquement significatives et les paramètres cliniques sélectionnés étaient cliniquement peu pertinents. En effet, l'importance clinique d'une réduction de la charge virale n'a encore pas été démontrée alors que le manque de précisions sur le type de visite médicale, la raison et l'issue de ces dernières ne permet de se prononcer sur la pertinence clinique des résultats associés à ce paramètre composite. Par ailleurs, comme les critères d'hospitalisation aux États-Unis, où l'essai a été réalisé, pourraient différer de ceux au Canada, il est difficile d'apprécier la généralisabilité des résultats. Advenant une prévalence d'hospitalisation plus faible au Canada, le nombre de sujets qu'il faudrait traiter avec un ou plusieurs anticorps neutralisants (toutes doses confondues) pour éviter une hospitalisation, ou une consultation médicale en lien avec l'évolution de la COVID-19, pourrait être plus grand tout comme l'incertitude associée à ce résultat.

Actuellement, tous les documents présentant des positions ou des recommandations cliniques consultés mentionnent qu'il n'y a pas de preuves suffisantes pour émettre une recommandation favorable à l'usage de routine du bamlanivimab ou de la combinaison casirivimab/imdevimab chez les personnes non hospitalisées atteintes de la COVID-19 avec

des symptômes d'intensité légère à modérée. Toutefois, l'IDSA considère le bamlanivimab comme une option raisonnable chez les personnes non hospitalisées à haut risque d'évolution défavorable telles que les personnes de 65 ans et plus et les personnes avec des comorbidités [IDSA, 2020]. La combinaison casirivimab/imdevimab³¹ et le bamlanivimab³² ont par ailleurs été autorisés pour un usage d'urgence aux États-Unis. Le 20 novembre dernier, Santé Canada³³, via l'Arrêté d'urgence concernant l'importation, la vente et la publicité de drogues à utiliser relativement à la COVID-19, a autorisé la commercialisation du bamlanivimab pendant un an. Cette autorisation est pour le traitement des adultes et des sujets pédiatriques âgés de 12 ans ou plus atteints de COVID-19 d'intensité légère à modérée, qui pèsent au moins 40 kg et qui courent un risque élevé de progression vers un stade sévère ou l'hospitalisation.

L'efficacité et l'innocuité du bamlanivimab et de la combinaison casirivimab/imdevimab ont uniquement été évaluées chez des adultes, mais le fait que son mécanisme d'action soit dirigé contre le virus plutôt que contre la réponse de l'hôte suite à l'infection, et que son profil d'innocuité ait été jugé acceptable chez des adultes > 40 kg a conduit les autorités sanitaires du Canada, pour le bamlanivimab uniquement, et des États-Unis à offrir la possibilité aux cliniciens de considérer ce traitement chez des enfants de 12 ans qui pèsent plus de 40 kg. Les profils d'innocuité et d'interactions médicamenteuses de ces anticorps monoclonaux sont peu connus à ce jour. Les seules données d'innocuité disponibles chez l'humain proviennent des essais inclus dans la présente réponse rapide qui n'ont rapporté aucun effet indésirable grave lié aux traitements pour toutes les doses testées (le suivi a été au plus de 29 jours). Selon le fabricant du bamlanivimab, les réactions indésirables les plus importantes associées au médicament sont les réactions liées à la perfusion [Eli Lilly Canada Inc, 2020]. Il est également important de noter que suite à cette étude de phase II, dans laquelle le bamlanivimab a été évalué en fonction d'un intervalle de doses équivalant à 1 à 10 fois la dose (700 mg à 7 000 mg) recommandée chez les personnes atteintes d'une forme légère ou modérée de la COVID-19, une dose de 700 mg de bamlanivimab a été recommandée dans la monographie canadienne, mais aussi dans celle américaine. En effet, d'après une modélisation et une simulation pharmacocinétiques et pharmacodynamiques préliminaires dans la population à l'étude, la réduction de la charge virale dans cet intervalle de doses de bamlanivimab formait une courbe dose-réponse aplatie. Par ailleurs, le poids corporel n'a eu aucun effet cliniquement significatif sur la réduction de la charge virale chez les adultes atteints de la COVID-19 pesant entre 41 kg et 173 kg, justifiant ainsi la recommandation d'une dose de 700 mg. Concernant la combinaison casirivimab/imdevimab, d'après les données générées durant l'étude de phase I-II-III en cours dans laquelle la combinaison d'anticorps a été évaluée en fonction d'un intervalle de doses équivalant à 1 à 3,33 fois la dose (2,4 g à 8,0 g) chez les personnes non hospitalisées atteintes de COVID-19, une courbe dose-réponse

³¹ <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-monoclonal-antibodies-treatment-covid-19> (page consultée le 22 décembre 2020)

³² <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-monoclonal-antibody-treatment-covid-19> (page consultée le 24 novembre 2020)

³³ <https://hpr-rps.hres.ca/req-content/sommaire-decision-reglementaire-detailTwo.php?linkID=RDS00719> (page consultée le 24 novembre 2020)

aplatie a été observée pour ce qui a trait à la charge virale et aux autres paramètres cliniques. Ainsi, une dose de 2,4 g (1 200 mg de chaque anticorps) a été recommandée aux États-Unis³⁴.

Plusieurs enjeux ou contraintes reliés à la logistique d'administration des anticorps monoclonaux aux personnes non hospitalisées méritent d'être soulevés. D'une part, pour des personnes non hospitalisées, si la décision est prise de l'administrer en hôpital, il y aurait un risque d'exposer inutilement les établissements de santé à des personnes infectées par le SARS-CoV-2. Pour une administration hors établissement de santé, le lieu d'injection et la disponibilité de l'équipement de protection seront aussi des éléments à considérer. D'autre part, étant donné qu'il y a un délai maximal d'environ une semaine pour retirer les bienfaits potentiels du traitement entre le moment de l'apparition des symptômes et l'injection, la trajectoire devrait être fluide entre le moment du prélèvement pour le test de la COVID-19, la réception du résultat positif, la discussion avec un clinicien pour une prise de décision éclairée, la préparation du produit, la perfusion et le suivi des effets indésirables. La monographie du bamlanivimab recommande d'ailleurs d'administrer le médicament dans un milieu où le clinicien a un accès immédiat à un système médical d'urgence en cas de réaction sévère [Eli Lilly Canada Inc, 2020]. L'administration de ce type de traitement est par ailleurs assez longue avec, à minima, une injection IV d'environ une heure suivie d'une période de suivi de la personne afin de s'assurer de l'absence de réactions suite à l'injection. En effet, d'après les instructions de la monographie du bamlanivimab, ou celles données à la FDA par le fabricant de la combinaison casirivimab/imdevimab, le vial (ou le médicament dilué dans un poche de saline si préparé à l'avance; cette dernière solution pouvant se conserver jusqu'à 48h au réfrigérateur ou 14h à température ambiante incluant le temps de perfusion) devant être sorti pendant environ 20 minutes à température ambiante avant d'être dilué dans une poche de saline pour une perfusion d'une durée minimale de 60 minutes suivi d'une période de suivi de la personne afin de s'assurer de l'absence de réactions suite à l'injection [Eli Lilly Canada Inc, 2020]. Il y a aussi des enjeux de sécurité advenant la survenue d'un choc anaphylactique suite à l'injection. Au-delà du matériel d'urgence mis à leur disposition, le personnel devra être formé à reconnaître les symptômes et signes puis à connaître la démarche clinique le cas échéant, y compris les manœuvres de réanimation cardiorespiratoire.

Considérant que, selon l'OMS, parmi les personnes qui développeront des symptômes à la suite de l'infection (tous facteurs de risque confondus), environ 20% seront hospitalisés, 15% évolueront vers un stade sévère et 5% se détérioreront vers un stade critique, les personnes admissibles à recevoir un traitement à base d'anticorps monoclonaux neutralisants pourraient se questionner sur la pertinence de recevoir une injection IV pour des symptômes légers à modérés. Enfin, des enjeux d'équité et d'accessibilité au bamlanivimab pourraient aussi se poser advenant que la demande surpasse l'offre disponible au Québec.

À la suite de l'analyse effectuée, des incertitudes demeurent quant aux bénéfices ayant un réel impact clinique des anticorps monoclonaux neutralisants le SARS-CoV-2. Il faudra

³⁴ <https://www.fda.gov/media/143892/download> (page consultée le 22 décembre 2020)

attendre la publication des résultats finaux de la présente étude sur le bamlavinimab, ainsi que celles des résultats d'ECRA supplémentaires dont la qualité méthodologique sera jugée acceptable, avant d'infirmier ou confirmer la présence de bénéfices. Les résultats d'un ECRA de phase 3 avec un paramètre d'intérêt primaire cliniquement pertinent et une puissance statistique satisfaisante permettrait une meilleure évaluation de l'efficacité et de l'innocuité du bamlanivimab chez des sujets atteints de COVID-19 dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation. Le fabricant du bamlanivimab a d'ailleurs indiqué sur son site web³⁵ que la présente étude de phase II (BLAZE-1) était toujours en cours ainsi qu'un autre essai clinique de phase III qui évalue l'efficacité du traitement en prophylaxie chez des résidents et du personnel qualifié en soins infirmiers dans des établissements de soins de longue durée (BLAZE-2). Un autre essai clinique, ACTIV-3, réalisé par le NIH via le *National Institute of Allergy and Infectious Diseases* (NIAID), a également évalué l'efficacité du bamlanivimab chez des sujets COVID-19 hospitalisés, mais cette étude a été arrêtée prématurément pour futilité. L'efficacité et l'innocuité de la combinaison casirivimab/imdevimab sont également évaluées dans 4 études cliniques en cours en prophylaxie, chez des sujets non hospitalisés et chez des sujets hospitalisés³⁶.

Cette réponse comporte certaines limites qui méritent d'être soulignées. D'abord, les constats sont basés sur deux analyses intermédiaires d'essais cliniques de phase I et/ou II, lesquels n'ont pas été conçus à l'origine pour démontrer une efficacité clinique, ni identifier les populations qui pourraient le plus en bénéficier. Par ailleurs, le manque de résultats ne permet pas de conclure quant à d'éventuelles différences d'efficacité entre des sujets à différents stades de la maladie ou atteints de différentes comorbidités et les positions ne découlent pas d'un processus de consultation élaboré.

En demeurant à l'affût de nouvelles données scientifiques, cette réponse mise à jour permet d'informer les professionnels de la santé et de les soutenir dans leur prise de décision clinique dans le contexte de la pandémie actuelle.

³⁵ <https://www.lilly.com/news/stories/statement-activ3-clinical-trial-nih-covid19> (page consultée le 27 novembre 2020)

³⁶ <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Covid19&term=regeneron&cntry=&state=&city=&dist=> (page consultée le 25 novembre 2020)

RÉFÉRENCES

- Baum A, Ajithdoss D, Copin R, Zhou A, Lanza K, Negron N, et al. REGN-COV2 antibodies prevent and treat SARS-CoV-2 infection in rhesus macaques and hamsters. *Science* 2020;
- CADTH. Bamlanivimab in the Treatment of Outpatients With COVID-19: A Critical Appraisal of an Interim Analysis of the BLAZE-1 Trial 2020. Disponible à : <https://covid.cadth.ca/treatment/bamlanivimab-in-the-treatment-of-outpatients-with-covid-19-a-critical-appraisal-of-an-interim-analysis-of-the-blaze-1-trial/>.
- Channappanavar R et Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol* 2017;39(5):529-39.
- Chen P, Nirula A, Heller B, Gottlieb RL, Boscia J, Morris J, et al. SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody LY-CoV555 in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020;
- CPTG. Ad-hoc COVID-19 Clinical Pharmacology Task Group - Statement on Bamlanivimab. 2020. 20 novembre 2020.
- Eli Lilly Canada Inc. Monographie - Bamlanivimab [site Web]. 2020. Disponible à : <http://pi.lilly.com/ca/bamlanivimab-ca-pm.pdf> (consulté le 24 novembre 2020).
- Fehr AR et Perlman S. Coronaviruses: An Overview of Their Replication and Pathogenesis. *Methods Mol Biol* 2015;1282:1-23.
- Furukawa TA, Guyatt GH, Griffith LE. Can we individualize the 'number needed to treat'? An empirical study of summary effect measures in meta-analyses. *Int J Epidemiol* 2002;31(1):72-6.
- HAS. Veille des études cliniques publiées pour certains médicaments du Covid-19 [site Web]. 2020. Disponible à : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-11/veille_des_etudes_cliniques_publiees_pour_certains_medicaments_du_covid19_-_23_novembre_2020.pdf (consulté le 30 décembre 2020).
- IDSA. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 Infection [site Web]. 2020. Disponible à : www.idsociety.org/COVID19guidelines (consulté le 30 décembre 2020).
- Jones. LY-CoV555, a rapidly isolated potent neutralizing antibody, provides protection in a non-human primate model of SARS-CoV-2 infection. *bioRxiv* 2020;
- Letko M, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat Microbiol* 2020;5(4):562-9.
- Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature* 2003;426(6965):450-4.
- Liu J, Li S, Liu J, Liang B, Wang X, Wang H, et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *medRxiv* 2020;(February 22, 2020.)
- Lucas PJ, Baird J, Arai L, Law C, Roberts HM. Worked examples of alternative methods for the synthesis of qualitative and quantitative research in systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2007;7:4.

- National COVID-19 Clinical evidence taskforce. Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19 [site Web]. National Health and Medical Research Council (NHMRC); 2020. Disponible à : <https://app.magicapp.org/#/guideline/L4Q5An/section/L0OPkj> (consulté le 30 décembre 2020).
- NIH. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines [site Web]. États-Unis : NIH; 2020. Disponible à : <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/> (consulté le 30 décembre 2020).
- Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, Ali S, Gao H, Bhore R, et al. REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19. *New England Journal of Medicine* 2020;
- Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020;
- Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020;579(7798):270-3.
- Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med* 2020;

ANNEXE A

Stratégie de repérage d'information scientifique

Bases de données bibliographiques

PubMed Date du repérage : 21 décembre 2020 Début de la veille : avril 2020 Limites : anglais, français	
#1	COVID-19[Supplementary Concept] OR Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2[Supplementary Concept] OR Coronavirus Infections[majr]
#2	((coronavirus*[tiab] OR corona virus*[tiab] OR pneumonia[tiab] OR cov[tiab] OR ncov[tiab]) AND wuhan[tiab]) OR ((coronavirus*[tiab] OR corona virus*[tiab]) AND 2019[tiab]) OR 2019 ncov[tiab] OR 2019-ncov[tiab] OR 2019ncov[tiab] OR china coronavirus[tiab] OR china corona virus[tiab] OR covid 19[tiab] OR covid-19[tiab] OR covid19[tiab] OR ncov 2019[tiab] OR new corona virus*[tiab] OR new coronavirus*[tiab] OR novel corona virus*[tiab] OR novel coronavirus*[tiab] OR sars corona virus 2[tiab] OR sars coronavirus 2[tiab] OR sars cov 2[tiab] OR sars-cov-2[tiab] OR sars2[tiab] OR (severe acute respiratory[tiab] AND syndrome[tiab] AND (coronavirus 2[tiab] OR corona virus 2[tiab] OR cov2[tiab])) OR syndrome cov 2[tiab] OR (wuhan*[tiab] AND (coronavirus*[tiab] OR corona virus*[tiab] OR virus*[tiab])) OR coronavirus*[ti] OR corona virus*[ti] OR covid[ti]
#3	#1 OR #2
#4	Analgesics[majr] OR Anti-Bacterial Agents[majr] OR Anti-Infective Agents[majr] OR Drug Therapy[sh] OR Immunoglobulins[majr]
#5	analgesic*[tiab] OR antibacterial*[tiab] OR anti-bacterial*[tiab] OR antibiotic*[tiab] OR antibod*[tiab] OR anti-bod*[tiab] OR anticlott*[tiab] OR anti-clott*[tiab] OR anticoagul*[tiab] OR anti-coagul*[tiab] OR antiinfecti*[tiab] OR anti-infecti*[tiab] OR antimalarial*[tiab] OR anti-malarial*[tiab] OR antimicrobial*[tiab] OR anti-microbial*[tiab] OR anti-retroviral*[tiab] OR antiretroviral[tiab] OR anti-viral*[tiab] OR antiviral*[tiab] OR arv[tiab] OR biopharma*[tiab] OR biotherap*[tiab] OR corticosteroid*[tiab] OR dosage*[tiab] OR dose*[tiab] OR dosing[tiab] OR drug[tiab] OR drugs[tiab] OR fibrinolytic*[tiab] OR gamma globulin*[tiab] OR ig[tiab] OR igg[tiab] OR immune globulin*[tiab] OR immunoglobulin*[tiab] OR immunomodulator*[tiab] OR immunosuppress*[tiab] OR immunotherap*[tiab] OR inhibit*[tiab] OR ivig[tiab] OR ivigg[tiab] OR medication*[tiab] OR molécul*[tiab] OR nonsteroid*[tiab] OR non-steroid*[tiab] OR nsaid*[tiab] OR overdos*[tiab] OR pharmaceutic*[tiab] OR pharmacolog*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR plasma[tiab] OR plasmas[tiab] OR throm scig[tiab] OR scigg[tiab] OR sera[tiab] OR serum*[tiab] OR steroid*[tiab] OR therap*[tiab] OR thrombolytic*[tiab] OR treatment*[tiab] OR vte[tiab]
#6	ace[tiab] OR ace2[tiab] OR acetaminophen[tiab] OR actemra[tiab] OR actilyse[tiab] OR activase[tiab] OR alteplase[tiab] OR amantadin*[tiab] OR ampligen[tiab] OR anakinra[tiab] OR angiotensin*[tiab] OR apap[tiab] OR aralen[tiab] OR arbidol[tiab] OR arbs[tiab] OR asc-09[tiab] OR asc09[tiab] OR ascorb*[tiab] OR atlizumab[tiab] OR avastin*[tiab] OR avigan[tiab] OR azithromycin*[tiab] OR azvudin*[tiab] OR baloxavir[tiab] OR bamlanivimab[tiab] OR baricitinib[tiab] OR bevacizumab[tiab] OR brilacidin*[tiab] OR brodalumab[tiab] OR bromhexin*[tiab] OR camostat[tiab] OR camrelizumab[tiab] OR canakinumab[tiab] OR carrimycin*[tiab] OR casirivimab[tiab] OR chloroquin*[tiab] OR ciclesonide[tiab] OR cobicistat[tiab] OR colchicin*[tiab] OR corticoid*[tiab] OR corticosteroid*[tiab] OR cosentyx[tiab] OR darunavir[tiab] OR decaject[tiab] OR decameth[tiab] OR decaspray[tiab] OR dehydroascorb*[tiab] OR dexamethasone[tiab] OR dexasone[tiab] OR dexmedetomidine[tiab] OR dexpak[tiab] OR dextenza[tiab] OR eculizumab[tiab] OR emapalumab[tiab] OR emtricitabin*[tiab] OR enbrel[tiab] OR enoxaparin*[tiab] OR eqvalan[tiab] OR etanercept[tiab] OR famotidine[tiab] OR favilavir[tiab] OR favipiravir[tiab] OR fenretinide[tiab] OR fingolimod[tiab] OR flumadin*[tiab] OR foy-305[tiab] OR foy305[tiab] OR gamifant[tiab] OR gilenya[tiab] OR gimsilumab[tiab] OR gocovri[tiab] OR guselkumab[tiab] OR heparin*[tiab] OR hexadecadrol[tiab] OR hexadrol[tiab] OR humax[tiab] OR hydrochloride[tiab] OR hydrocortisone[tiab] OR hydroxychloroquine[tiab] OR ibavyr[tiab] OR ibuprofen[tiab] OR ifenprodil[tiab] OR ilaris[tiab] OR ilumetri[tiab] OR ilumya[tiab] OR imdevimab[tiab] OR

	<p>influximab[tiab] OR interferon*[tiab] OR interleukin[tiab] OR ivermectin[tiab] OR ivomec[tiab] OR ixekizumab[tiab] OR jakafi[tiab] OR jakavi[tiab] OR kaletra[tiab] OR kezzara[tiab] OR kineret[tiab] OR lau-7b[tiab] OR liquaemin[tiab] OR lopinavir[tiab] OR lysatec[tiab] OR marboxil[tiab] OR maxidex[tiab] OR mectizan[tiab] OR meplazumab[tiab] OR mesilate[tiab] OR mesylate[tiab] OR methylfluorprednisolone[tiab] OR methylprednisolone[tiab] OR MK933[tiab] OR MK-933[tiab] OR millicorten[tiab] OR nafamostat[tiab] OR nitazoxanide[tiab] OR nitric oxide[tiab] OR nitrogen monoxide[tiab] OR nitrogen oxide[tiab] OR norvir[tiab] OR oradexon[tiab] OR oseltamivir[tiab] OR pirfenidone[tiab] OR plaquenil[tiab] OR plasminogen[tiab] OR prezista[tiab] OR profibrinolysin[tiab] OR quercetin*[tiab] OR remdesivir[tiab] OR remicade[tiab] OR ribavirin*[tiab] OR rimantadin*[tiab] OR rintatolimod[tiab] OR risankizumab[tiab] OR ritonavir[tiab] OR rtpa[tiab] OR ruxolitinib[tiab] OR sarilumab[tiab] OR secukinumab[tiab] OR sildenafil[tiab] OR sofosbuvir[tiab] OR soliris[tiab] OR solvaldi[tiab] OR stelara[tiab] OR stromectol[tiab] OR symmetrel[tiab] OR taltz[tiab] OR tamiflu[tiab] OR targocid[tiab] OR teicoplanin*[tiab] OR tenofovir[tiab] OR thalidomide[tiab] OR thalomid[tiab] OR thymosin*[tiab] OR ticocin*[tiab] OR tildrakizumab[tiab] OR tisokinase[tiab] OR tocilizumab[tiab] OR tissue activator D-44[tiab] OR tpa[tiab] OR t-PA[tiab] OR t-PA-PAI-1[tiab] OR tremfya[tiab] OR tribavirin*[tiab] OR truvada[tiab] OR ttpa[tiab] OR tybost[tiab] OR umifenovir[tiab] OR ustekinumab[tiab] OR vitamin C[tiab] OR vitamin D[tiab] OR xofluza[tiab]</p>
#7	<p>ace[ot] OR ace2[ot] OR acetaminophen[ot] OR actemra[ot] OR actilyse[ot] OR activase[ot] OR alteplase[ot] OR amantadin*[ot] OR ampligen[ot] OR anakinra[ot] OR angiotensin*[ot] OR apap[ot] OR aralen[ot] OR arbidol[ot] OR arbs[ot] OR asc-09[ot] OR asc09[ot] OR ascorb*[ot] OR atlizumab[ot] OR avastin*[ot] OR avigan[ot] OR azithromycin*[ot] OR azvudin*[ot] OR baloxavir[ot] OR bamlanivimab[ot] OR baricitinib[ot] OR bevacizumab[ot] OR brilacidin*[ot] OR brodalumab[ot] OR bromhexin*[ot] OR camostat[ot] OR camrelizumab[ot] OR canakinumab[ot] OR carrimycin*[ot] OR casirivimab[ot] OR chloroquin*[ot] OR ciclesonide[ot] OR cobicistat[ot] OR colchicin*[ot] OR corticoid*[ot] OR corticosteroid*[ot] OR cosentyx[ot] OR darunavir[ot] OR decaject[ot] OR decameth[ot] OR decaspray[ot] OR dehydroascorb*[ot] OR dexamethasone[ot] OR dexasone[ot] OR dexmedetomidine[ot] OR dexpak[ot] OR dextenza[ot] OR eculizumab[ot] OR emapalumab[ot] OR emtricitabin*[ot] OR enbrel[ot] OR enoxaparin*[ot] OR eqvalan[ot] OR etanercept[ot] OR famotidine[ot] OR favilavir[ot] OR favipiravir[ot] OR fenretinide[ot] OR fingolimod[ot] OR flumadin*[ot] OR foy-305[ot] OR foy305[ot] OR gamifant[ot] OR gilenya[ot] OR gimsilumab[ot] OR gocovri[ot] OR guselkumab[ot] OR heparin*[ot] OR hexadecadrol[ot] OR hexadrol[ot] OR humax[ot] OR hydrochloride[ot] OR hydrocortisone[ot] OR hydroxychloroquine[ot] OR ibavyr[ot] OR ibuprofen[ot] OR ifenprodil[ot] OR ilaris[ot] OR ilumetri[ot] OR ilumya[ot] OR imdevimab[ot] OR infliximab[ot] OR interferon*[ot] OR interleukin[ot] OR ivermectin[ot] OR ivomec[ot] OR ixekizumab[ot] OR jakafi[ot] OR jakavi[ot] OR kaletra[ot] OR kezzara[ot] OR kineret[ot] OR lau-7b[ot] OR liquaemin[ot] OR lopinavir[ot] OR lysatec[ot] OR marboxil[ot] OR maxidex[ot] OR mectizan[ot] OR meplazumab[ot] OR mesilate[ot] OR mesylate[ot] OR methylfluorprednisolone[ot] OR methylprednisolone[ot] OR MK933[ot] OR MK-933[ot] OR millicorten[ot] OR nafamostat[ot] OR nitazoxanide[ot] OR nitric oxide[ot] OR nitrogen monoxide[ot] OR nitrogen oxide[ot] OR norvir[ot] OR oradexon[ot] OR oseltamivir[ot] OR pirfenidone[ot] OR plaquenil[ot] OR plasminogen[ot] OR prezista[ot] OR profibrinolysin[ot] OR quercetin*[ot] OR remdesivir[ot] OR remicade[ot] OR ribavirin*[ot] OR rimantadin*[ot] OR rintatolimod[ot] OR risankizumab[ot] OR ritonavir[ot] OR rtpa[ot] OR ruxolitinib[ot] OR sarilumab[ot] OR secukinumab[ot] OR sildenafil[ot] OR sofosbuvir[ot] OR soliris[ot] OR solvaldi[ot] OR stelara[ot] OR stromectol[ot] OR symmetrel[ot] OR taltz[ot] OR tamiflu[ot] OR targocid[ot] OR teicoplanin*[ot] OR tenofovir[ot] OR thalidomide[ot] OR thalomid[ot] OR thymosin*[ot] OR ticocin*[ot] OR tildrakizumab[ot] OR tisokinase[ot] OR tocilizumab[ot] OR tissue activator D-44[ot] OR tpa[ot] OR t-PA[ot] OR t-PA-PAI-1[ot] OR tremfya[ot] OR tribavirin*[ot] OR truvada[ot] OR ttpa[ot] OR tybost[ot] OR umifenovir[ot] OR ustekinumab[ot] OR vitamin C[ot] OR vitamin D[ot] OR xofluza[ot]</p>
#8	Coronavirus Infections/Drug Therapy[mh]
#9	#8 OR (#3 AND (#4 OR #5 OR #6 OR #7))
#10	(Animals[mh:noexp] NOT (Humans[mh:noexp] AND Animals[mh:noexp])) OR Case Reports[pt] OR Comment[pt] OR Editorial[pt] OR Letter[pt] OR case report*[ti] OR comment*[ti] OR reply[ti] OR replies[ti] OR editorial*[ti] OR letter*[ti] OR in vitro[ti] OR survey*[ti]
#11	#9 NOT #10

MEDLINE (Ovid)	
Date du repérage : 21 décembre 2020	
Début de la veille : avril 2020-	
Limites : anglais, français	
1	COVID-19/ OR Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2/ OR Coronavirus Infections/
2	((((coronavirus* OR corona virus* OR pneumonia OR cov OR ncov) AND wuhan) OR ((coronavirus* OR corona virus*) AND 2019) OR 2019 ncov OR 2019-ncov OR 2019ncov OR china coronavirus OR china corona virus OR covid 19 OR covid-19 OR covid19 OR ncov 2019 OR new corona virus* OR new coronavirus* OR novel corona virus* OR novel coronavirus* OR sars corona virus 2 OR sars coronavirus 2 OR sars cov 2 OR sars-cov-2 OR sars2 OR (severe acute respiratory AND syndrome AND (coronavirus 2 OR corona virus 2 OR cov2)) OR syndrome cov 2 OR (wuhan* AND (coronavirus* OR corona virus* OR virus*))).ti,ab OR (coronavirus* OR corona virus* OR covid).ti
3	1 OR 2
4	*Analgesics/ OR *Anti-Bacterial Agents/ OR *Anti-Infective Agents/ OR Drug Therapy.sh OR *Immunoglobulins/
5	(analgesic* OR antibacterial* OR anti-bacterial* OR antibiotic* OR antibod* OR anti-bod* OR anticlott* OR anti-clott* OR anticoagul* OR anti-coagul* OR antiinfecti* OR anti-infecti* OR antimalarial* OR anti-malarial* OR antimicrobial* OR anti-microbial* OR anti-retroviral* OR antiretroviral OR anti-viral* OR antiviral* OR arv OR biopharma* OR biotherap* OR corticosteroid* OR dosage* OR dose* OR dosing OR drug OR drugs OR fibrinolytic* OR gamma globulin* OR ig OR igg OR immune globulin* OR immunoglobulin* OR immunomodulator* OR immunosuppress* OR immunotherap* OR inhibit* OR ivig OR ivigg OR medication* OR molecu* OR nonsteroid* OR non-steroid* OR nsaid* OR overdos* OR pharmaceutic* OR pharmacolog* OR pharmacotherap* OR plasma OR plasmas OR scig OR scigg OR sera OR serum* OR steroid* OR therap* OR thrombolytic* OR treatment* OR vte).ti,ab
6	(ace OR ace2 OR acetaminophen OR actemra OR actilyse OR activase OR alteplase OR amantadin* OR ampligen OR anakinra OR angiotensin* OR apap OR aralen OR arbidol OR arbs OR asc-09 OR asc09 OR ascorb* OR atlizumab OR avastin* OR avigan OR azithromycin* OR azvudin* OR baloxavir OR bamlanivimab OR baricitinib OR bevacizumab OR brilacidin* OR brodalumab OR bromhexin* OR camostat OR camrelizumab OR canakinumab OR carrimycin* OR casirivimab OR chloroquin* OR ciclesonide OR cobicistat OR colchicin* OR corticoid* OR corticosteroid* OR cosentyx OR darunavir OR decaject OR decameth OR decaspray OR dehydroascorb* OR dexamethasone OR dexasone OR dexmedetomidine OR dexpak OR dextenza OR eculizumab OR emapalumab OR emtricitabin* OR enbrel OR enoxaparin* OR eqvalan OR etanercept OR famotidine OR favilavir OR favipiravir OR fenretinide OR fingolimod OR flumadin* OR foy-305 OR foy305 OR gamifant OR gilenya OR gimsilumab OR gocovri OR guselkumab OR heparin* OR hexadecadrol OR hexadrol OR humax OR hydrochloride OR hydrocortisone OR hydroxychloroquine OR ibavyr OR ibuprofen OR ifenprodil OR ilaris OR ilumetri OR ilumya OR imdevimab OR infliximab OR interferon* OR interleukin OR ivermectin OR ivomec OR ixekizumab OR jakafi OR jakavi OR kaletra OR kezzara OR kineret OR lau-7b OR liquaemin OR lopinavir OR lysatec OR marboxil OR maxidex OR mectizan OR meplazumab OR mesilate OR mesylate OR methylfluorprednisolone OR methylprednisolone OR MK933 OR MK-933 OR millicorten OR nafamostat OR nitazoxanide OR nitric oxide OR nitrogen monoxide OR nitrogen oxide OR norvir OR oradexon OR oseltamivir OR pirfenidone OR plaquenil OR plasminogen OR prezista OR profibrinolysin OR quercetin* OR remdesivir OR remicade OR ribavirin* OR rimantadin* OR rintatolimod OR risankizumab OR ritonavir OR rtpa OR ruxolitinib OR sarilumab OR secukinumab OR sildenafil OR sofosbuvir OR soliris OR solvaldi OR stelara OR stromectol OR symmetrel OR taltz OR tamiflu OR targocid OR teicoplanin* OR tenofovir OR thalidomide OR thalomid OR thymosin* OR ticocin* OR tildrakizumab OR tisokinase OR tocilizumab OR tissue activator D-44 OR tpa OR t-PA OR t-PA-PAI-1 OR tremfya OR tribavirin* OR truvada OR ttpa OR tybost OR umifenovir OR ustekinumab OR vitamin C OR vitamin D OR xofluza).mp
7	Coronavirus Infections/dt
8	7 OR (3 AND (4 OR 5 OR 6))
9	(Animals/ NOT (Humans/ AND Animals/)) OR Case Reports/ OR Comment/ OR Editorial/ OR Letter/ OR (case report* OR comment* OR reply OR replies OR editorial* OR letter* OR in vitro OR survey*).ti
10	8 NOT 9

Embase (Ovid)	
Date du repérage : 21 décembre 2020	
Début de la veille : avril 2020-	
Limites : anglais, français	
1	((coronavirus* OR corona virus* OR pneumonia OR cov OR ncov) AND wuhan) OR ((coronavirus* OR corona virus*) AND 2019) OR 2019 ncov OR 2019-ncov OR 2019ncov OR china coronavirus OR china corona virus OR covid 19 OR covid-19 OR covid19 OR ncov 2019 OR new corona virus* OR new coronavirus* OR novel corona virus* OR novel coronavirus* OR sars corona virus 2 OR sars coronavirus 2 OR sars cov 2 OR sars-cov-2 OR sars2 OR (severe acute respiratory AND syndrome AND (coronavirus 2 OR corona virus 2 OR cov2)) OR syndrome cov 2 OR (wuhan* AND (coronavirus* OR corona virus* OR virus*)).ti,ab OR (coronavirus* OR corona virus* OR covid).ti
2	(analgesic* OR antibacterial* OR anti-bacterial* OR antibiotic* OR antibod* OR anti-bod* OR anticlott* OR anti-clott* OR anticoagul* OR anti-coagul* OR antiinfecti* OR anti-infecti* OR antimalarial* OR anti-malarial* OR antimicrobial* OR anti-microbial* OR anti-retroviral* OR antiretroviral OR anti-viral* OR antiviral* OR arv OR biopharma* OR biotherap* OR corticosteroid* OR dosage* OR dose* OR dosing OR drug OR drugs OR fibrinolytic* OR gamma globulin* OR ig OR igg OR immune globulin* OR immunoglobulin* OR immunomodulator* OR immunosuppress* OR immunotherap* OR inhibit* OR ivig OR ivigg OR medication* OR molecu* OR nonsteroid* OR non-steroid* OR nsaid* OR overdos* OR pharmaceutic* OR pharmacolog* OR pharmacotherap* OR plasma OR plasmas OR scig OR scigg OR sera OR serum* OR steroid* OR therap* OR thrombolytic* OR treatment* OR vte).ti,ab
3	(ace OR ace2 OR acetaminophen OR actemra OR actilyse OR activase OR alteplase OR amantadin* OR ampligen OR anakinra OR angiotensin* OR apap OR aralen OR arbidol OR arbs OR asc-09 OR asc09 OR ascorb* OR atlizumab OR avastin* OR avigan OR azithromycin* OR azvudin* OR baloxavir OR bamlanivimab OR baricitinib OR bevacizumab OR brilacidin* OR brodalumab OR bromhexin* OR camostat OR camrelizumab OR canakinumab OR carrimycin* OR casirivimab OR chloroquin* OR ciclesonide OR cobicistat OR colchicin* OR corticoid* OR corticosteroid* OR cosentyx OR darunavir OR decaject OR decameth OR decaspray OR dehydroascorb* OR dexamethasone OR dexasone OR dexmedetomidine OR dexpak OR dextenza OR eculizumab OR emapalumab OR emtricitabin* OR enbrel OR enoxaparin* OR eqvalan OR etanercept OR famotidine OR favilavir OR favipiravir OR fenretinide OR fingolimod OR flumadin* OR foy-305 OR foy305 OR gamifant OR gilenya OR gimsilumab OR gocovri OR guselkumab OR heparin* OR hexadecadrol OR hexadrol OR humax OR hydrochloride OR hydrocortisone OR hydroxychloroquine OR ibavyr OR ibuprofen OR ifenprodil OR ilaris OR ilumetri OR ilumya OR imdevimab OR infliximab OR interferon* OR interleukin OR ivermectin OR ivomec OR ixekizumab OR jakafi OR jakavi OR kaletra OR kevozara OR kineret OR lau-7b OR liquaemin OR lopinavir OR lysatec OR marboxil OR maxidex OR mectizan OR meplazumab OR mesilate OR mesylate OR methylfluorprednisolone OR methylprednisolone OR MK933 OR MK-933 OR millicorten OR nafamostat OR nitazoxanide OR nitric oxide OR nitrogen monoxide OR nitrogen oxide OR norvir OR oradexon OR oseltamivir OR pirfenidone OR plaquenil OR plasminogen OR prezista OR profibrinolysin OR quercetin* OR remdesivir OR remicade OR ribavirin* OR rimantadin* OR rintatolimod OR risankizumab OR ritonavir OR rtpa OR ruxolitinib OR sarilumab OR secukinumab OR sildenafil OR sofosbuvir OR soliris OR solvaldi OR stelara OR stromectol OR symmetrel OR taltz OR tamiflu OR targocid OR teicoplanin* OR tenofovir OR thalidomide OR thalomid OR thymosin* OR ticocin* OR tildrakizumab OR tisokinase OR tocilizumab OR tissue activator D-44 OR tpa OR t-PA OR t-PA-PAI-1 OR tremfya OR tribavirin* OR truvada OR ttpa OR tybost OR umifenovir OR ustekinumab OR vitamin C OR vitamin D OR xofluza).mp
4	1 AND (2 OR 3)
5	(Nonhuman/ NOT (Human/ AND Nonhuman/)) OR Case Report/ OR Editorial/ OR Letter/ OR (case report* OR comment* OR reply OR replies OR editorial* OR letter* OR in vitro OR survey*).ti
6	4 NOT 5

EBM Reviews (Ovid) : Cochrane Database of Systematic Reviews; Health Technology Assessment; NHS Economic Evaluation Database Date du repérage : 21 décembre 2020 Début de la veille : avril 2020- Limites : anglais, français	
1	(((coronavirus* OR corona virus* OR pneumonia OR cov OR ncov) AND wuhan) OR ((coronavirus* OR corona virus*) AND 2019) OR 2019 ncov OR 2019-ncov OR 2019ncov OR china coronavirus OR china corona virus OR covid 19 OR covid-19 OR covid19 OR ncov 2019 OR new corona virus* OR new coronavirus* OR novel corona virus* OR novel coronavirus* OR sars corona virus 2 OR sars coronavirus 2 OR sars cov 2 OR sars-cov-2 OR sars2 OR (severe acute respiratory AND syndrome AND (coronavirus 2 OR corona virus 2 OR cov2)) OR syndrome cov 2 OR (wuhan* AND (coronavirus* OR corona virus* OR virus*))).ti,ab OR (coronavirus* OR corona virus* OR covid).ti,ab
2	(analgesic* OR antibacterial* OR anti-bacterial* OR antibiotic* OR antibod* OR anti-bod* OR anticlott* OR anti-clott* OR anticoagul* OR anti-coagul* OR antiinfecti* OR anti-infecti* OR antimalarial* OR anti-malarial* OR antimicrobial* OR anti-microbial* OR anti-retroviral* OR antiretroviral OR anti-viral* OR antiviral* OR arv OR biopharma* OR biotherap* OR corticosteroid* OR dosage* OR dose* OR dosing OR drug OR drugs OR fibrinolytic* OR gamma globulin* OR ig OR igg OR immune globulin* OR immunoglobulin* OR immunomodulator* OR immunosuppress* OR immunotherap* OR inhibit* OR ivig OR ivigg OR medication* OR molecu* OR nonsteroid* OR non-steroid* OR nsaid* OR overdos* OR pharmaceutic* OR pharmacolog* OR pharmacotherap* OR plasma OR plasmas OR scig OR scigg OR sera OR serum* OR steroid* OR therap* OR thrombolytic* OR treatment* OR vte).ti,ab
3	(ace OR ace2 OR acetaminophen OR actemra OR actilyse OR activase OR alteplase OR amantadin* OR ampligen OR anakinra OR angiotensin* OR apap OR aralen OR arbidol OR arbs OR asc-09 OR asc09 OR ascorb* OR atlizumab OR avastin* OR avigan OR azithromycin* OR azvudin* OR baloxavir OR bamlanivimab OR baricitinib OR bevacizumab OR brilacidin* OR brodalumab OR bromhexin* OR camostat OR camrelizumab OR canakinumab OR carrimycin* OR casirivimab OR chloroquin* OR ciclesonide OR cobicistat OR colchicin* OR corticoid* OR corticosteroid* OR cosentyx OR darunavir OR decaject OR decameth OR decaspray OR dehydroascorb* OR dexamethasone OR dexasone OR dexmedetomidine OR dexpak OR dextenza OR eculizumab OR emapalumab OR emtricitabin* OR enbrel OR enoxaparin* OR eqvalan OR etanercept OR famotidine OR favilavir OR favipiravir OR fenretinide OR fingolimod OR flumadin* OR foy-305 OR foy305 OR gamifant OR gilenya OR gimsilumab OR gocovri OR guselkumab OR heparin* OR hexadecadrol OR hexadrol OR humax OR hydrochloride OR hydrocortisone OR hydroxychloroquine OR ibavyr OR ibuprofen OR ifenprodil OR ilaris OR ilumetri OR ilumya OR imdevimab OR infliximab OR interferon* OR interleukin OR ivermectin OR ivomec OR ixekizumab OR jakafi OR jakavi OR kaletra OR kevozara OR kineret OR lau-7b OR liquaemin OR lopinavir OR lysatec OR marboxil OR maxidex OR mectizan OR meplazumab OR mesilate OR mesylate OR methylfluorprednisolone OR methylprednisolone OR MK933 OR MK-933 OR millicorten OR nafamostat OR nitazoxanide OR nitric oxide OR nitrogen monoxide OR nitrogen oxide OR norvir OR oradexon OR oseltamivir OR pirfenidone OR plaquenil OR plasminogen OR prezista OR profibrinolysin OR quercetin* OR remdesivir OR remicade OR ribavirin* OR rimantadin* OR rintatolimod OR risankizumab OR ritonavir OR rtpa OR ruxolitinib OR sarilumab OR secukinumab OR sildenafil OR sofosbuvir OR soliris OR solvaldi OR stelara OR stromectol OR symmetrel OR taltz OR tamiflu OR targocid OR teicoplanin* OR tenofovir OR thalidomide OR thalomid OR thymosin* OR ticocin* OR tildrakizumab OR tisokinase OR tocilizumab OR tissue activator D-44 OR tpa OR t-PA OR t-PA-PAI-1 OR tremfya OR tribavirin* OR truvada OR ttpa OR tybost OR umifenovir OR ustekinumab OR vitamin C OR vitamin D OR xofluza).mp
4	1 AND (2 OR 3)

ANNEXE B

Caractéristiques et résultats des études primaires, et appréciation de la preuve scientifique

Tableau B1 Caractéristiques des études primaires incluses pour l'efficacité Bamlanivimab

		Traitement – Bamlanivimab
Auteurs, année, référence		Chen et coll. Octobre 2020 [Chen <i>et al.</i> , 2020]
Journal, plateforme		The New England Journal of Medicine
Pays		États-Unis
Période de recrutement/révision dossiers médicaux		17 juin au 21 août 2020
Devis, design et NCT□		Analyse intermédiaire d'un ECRA multicentrique à double insu – phase II (NCT04427501)
N	Total	452
	Groupe intervention	Bamlanivimab 700 mg : 101 Bamlanivimab 2 800 mg : 107 Bamlanivimab 7 000 mg : 101
	Groupe comparateur	Placébo : 143
	Caractéristiques population incluse	Stade de la COVID-19 Adultes : - Non hospitalisés à la répartition aléatoire - Avec un prélèvement d'échantillon pour la première détermination positive de l'infection au SRAS-CoV-2 ≤ 3 jours avant le début du traitement. - Avec un ou plusieurs symptômes léger(s) à modéré(s) : fièvre, toux, maux de gorge, malaise, céphalées, douleur musculaire, symptômes gastro-intestinaux, essoufflement à l'effort
	Âge	Médiane Bamlanivimab : 700 mg : 39 ans 2 800 mg : 45 ans 7 000 mg : 46 ans Placébo : 46 ans Plus de sujets ≥ 65 ans dans le groupe placebo : Bamlanivimab : 700 mg : 10,9 % 2 800 mg : 7,5 % 7 000 mg : 13,9 % Placébo : 14,6 %

		<i>Notes : données obtenues d'autres sources</i>
	Homme %	Bamlanivimab : 44,7 % Placébo : 45,5 %
	Comorbidités	n.d pour la population totale (uniquement chez les sujets à hauts risques d'évolution défavorable) <i>Notes : données obtenues d'autres sources</i>
Critères d'exclusion de l'essai		Femme enceinte ou qui allaite Historique d'infection au SRAS-CoV-2 Historique de traitement ou vaccin contre le SRAS-CoV-2 (prophylaxie ≤ 30 jours, anticorps monoclonaux, plasma, vaccin) Participation à un autre essai clinique dans les 30 derniers jours État de santé nécessitant une hospitalisation (voir liste complète dans protocole en annexe)
Intervention		Bamlanivimab 700 mg, 2 800 mg ou 7 000 mg en une injection IV sur 1 heure environ
Comparateur		Placébo Une injection IV sur 1 heure environ
Paramètres d'intérêts		Évolution de la charge virale au jour 11 ±4 jours (paramètre primaire) Fardeau des symptômes Évolution clinique (hospitalisation, visites aux urgences ou décès) Effets indésirables
Limites et biais		Le placebo ne contient pas d'immunoglobuline, uniquement de la saline Analyse intermédiaire d'un essai clinique de phase II Déséquilibres entre les groupes (âge ; comorbidités chez les sujets à haut risque d'évolution défavorable) Plusieurs analyses statistiques effectuées n'étaient pas initialement prévues dans le plan statistique et absence d'ajustement pour la multiplicité des analyses Paramètre d'intérêt principal peu pertinent d'un point de vue clinique

Casirivimab/Imdevimab (REGN-COV2)

Traitement – Casirivimab/Imdevimab (REGN-COV2)		
Auteurs, année, référence		Weinreich et coll. Décembre 2020 [Weinreich <i>et al.</i> , 2020]
Journal, plateforme		The New England Journal of Medicine
Pays		États-Unis
Période de recrutement/révision dossiers médicaux		16 juin au 13 août 2020
Devis, design et NCT□		Analyse intermédiaire d'un ECRA multicentrique à double insu – phase I-II (NCT04425629)
N	Total	275
	Groupe intervention	REGN-COV2 – 2,4 g (faible dose): 92 REGN-COV2 – 8,0 g (haute dose): 90
	Groupe comparateur	Placébo : 93
Caractéristiques population incluse	Stade de la COVID-19	Adultes : - Non hospitalisés à la répartition aléatoire - Avec une première détermination positive de l'infection au SARS-CoV-2 ≤ 3 jours avant la répartition aléatoire - <u>Cohorte symptomatique</u> : Avoir des symptômes de la COVID-19 ≤ 7 jours avant la répartition aléatoire OU - <u>Cohorte asymptomatique</u> : Pas de symptômes de la COVID-19 dans les 2 mois avant la répartition aléatoire Pas de résultats positifs d'infection au SARS-CoV-2 d'un échantillon prélevé > 7 jours avant la répartition aléatoire Pas de contact avec une personne COVID-19 confirmée ou avec un résultat positif au test > 14 jours avant la répartition aléatoire - Saturation en O ₂ ≥ 93 %
	Âge	Médiane (EIQ) REGN-COV2 : 2,4 g = 43,0 ans (33,5; 51,0) 8,0 g = 44,0 ans (36,0; 53,0) Placébo : 45,0 ans (34,0; 54,0)
	Homme %	REGN-COV2 : 46 % Placébo : 54 %
	Comorbidités	Seuls BMI et Obésité sont renseignés. Semble relativement similaire entre les groupes REGN et placebo Autres facteurs de risques non détaillés
Critères d'exclusion de l'essai		Admission passée ou présente à l'hôpital liée à la COVID-19 Participation passée ou présente à un essai clinique sur du plasma convalescent, un anticorps monoclonal contre le SARS-CoV-2, ou

	<p>des immunoglobulines en IV ces 3 derniers mois ou moins de 5 demi-vies du médicament</p> <p>Usage passé, présent ou prévu de plasma convalescent, anticorps monoclonal contre le SARS-CoV-2, immunoglobulines en IV, corticostéroïde systémique, ou traitement bénéficiant d'une autorisation d'usage d'urgence contre la COVID-19 Usage passé = les 30 derniers jours ou moins de 5 demi-vies du médicament</p> <p>Femme enceinte ou qui allaite (voir liste complète dans annexe)</p>
Intervention	<p>REGN-COV2 :</p> <p>2,4 g ou 8,0 g en une injection IV sur 1 heure environ dans une solution saline de 250 ml</p>
Comparateur	<p>Placébo</p> <p>Une injection IV sur 1 heure environ d'une solution saline de 250 ml</p>
Paramètres d'intérêts	<p>Variation moyenne de la charge virale, pondérée dans le temps du jour 1 au jour 7 (paramètre primaire)</p> <p>Une visite médicale ou plus liée à la COVID-19 à l'intérieur des 29 de suivi (comprend la téléconsultation, une consultation physique, une visite aux urgences ou une hospitalisation)</p> <p>Effets indésirables</p>
Limites et biais	<p>Le placebo ne contient pas d'immunoglobuline, uniquement de la saline</p> <p>Analyse intermédiaire des phases 1-2 d'un essai clinique en cours de phase 1-3</p> <p>Multiples paramètres principaux, car pas d'hypothèse prédéfinie pour la définition d'un paramètre d'intérêt principal et analyse combinant plusieurs phases de l'essai clinique</p> <p>Multiples amendements au protocole (liste en annexe)</p> <p>Paramètre d'intérêt principal de la phase 2 peu pertinent d'un point de vue clinique</p> <p>Seulement 83 % des participants ont pu être inclus dans l'analyse sur le paramètre principal du fait de l'absence de résultats PCR au départ de l'étude pour les 17 % restants</p> <p>Manque d'information sur les facteurs de risques des participants</p> <p>Absence d'ajustement pour la multiplicité des analyses pour les intervalles de confiance</p> <p>Puissance statistique inconnue</p> <p>Paramètre secondaire sur les visites médicales liée à la COVID-19 au jour 29 très vaste. Manque de détails sur les raisons des consultations et la proportion qui se sont soldés par une hospitalisation</p> <p>Déséquilibre entre les groupes au début de l'étude (charge virale)</p>

Tableau B2 Résultats des études primaires incluses

Auteur (pays, année)	Type d'étude	Début de l'étude et fin de l'enrôlement	Nombre total de participants (N)	Population (adulte, enfant, condition particulière, sévérité)	Intervention (N)	Comparateur (N)	Paramètres d'intérêts	Résultats rapportés					Conclusions des auteurs
								Résultats intervention	Résultats comparateur	p	RR, RC, RA (IC à 95 %)	Direction de l'effet (Φ ↑ ↓)	
Casirivimab/Imdevimab													
Weinreich 2020 États-Unis	Analyse intermédiaire d'un ECRA multicentrique à double insu – phase I-II	16 juin au 13 août 2020	275	Adultes : - Non hospitalisés à la répartition aléatoire - Avec une première détermination positive de l'infection au SRAS-CoV-2 ≤ 3 jours avant la répartition aléatoire - <u>Cohorte symptomatique</u> : Avoir des symptômes de la COVID-19 ≤ 7 jours avant la répartition aléatoire OU - <u>Cohorte asymptomatique</u> : Pas de symptômes de la COVID-19 dans les 2 mois avant la répartition aléatoire	REGN-COV2 2,4 g (n=92) REGN-COV2 8,0 g : (n=90)	Placébo : (n=93)	Variation moyenne de la charge virale, pondérée dans le temps du jour 1 au jour 7 – log10 copies/mL (IC 95 %) (Paramètre primaire)	REGN-COV2 - 2,4 g -1.60 (-1.87; -1.32)	-1.34 (-1.60; -1.08)	n.d	Diff. : -0.25 (-0.60; 0.10)	Φ	In this interim analysis, the REGN-COV2 antibody cocktail reduced viral load, with a greater effect in patients whose immune response had not yet been initiated or who had a high viral load at baseline. Safety outcomes were similar in the combined REGN-COV2 dose groups and the placebo group.
								REGN-COV2 - 8,0 g : -1.90 (-2.18; -1.62)		n.d	Diff. : -0.56 (-0.91; -0.21)	↑	
								REGN-COV2 Combiné : -1.74 (-1.95; -1.53)		n.d	Diff. : -0.41 (-0.71; -0.10)	↑	
							Une visite médicale ou plus liée à la COVID-19 à l'intérieur des 29 de suivi (comprend la téléconsultation, une consultation physique, une visite aux urgences ou une hospitalisation) – n/tot (%)	REGN-COV2 - 2,4 g 3/92 (3.3)	6/93 (6.5)	n.d	Diff. : -3 (-18; 11)	Φ	
				REGN-COV2 - 8,0 g : 3/90 (3.3)		n.d	Diff. : -3 (-18; 11)	Φ					
				REGN-COV2 Combiné : 6/182 (3.3)		n.d	Diff. : -3 (-16; 9)	Φ					
				Effets indésirables – n/tot (%)									
				- EI de grade 2 ou plus liés à une réaction d'hypersensibilité ou à l'injection	REGN-COV2 - 2,4 g 0/88 (0)	2/93 (2.2)	n.d	n.d	Φ				
					REGN-COV2 - 8,0 g : 2/88 (2.3)		n.d	n.d	Φ				
					REGN-COV2 Combiné : 2/176 (1.1)		n.d	n.d	Φ				
				- EI de grade 3 ou 4	REGN-COV2 - 2,4 g 1/88 (1.1)	1/93 (1.1)	n.d	n.d	Φ				

Auteur (pays, année)	Type d'étude	Début de l'étude et fin de l'enrôlement	Nombre total de participants (N)	Population (adulte, enfant, condition particulière, sévérité)	Intervention (N)	Comparateur (N)	Paramètres d'intérêts	Résultats rapportés					Conclusions des auteurs
								Résultats intervention	Résultats comparateur	p	RR, RC, RA (IC à 95 %)	Direction de l'effet (Φ ↑ ↓)	
				Pas de résultats positifs d'infection au SARS-CoV-2 d'un échantillon prélevé > 7 jours avant la répartition aléatoire Pas de contact avec une personne COVID-19 confirmée ou avec un résultat positif au test > 14 jours avant la répartition aléatoire - Saturation en O2 ≥ 93 %				REGN-COV2 - 8,0 g : 0/88 (0)		n.d	n.d	Φ	
								REGN-COV2 Combiné : 1/176 (0.6)		n.d	n.d	Φ	
Bamlanivimab													
Chen 2020 (États-Unis)	Analyse intermédiaire d'un ECRA multicentrique à double insu – phase II	17 juin au 21 août 2020	452	Adultes non hospitalisés avec infection au SRAS-CoV-2 confirmée par RT-PCR et un ou plusieurs symptômes léger(s) à modéré(s)	Bamlanivimab 700 mg : (n=101) Bamlanivimab 2 800 mg : (n=107) Bamlanivimab 7 000 mg : (n=101)	Placébo : (n=143)	Évolution de la charge virale au jour 11 (+/- 4 jours) Paramètre primaire	700 mg : -3.67 2 800 mg : -4.00 7 000 mg : -3.38 Toutes doses : -3.70	-3.47	0.38 0.02 0.70 n.d	Diff : -0.20 (-0.66; 0.25) Diff : -0.53 (-0.98; -0.08) Diff : 0.09 (-0.37; 0.55) Diff : -0.22 (-0.60; 0.15)	Φ ↑ Φ Φ	In this interim analysis of a phase 2 trial, one of three doses of neutralizing antibody LY-CoV555 appeared to accelerate the natural decline in viral load over time, whereas the other doses had not by day 11.
							Évolution de la charge virale au jour 3	700 mg : -1.27	-0.85	n.d	Diff : -0.42 (-0.89; 0.06)	Φ	

Auteur (pays, année)	Type d'étude	Début de l'étude et fin de l'enrôlement	Nombre total de participants (N)	Population (adulte, enfant, condition particulière, sévérité)	Intervention (N)	Comparateur (N)	Paramètres d'intérêts	Résultats rapportés					Conclusions des auteurs
								Résultats intervention	Résultats comparateur	p	RR, RC, RA (IC à 95 %)	Direction de l'effet (Φ ↑ ↓)	
								2 800 mg : -1.50		n.d	Diff : -0.64 (-1.11; -0.17)	↑	
								7 000 mg : -1.27		n.d	Diff : -0.42 (-0.90; 0.06)	Φ	
								Toutes doses : -1.35		n.d	Diff : -0.49 (-0.87; -0.11)	↑	
							Évolution de la charge virale au jour 7	700 mg : -2.82	-2.56	n.d	Diff : -0.25 (-0.73; 0.23)	Φ	
								2 800 mg : -3.01		n.d	Diff : -0.45 (-0.92; 0.03)	Φ	
								7 000 mg : -2.85		n.d	Diff : -0.28 (-0.77; 0.20)	Φ	
								Toutes doses : -2.90		n.d	Diff : -0.33 (-0.72; 0.06)	Φ	
							Hospitalisation ou consultation aux urgences au jour 29 – n/tot (%)	Toutes doses : 5/309 (1.6)	9/143 (6.3)	n.d	n.d	↑	
								700 mg : 1/101 (1.0)					
								2 800 mg : 2/107 (1.9)					
								7 000 mg : 2/101 (2.0)					
							Hospitalisation au jour 29 – n/tot (%)	Toutes doses : 5/309 (1.6)	7/143 (4.9)	n.d	n.d	↑	
							<i>Notes : données obtenues d'autres sources</i>	700 mg : 1/101 (1.0)					
								2 800 mg : 2/107 (1.9)					
								7 000 mg : 2/101 (2.0)					

Auteur (pays, année)	Type d'étude	Début de l'étude et fin de l'enrôlement	Nombre total de participants (N)	Population (adulte, enfant, condition particulière, sévérité)	Intervention (N)	Comparateur (N)	Paramètres d'intérêts	Résultats rapportés					Conclusions des auteurs
								Résultats intervention	Résultats comparateur	p	RR, RC, RA (IC à 95 %)	Direction de l'effet (Φ ↑ ↓)	
							Hospitalisation ou consultation aux urgences parmi les sujets ≥ 65 ans ou IMC ≥ 35 – n/tot (%)	4/95 (4.2)	7/48 (14.6)	n.d	n.d	↑	
							Admission aux soins intensifs – n/tot (%)	0/309 (0.0)	1/143 (0.7)	n.d	n.d	Φ	
							Évolution des symptômes ³⁷ au jour 6	n.d	n.d	n.d	-0.79 (-1.35; -0.23)	↑	
							Durée médiane avant amélioration des symptômes † – jours (IC 95 %)	700 mg : 6.0 (5.0; 7.0)	8.0 (6.0; 9.0)	0.113	RRI * : 1.220	Φ	
						2 800 mg : 6.0 (5.0; 7.0)	0.357	RRI * : 1.136		Φ			
						7 000 mg : 6.0 (5.0; 7.0)	0.158	RRI * : 1.192		Φ			
							Effets indésirables – n/tot (%)						
							- EI graves	0/309 (0.0)	1/143 (0.7)	n.d	n.d	Φ	
							- EI liés à l'injection	7/309 (2.3)	2/143 (1.4)	n.d	n.d	Φ	

EI : Effets indésirables; EIQ : Écart interquartile; IC : Intervalle de confiance; ITT : Intention de traiter; IV : Intraveineuse; n.d. : Non disponible; n.e. : Non estimable; NSS : Non statistiquement significatif; PP : Per protocol; RC : Rapport de cote; RCa : Rapport de cote ajusté; RRI : Rapport des risques instantanés; RT : Rapport de taux; SI : Soins intensifs; s.o. : Sans objet;

³⁷ Score de 0 à 24 comprenant 8 domaines classés de 0 (aucun symptôme) à 3 (symptômes sévères).

* Stratifié selon le temps entre le début des symptômes et la répartition aléatoire (≤ 8 jours contre > 8 jours)

† L'amélioration des symptômes ayant été définie comme le passage de symptômes modérés ou sévères à légers ou absents, ou de symptômes légers à absents.

**Tableau B3 Appréciation du niveau de preuve scientifique
Bamlanivimab**

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve	
Évolution de la charge virale des sujets COVID-19 non hospitalisés							
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'une analyse intermédiaire d'un ECRA de phase II à double insu, avec 452 sujets, suggère qu'une injection IV de bamlanivimab à raison de 2 800 mg (n = 107 contre n =143 dans le groupe placebo), comparativement à un placebo, pourrait réduire la charge virale au jour 11 (+/- 4 jours) des personnes atteintes de la COVID-19 avec des symptômes d'intensité légère à modérée dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation.							
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'une analyse intermédiaire d'un ECRA de phase II à double insu, avec 452 sujets, suggère qu'une injection IV de bamlanivimab à raison de 700 mg (n = 101 contre n =143 dans le groupe placebo), comparativement à un placebo, permet de réduire la charge virale au jour 11 (+/- 4 jours) des personnes atteintes de la COVID-19 avec des symptômes d'intensité légère à modérée dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation, mais la diminution n'est pas statistiquement significative							
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'une analyse intermédiaire d'un ECRA de phase II à double insu, avec 452 sujets, suggère qu'une injection IV de bamlanivimab à raison de 7 000 mg (n = 101 contre n =143 dans le groupe placebo), comparativement à un placebo, ne permet pas de réduire la charge virale au jour 11 (+/- 4 jours) des personnes atteintes de la COVID-19 avec des symptômes d'intensité légère à modérée dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation.							
[Chen <i>et al.</i> , 2020].							
Bamlanivimab	COVID-19 Non hospitalisée	Quantité d'études :1 N bras bamlanivimab = 309 N bras Placébo = 143 Devis : 1 ECRA à double insu (analyse intermédiaire) Biais/limites: Modéré Précision : Puissance statistique = 91 %	Faible (Analyse intermédiaire)	Non applicable Une seule étude	Aucun à faible Diminution statistiquement significative uniquement avec la dose de 2 800 mg (n=107)	Faible Étude réalisée aux États-Unis; contexte clinique et organisationnel différent que celui au Canada	Insuffisant

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve	
Évolution des symptômes des sujets COVID-19 non hospitalisés							
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'une analyse intermédiaire d'un ECRA de phase II à double insu, avec 452 sujets, suggère qu'une injection IV de bamlanivimab (toutes doses confondues), comparativement à un placebo, pourrait réduire la sévérité des symptômes entre les jours 2 et 6 ainsi que la durée avant une amélioration des symptômes chez des personnes atteintes de la COVID-19 avec des symptômes d'intensité légère à modérée dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation [Chen <i>et al.</i> , 2020].							
Bamlanivimab	COVID-19 Non hospitalisée	Quantité d'études :1 N bras bamlanivimab = 309	Faible (Paramètre secondaire)	Non applicable Une seule étude	Faible Diminution de faible ampleur (< 1 sur une échelle de 24)	Faible Étude réalisée aux États-Unis; contexte clinique et	Insuffisant

		N bras Placébo = 143	d'une analyse intermédiaire)		Durée médiane avant amélioration : 6 jours contre 8 jours	organisationnel différent que celui au Canada	
		Devis : 1 ECRA à double insu (analyse intermédiaire)					
		Biais/limites: Modéré					
		Précision : Pas de puissance statistique					

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve	
Hospitalisation ou consultation aux urgences des sujets COVID-19 non hospitalisés							
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'une analyse intermédiaire d'un ECRA de phase II à double insu, avec 452 sujets, suggère qu'une injection IV de bamlanivimab (toutes doses confondues), comparativement à un placebo, pourrait réduire le risque d'hospitalisation ou de consultation aux urgences au jour 29 chez des personnes atteintes de la COVID-19 avec des symptômes d'intensité légère à modérée dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation [Chen <i>et al.</i> , 2020].							
Bamlanivimab	COVID-19 Non hospitalisée	Quantité d'études : 1 N bras bamlanivimab = 309 N bras Placébo = 143 Devis : 1 ECRA à double insu (analyse intermédiaire) Biais/limites: Modéré Précision : Pas de puissance statistique	Faible (Paramètre secondaire d'une analyse intermédiaire)	Non applicable Une seule étude	Faible Hospitalisation ou consultation aux urgences : 1,6 % contre 6,3 % Hospitalisation ou consultation aux urgences chez sujets à risque : 4,2 % à 14,6 % Pas de détail des résultats pour chaque dose d'anticorps	Faible Étude réalisée aux États-Unis; contexte clinique et organisationnel différent que celui au Canada.	Insuffisant

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve	
Mortalité des sujets COVID-19 non hospitalisés							
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'une analyse intermédiaire d'un ECRA de phase II à double insu, avec 452 sujets, ne permet pas de se prononcer sur l'impact de ce traitement sur la mortalité des personnes atteintes de la COVID-19 avec des symptômes d'intensité légère à modérée dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation [Chen <i>et al.</i> , 2020].							
Bamlanivimab	COVID-19 Non hospitalisée	Quantité d'études : 1 N bras bamlanivimab	Faible (Paramètre secondaire)	Non applicable Une seule étude	Aucun Décès : 0 % contre 0 %	Faible Étude réalisée aux États-Unis; contexte clinique	Insuffisant

		= 309 N bras Placébo = 143	aire d'une analyse intermé diaire)			et organisationnel différent que celui au Canada.	
		Devis : 1 ECRA à double insu (analyse intermédiaire)					
		Biais/limites: Modéré					
		Précision : Pas de puissance statistique					

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve	
Innocuité chez des sujets COVID-19 non hospitalisés							
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'une analyse intermédiaire d'un ECRA de phase II à double insu, suggère qu'une injection IV de bamlanivimab semble sécuritaire chez des adultes atteints de la COVID-19 avec des symptômes d'intensité légère à modérée dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation [Chen <i>et al.</i> , 2020].							
Bamlanivimab	COVID-19 Non hospitalisée	Quantité d'études :1 N bras bamlanivimab = 309 N bras Placébo = 143 Devis : 1 ECRA à double insu (analyse intermédiaire)	Faible (Param être second aire d'une analyse intermé diaire)	Non applicable Une seule étude	Aucun Pas d'effets indésirables graves liés au traitement pendant la durée de suivi de l'étude	Faible Étude réalisée aux États-Unis; contexte clinique	Faible

Casirivimab/Imdevimab

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve	
Évolution de la charge virale des sujets COVID-19 non hospitalisés							
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'une analyse intermédiaire d'un ECRA de phase I-II à double insu, avec 275 sujets, suggère qu'une injection IV de la combinaison casirivimab/imdevimab à raison de 2,4 g (n = 70 contre n = 78 dans le groupe placebo), comparativement à un placebo, permet de réduire la charge virale après 7 jours de traitement chez des personnes atteintes de la COVID-19 dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation, bien qu'il ne soit pas possible de déterminer si la différence observée est statistiquement significative.							
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'une analyse intermédiaire d'un ECRA de phase I-II à double insu, avec 275 sujets, suggère qu'une injection IV de la combinaison casirivimab/imdevimab à raison de 8,0 g (n = 73 contre n = 78 dans le groupe placebo), comparativement à un placebo, permet de réduire la charge virale après 7 jours de traitement chez des personnes atteintes de la COVID-19 dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation, bien qu'il ne soit pas possible de déterminer si la différence observée est statistiquement significative.							
[Weinreich <i>et al.</i> , 2020]							
Casirivimab/Imdevimab	COVID-19 Non hospitalisée	Quantité d'études : 1 N bras casirivimab/imdevimab = 182 N bras Placébo = 93 Devis : 1 ECRA à double insu (analyse intermédiaire) Biais/limites: Modéré Précision : Puissance statistique = inconnue	Faible (Analyse intermédiaire)	Non applicable Une seule étude	Aucun à faible Diminution pour laquelle il n'est pas possible de déterminer si la différence observée est statistiquement significative	Faible Étude réalisée aux États-Unis; contexte clinique et organisationnel différent que celui au Canada	Insuffisant

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve	
Visites médicales liées à la COVID-19 chez des sujets COVID-19 non hospitalisés							
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'une analyse intermédiaire d'un ECRA de phase I-II à double insu, avec 275 sujets, suggère qu'une injection IV de la combinaison casirivimab/imdevimab (toutes doses confondues), comparativement à un placebo, pourrait réduire le risque de visites médicales (englobant les téléconsultations, les consultations physiques, les visites aux urgences ou les hospitalisations) liées à la COVID-19 à l'intérieur des 29 jours de suivi chez des personnes atteintes de la COVID-19 dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation [Weinreich <i>et al.</i> , 2020].							
Casirivimab/Imdevimab	COVID-19 Non hospitalisée	Quantité d'études : 1 N bras casirivimab/imdevimab = 182	Faible (Paramètre secondaire d'une)	Non applicable Une seule étude	Faible Diminution de faible ampleur dont il est difficile d'apprécier la	Faible Étude réalisée aux États-Unis; contexte clinique et organisationnel	Insuffisant

		N bras Placébo = 93	analyse intermédiaire)		pertinence clinique	différent que celui au Canada	
		Devis : 1 ECRA à double insu (analyse intermédiaire)					
		Biais/limites: Modéré					
		Précision : Pas de puissance statistique					

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve
Innocuité chez des sujets COVID-19 non hospitalisés						
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'une analyse intermédiaire d'un ECRA de phase II à double insu, suggère qu'une injection IV de la combinaison casirivimab/imdevimab semble sécuritaire chez des adultes atteints de la COVID-19 dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation. Toutefois, on ne peut exclure la possibilité d'effets indésirables qui surviendrait au-delà du suivi (29 jours) de l'analyse intermédiaire de l'essai clinique [Weinreich <i>et al.</i> , 2020].						
Casirivimab/Imdevimab	COVID-19 Non hospitalisée	Quantité d'études :1 N bras casirivimab/imdevimab = 182 N bras Placébo = 93	Faible (Paramètre secondaire d'une analyse intermédiaire)	Non applicable Une seule étude	Aucun Pas d'effets indésirables graves liés au traitement pendant la durée de suivi de l'étude	Faible Étude réalisée aux États-Unis; contexte clinique
		Devis : 1 ECRA à double insu (analyse intermédiaire)				
		Biais/limites: Modéré				
		Précision : Pas de puissance statistique				

ANNEXE C

Recommandations cliniques

Tableau C-1 Recommandations cliniques des autorités internationales, des sociétés savantes et de panel d'experts

Jurisdiction	Recommandation
Australie – 2 décembre 2020 [National COVID-19 Clinical evidence taskforce, 2020]	Do not use bamlanivimab for the treatment of COVID-19 outside of randomised trials with appropriate ethical approval. Trials are needed in special populations, including children and adolescents, pregnant and breastfeeding women, older people living with frailty and those receiving palliative care. Until further evidence is available, do not use bamlanivimab to treat COVID-19 in these populations unless they are eligible to be enrolled in trials.
Canada – 3 décembre 2020 [CADTH, 2020]	Given the limitations associated with the interim analysis, a phase III trial comparing bamlanivimab to placebo with a clinically important primary end point and adequate adjustment for multiplicity is necessary to determine whether bamlanivimab offers true benefit of outpatients with mild or moderate COVID-19.
Canada – 20 novembre 2020 [CPTG, 2020]	Given these concerns and the low quality of evidence of clinical efficacy and safety from clinical trial data, the CPTG does not have sufficient evidence at this time to recommend the use of bamlanivimab outside of randomized controlled trials.
États-Unis (IDSA) – 18 novembre 2020 [IDSA, 2020]	Among ambulatory patients with COVID-19, the IDSA guideline panel suggests against the routine use of bamlanivimab . (Conditional recommendation, Very low certainty of evidence). <ul style="list-style-type: none"> Remark: In patients at increased risk (as defined by the FDA EUA), bamlanivimab is a reasonable treatment option if, after informed decision-making, the patient puts a high value on the uncertain benefits and a low value on uncertain adverse events.
États-Unis (NIH) – 18 novembre 2020 [NIH, 2020]	<ul style="list-style-type: none"> At this time, there are insufficient data to recommend either for or against the use of bamlanivimab for the treatment of outpatients with mild to moderate COVID-19. Bamlanivimab should not be considered the standard of care for the treatment of patients with COVID-19. Patients who are hospitalized for COVID-19 should not receive bamlanivimab outside of a clinical trial.
États-Unis (NIH) – 02 décembre 2020 [NIH, 2020]	<ul style="list-style-type: none"> At this time, there are insufficient data to recommend either for or against the use of casirivimab plus imdevimab for the treatment of outpatients with mild to moderate COVID-19. The casirivimab plus imdevimab combination should not be considered the standard of care for the treatment of patients with COVID-19. Patients who are hospitalized for COVID-19 should not receive casirivimab plus imdevimab outside of a clinical trial.
France (HAS) – 24 novembre 2020 [HAS, 2020]	A ce jour, la preuve d'efficacité de ces biothérapies (dont le bamlanivimab) dans le traitement de la COVID-19 n'est pas établie dans des études de phase III contrôlées, randomisées. Aucune recommandation ne préconise leur utilisation en dehors d'un encadrement dans un essai clinique.

ANNEXE D

Liste des experts consultés

Dr Philippe Bégin MD, FRCPC, Ph.D, allergologue-immunologue, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine et Centre hospitalier de l'Université de Montréal; professeur agrégé de clinique, Université de Montréal, Montréal (Québec).

Dr Alexandre Boudreault MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, CHUQ-Hôtel-Dieu, Québec, CIUSSS de la Capitale-Nationale

Dr Hugo Chapdelaine MD, FRCPC, immunologue, directeur de la clinique d'immunodéficience primaire de l'adulte, Institut de recherches cliniques de Montréal

Dr David Claveau MD, FRCPC, urgentologue-intensiviste, Centre hospitalier affilié universitaire régional de Trois-Rivières, CIUSSS de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec

Mme Alexandra Covrig, PharmD, M.Sc., pharmacienne, Hôtel-Dieu de Lévis, CISSS de Chaudière-Appalaches

Dr Philippe Jutras MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôpital de Rimouski, CISSS Bas-St-Laurent

Dr Elie Haddad MD, PhD., FRCPC, immunologue, CHU-Sainte-Justine, Montréal

Dre Me-Linh Luong MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôpital général Juif de Montréal, CIUSSS du Centre-Ouest-de-l'Île-de-Montréal

M. Christopher Marquis, B. pharm., M.Sc., pharmacien, CHU-Sainte-Justine, Montréal

Dr François Ménard MD, M.Sc., FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôpital de Chicoutimi, CIUSSS du Saguenay-Lac-Saint-Jean.

Dr Alexis Turgeon MD, M.Sc., FRCPC, interniste-intensiviste, CHUQ-Hôpital de l'Enfant-Jésus, CIUSSS de la Capitale-Nationale

Dre Isabelle Viel-Thériault MD, FRCPC, pédiatre-infectiologue, CHUQ-CHUL, Québec, CIUSSS de la Capitale-Nationale



Siège social

2535, boulevard Laurier, 5^e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
418 643-1339

Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12^e étage, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
514 873-2563
inesss.qc.ca